

DEFICIENCIA DE HIERRO Y DESENLACES CLÍNICOS EN SUJETOS CON
INSUFICIENCIA CARDIACA: ESTUDIO FERR-ICC

JESSICA ANDREA HERNÁNDEZ DURÁN

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA

2022

DEFICIENCIA DE HIERRO Y DESENLACES CLÍNICOS EN SUJETOS CON
INSUFICIENCIA CARDIACA: ESTUDIO FERR-ICC

JESSICA ANDREA HERNÁNDEZ DURÁN

Trabajo de Grado para Optar al Título de Especialista en Medicina Interna

Director

Boris Eduardo Vesga Angarita
Médico Internista Cardiólogo Hemodinamista

Codirector

Juan Fernando Carvajal Estupiñán
Médico Internista Cardiólogo Clínico Falla Cardíaca

Asesora

Claudia Lucía Figueroa Pineda
Msc. Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA

2022

CONTENIDO

	pág.
1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO.....	12
1.1 TÍTULO	12
1.2 INVESTIGADOR PRINCIPAL	12
1.3 DIRECTOR DEL PROYECTO	12
1.4 CODIRECTOR DEL PROYECTO.....	12
1.5 ENTIDAD	12
1.6 LUGAR DE EJECUCIÓN	12
1.7 DURACIÓN DEL PROYECTO.....	12
1.8 ASESOR EPIDEMIOLÓGICO.....	12
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	13
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2.2 HIPÓTESIS.....	13
2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	13
2.4 MARCO TEÓRICO	15
2.4.1 Epidemiología de la insuficiencia cardiaca.....	15
2.4.2 Impacto de la IC en calidad de vida.	17
2.4.3 Síntomas representados en clase funcional NYHA.	19
2.4.4 Capacidad de esfuerzo físico.....	20
2.4.5 Análisis del impacto de las comorbilidades en IC: anemia y DH.....	21
2.4.6 Déficit de hierro como comorbilidad independiente en IC: Diagnóstico del déficit de hierro.	24
3. OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GENERAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33

	pág.
4. MATERIALES Y MÉTODOS	35
4.1 DISEÑO METODOLÓGICO.....	35
4.1.1 Tipo de estudio.	35
4.2 MARCO MUESTRAL	35
4.2.1 Tipo de muestreo.	35
4.2.2 Población a estudio.....	35
4.2.3 Población blanco.....	35
4.2.4 Tamaño de muestra.	35
4.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	37
4.3.1 Criterios de inclusión.....	37
4.3.2 Criterios de exclusión.....	37
4.4 DEFINICIONES OPERATIVAS.....	38
4.6 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	45
4.6.1 Diseño del estudio.	45
4.7 TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES.....	47
4.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS	48
5. RESULTADOS.....	49
5.1 PREVALENCIA DE DH.....	50
5.5 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON IC CRÓNICA...61	61
5.6 ANALISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON DÉFICIT DE HIERRO.....	62
6. DISCUSIÓN	67
6.1 EL DÉFICIT DE HIERRO ES UN FACTOR CLAVE EN LA CLASE FUNCIONAL DE PACIENTES CON IC.	68
6.2 EL ESTADO DEL HIERRO CONDICIONA PEOR CAPACIDAD FUNCIONAL Y MENOR TOLERANCIA AL EJERCICIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.	71

	pág.
6.3 LA ANEMIA COMO MARCADOR DE DÉFICIT DE HIERRO	72
6.4 IMPACTO DEL DÉFICIT DE HIERRO EN EL PACIENTE CON IC	74
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	76
8. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	79
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	80
10. CONCLUSIONES	82
11. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	84
12. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	85
13. FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES.....	86
BIBLIOGRAFÍA.....	87

LISTA DE CUADROS

	pág.
Cuadro 1. Variables sociodemográficas	40
Cuadro 2. Variables de tiempo.....	41
Cuadro 3. Variables de antecedentes personales y familiares	42
Cuadro 4. Variables de laboratorios iniciales	43
Cuadro 5. Variables de examen físico	44
Cuadro 6. Variables de medicamentos	45
Cuadro 7. Comportamiento clínico y demografico en pacientes con IC con y sin deficiencia de hierro.....	58

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Esquema que representa la relación de ambas comorbilidades y su interacción con DH.....	22
Figura 2. Clasificación funcional de los síntomas	39
Figura 3. Diagrama de flujo.....	50
Figura 4. Asociación entre anemia y déficit de hierro	51
Figura 5. Asociación entre la clase funcional NYHA con la mortalidad de pacientes con IC a 24 meses de seguimiento.....	62
Figura 6. Kaplan Meier Tasa de sobrevida estimada según clase funcional NYHA	63
Figura 7. Kaplan Meier Tasa de sobrevida estimada según deficiencia de hierro .	64
Figura 8. Kaplan Meier Tasa de sobrevida estimada según fracción de eyección ventricular izquierda.....	66

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Prevalencia de deficit de hierro en pacientes con IC	50
Tabla 2. Características basales de los pacientes con déficit de hierro	52
Tabla 3. Niveles basales de bioquímica sanguínea	54
Tabla 4. Hallazgos Ecocardiográficos en pacientes con DH.....	55
Tabla 5. Características clinicas basales que comparan pacientes con y sin deficiencia de hierro	56
Tabla 6. Mortalidad en pacientes con y sin deficiencia de hierro en los primeros 24 meses	61
Tabla 7. Asociación entre el déficit de hierro con la mortalidad de pacientes con diagnóstico de IC a 24 meses de seguimiento	63
Tabla 8. Factores de riesgo asociados a mortalidad de los pacientes con IC en los siguientes 24 meses del estudio de hierro	65
Tabla 9. Asociación entre fracción de eyección del ventrículo izquierdo y mortalidad a 24 meses de seguimiento	66

GLOSARIO

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyetina

ATP: adenosin-tri-fosfato

CONFIRM-HF: ferric carboxymaltose evaluation on performance in patients with iron deficiency in combination with chronic heart failure

DH: déficit de hierro

FAIR-HF: ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IC: insuficiencia Cardíaca

IST: índice de saturación de transferrina

KCCQ: Kansas City cardiomyopathy questionnaire

K/DOQI: kidney disease outcomes quality initiative

MHC: hemoglobina corpuscular media

NYHA: New York heart failure association

RDW: red cell distribution width o anchura de distribución celular

sTfR: receptor soluble de transferrina

T6M: test de 6 minutos

VCM: volumen corpuscular medio

RESUMEN

TÍTULO: Deficiencia de hierro y desenlaces clínicos en sujetos con insuficiencia cardíaca: Estudio FERR-ICC

AUTOR: Jessica Andrea Hernández Durán

PALABRAS CLAVE: anemia, deficiencia de hierro, insuficiencia cardíaca

DESCRIPCIÓN: Introducción: la deficiencia de hierro podría estar asociada con mayor intolerancia al ejercicio, mala calidad de vida, mayor riesgo de hospitalización y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. La deficiencia de hierro es reconocida como una comorbilidad independiente en insuficiencia cardíaca, sin embargo, se desconoce su asociación con desenlaces mayores en estos pacientes. Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, cohorte retrospectiva, muestreo no probabilístico por conveniencia, pacientes mayores de 18 años, habitantes del Nororiente de Colombia con insuficiencia cardíaca tratados ambulatoriamente entre los años 2016 - 2019. Objetivo: Evaluar la asociación entre el déficit de hierro y la clase funcional New York Heart Association de pacientes con diagnóstico de Insuficiencia cardíaca. Resultados: Se estudiaron 215 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca y deficiencia de hierro, 116 (53,59%) mujeres, 88,37% procedentes de área urbana, mediana de edad 71 años. La prevalencia de deficiencia de hierro en insuficiencia cardíaca fue 28%, la deficiencia absoluta de hierro se presentó en 78,21% de los pacientes, con una prevalencia de anemia de tan solo el 43,58%. La mortalidad de causa cardiovascular correspondió al 75%. El déficit de hierro mostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a 24 meses de seguimiento. Siendo un factor de riesgo que duplica el riesgo de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca y se hizo especialmente evidente a partir del décimo mes del seguimiento. Para los demás factores de riesgo estudiados, no se encontró diferencias estadísticamente significativas asociables con la mortalidad a 24 meses. Conclusión: El impacto del déficit de hierro de forma independiente a la anemia, se encontró en pacientes Fracción de eyección ventricular izquierda reducida y con mayor severidad de disfunción ventricular izquierda, por lo cual se convierte en un objetivo terapéutico en fases tempranas de la insuficiencia cardíaca.

*Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Medicina Interna. Director: Boris Eduardo Vesga Angarita. Médico Internista Cardiólogo Hemodinamista. Codirector: Juan Fernando Carvajal. Médico Internista Cardiólogo Clínico Falla Cardíaca.

ABSTRACT

TITLE: Iron deficiency and clinical outcomes in subjects with heart failure: FERR-ICC study.

AUTHOR: Jessica Andrea Hernández Durán

KEY WORDS: anemia, iron deficiency, heart failure.

DESCRIPCIÓN: Introduction: iron deficiency could be associated with increased exercise intolerance, poor quality of life, increased risk of hospitalization and mortality in patients with heart failure. Iron deficiency is recognized as an independent comorbidity in heart failure; however, its association with major outcomes in these patients is unknown. Materials and methods: Observational, analytical, retrospective cohort study, non-probabilistic sampling by convenience, patients older than 18 years, inhabitants of Northeastern Colombia with heart failure treated as outpatients between 2016 - 2019. Objective: To evaluate the association between iron deficiency and New York Heart Association functional class in patients diagnosed with heart failure. Results: 215 patients with a diagnosis of heart failure and iron deficiency were studied, 116 (53.59%) women, 88.37% from urban area, median age 71 years. The prevalence of iron deficiency in heart failure was 28%, absolute iron deficiency was present in 78.21% of patients, with a prevalence of anemia of only 43.58%. Cardiovascular mortality corresponded to 75%. Iron deficiency showed a statistically significant association with mortality at 24 months' follow-up. It is a risk factor that doubles the risk of mortality in patients with heart failure and was especially evident after the tenth month of follow-up. For the other risk factors studied, no statistically significant differences associated with mortality at 24 months were found. Conclusion: The impact of iron deficiency, independently of anemia, was found in patients with reduced left ventricular ejection fraction and with greater severity of left ventricular dysfunction, making it a therapeutic target in early stages of heart failure.

*Degree work

** School of Health. School of Medicine. Specialization in Internal Medicine. Director: Boris Eduardo Vesga Angarita. Internist Cardiologist Cardiologist Hemodynamicist. Co-director: Juan Fernando Carvajal. Internist Cardiologist Cardiologist Clinical Cardiac Failure.

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

1.1 TÍTULO

Deficiencia de hierro y desenlaces clínicos en sujetos con insuficiencia cardiaca:
Estudio FERR-ICC

1.2 INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Jessica Andrea Hernández Durán

1.3 DIRECTOR DEL PROYECTO

Dr. Boris Eduardo Vesga Angarita

1.4 CODIRECTOR DEL PROYECTO

Dr. Juan Fernando Carvajal

1.5 ENTIDAD

Universidad Industrial de Santander

1.6 LUGAR DE EJECUCIÓN

Instituto del Corazón de Bucaramanga S.A. Nit 804.014.839-1
Sede Ambulatoria Carrera 28 #40-11, Bucaramanga, Santander- Colombia

1.7 DURACIÓN DEL PROYECTO

12 meses de recolección de pacientes y 3 mes de análisis

1.8 ASESOR EPIDEMIOLÓGICO

Dra. Claudia Lucia Figueroa Pineda

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe algún cambio en la clase funcional según la clasificación NYHA de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica al corregírseles la deficiencia de hierro?

2.2 HIPÓTESIS

- Hipótesis nula:

La corrección de la deficiencia de hierro con carboximaltosa férrica no cambia los síntomas ni la clase funcional de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica.

- Hipótesis alterna (Hipótesis del estudio):

La corrección de la deficiencia de hierro con carboximaltosa férrica mejora los síntomas y la clase funcional de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica.

2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La insuficiencia cardíaca crónica es un síndrome clínico que genera alta carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Esta condición la ha convertido en un problema de interés en salud pública debido a sus consecuencias médicas, sociales y económicas¹.

A pesar de los avances en el tratamiento de la Insuficiencia cardíaca (IC), los pacientes tienen riesgo de deterioro clínico progresivo con impacto negativo en su

¹ Bui AL, Horwich TB, y Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nature Reviews Cardiology. 2011, vol. 8, nro.1, pp. 30-41. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165.

calidad de vida y su funcionalidad. La complejidad en el tratamiento y control, entre otras razones, explican las frecuentes comorbilidades asociadas a esta patología².

La evaluación inicial de rutina a todos los pacientes con IC debe incluir una evaluación de anemia, ya que esta condición se asocia de forma independiente con la gravedad de la presentación clínica de la IC. Igualmente, el déficit de hierro (DH) parece estar asociado de forma exclusiva con una peor capacidad de ejercicio físico en estos pacientes, así como también se ha asociado a una mayor morbimortalidad³.

Inicialmente el DH solo se consideraba clínicamente relevante en el contexto de anemia⁴. Sin embargo, los últimos datos confirman la importancia del DH aun sin esta. Aunque el DH es fácilmente diagnosticado por medio de dos marcadores (ferritina sérica y saturación de transferrina), está siendo sub-diagnosticado en los pacientes con IC y pudiera tener una prevalencia > 55% en pacientes con IC crónica e incluso > 80% en pacientes con IC aguda⁵.

Cuando se diagnostica el DH y después de una evaluación completa de la etiología; la reposición intravenosa con hierro carboximaltosa⁶, especialmente en el contexto de deficiencia de hepcidina concomitante en la IC, puede mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en estos pacientes con un perfil de efectos adversos aceptables⁷.

² *Ibíd.*

³ Comin-Colet J, et al. The effect of intravenous ferric carboxy maltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *European Heart Journal*. 2013, vol. 34, nro.1, pp. 30-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr504.

⁴ *Ibíd.*

⁵ Klip IT, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013, vol.165, nro.4, pp. 575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.

⁶ Comin-Colet J. *et al.* Op. Cit.

⁷ Klip IT. *et al.* Op. Cit.

Conocer el impacto en escenarios de vida renal del DH en pacientes con IC y la respuesta clínica después de su corrección plantea la realización de este estudio.

2.4 MARCO TEÓRICO

2.4.1 Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca (IC) es una manifestación avanzada de la mayoría de las cardiopatías⁸. A pesar de los avances realizados en las últimas décadas, la IC es una patología de alta complejidad clínica que alcanza dimensiones epidémicas y condiciona un mal pronóstico y una peor calidad de vida en estos pacientes⁹. Además, la elevada tasa de reingresos hospitalarios por descompensación aguda aumenta la carga económica para el sistema sanitario, lo que hacen de esta patología un reto para los sistemas de salud¹⁰.

La IC afecta a 5,1 millones de pacientes en USA según el último registro NHANES y tiende a aumentar en prevalencia, incidencia y mortalidad por IC. Los datos en Colombia son escasos, sin embargo, se estimó una prevalencia de 2,3% que corresponde a 1.097.201 pacientes afectados para el año 2012. El impacto de la IC, está condicionado en parte por un pronóstico desfavorable a mediano plazo.

La historia natural de la IC se caracteriza por la presencia de múltiples descompensaciones, que habitualmente requieren hospitalización¹¹. Después del diagnóstico clínico de IC, los pacientes tienden a ser hospitalizados en promedio 0,87 veces al año. Si el paciente requiere rehospitalización por IC se estima que 3 al 10% de estos pacientes fallecen dentro del hospital; 10 al 20% en los primeros 30-60 días y el 50% fallecen en los primeros 6 meses después del egreso (6). Se

⁸ Bui AL. *et al.* Op. Cit.

⁹ Comin-Colet J. *et al.* Op. Cit.

¹⁰ Klip IT. *et al.* Op. Cit

¹¹ Singh B, et al. Hecpidin: A novel peptide hormone regulating iron metabolism. Clinica Chimica Acta.2011, vol. 412, nro. 11-12, pp.823---30. DOI: 10.1016/j.cca.2011.02.014.

ha estimado que la mortalidad a 8 años desde el diagnóstico de IC es del 80% en hombres y 70% en mujeres¹².

El registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA) incluyó 2528 pacientes con diagnóstico de IC distribuidos en todo el territorio nacional. Este estudio realizado por el capítulo de falla cardíaca, de la Sociedad Colombiana de Cardiología (SCC) es la primera aproximación que se realiza en nuestro país sobre el perfil clínico y demográfico de pacientes con IC¹³. Si analizamos los resultados, son la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica los mayores condicionantes para desarrollar IC¹⁴.

En este contexto, la prevalencia de la IC va en aumento y se espera que siga creciendo en los próximos años¹⁵, por lo tanto, se requieren estrategias de tratamiento de comorbilidades en IC que mejoren la supervivencia global de estos pacientes¹⁶.

En Colombia, según datos del Ministerio de protección social para el 2011 la tasa de mortalidad cardiovascular fue de 6,40 por cada 100,000 habitantes. La IC fue la tercera causa detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular y en mayores de 45 años la IC fue la primera causa¹⁷.

¹²Kroot JJC, et al. Hcpidinín human iron disorders: diagnostic implications. *Clinical Chemistry*.2011, vol.57, nro. 12, pp. 1650---69.22. DOI: 10.1373/clinchem.2009.140053.

¹³ Gómez-Mesa Juan E, et al. Registro colombiano de falla cardíaca (RECOLFACA): metodología y datos preliminares. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2021, vol. 28, nro. 3. DOI: 10.24875/rccar.m21000063.

¹⁴ *Ibíd.*

¹⁵ Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas y JR G-CP. Epidemiology of heart failure. *Revista Española de Cardiología*. 2004, vol. 57, nro. 2, pp. 163–70.

¹⁶ Comín-Colet J, et al. Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56,742 patients. *Revista Española de Cardiología*. 2014, vol. 67, nro. 4, pp. 283-93. DOI: 10.1016/j.rec.2013.12.005.

¹⁷ Gómez-Mesa Juan E. *et al.* Op. Cit.

Los avances farmacológicos y no farmacológicos en el tratamiento de esta entidad, junto con la generalización de la implementación de los programas de manejo de IC en las últimas décadas¹⁸, han supuesto una evolución favorable en términos de reducción de mortalidad¹⁹. Sin embargo, la situación actual de este problema de salud sigue siendo un reto para el profesional y los sistemas sanitarios.

Los sistemas de salud han dirigido los recursos hacia el adecuado abordaje de la patología aguda, pero han ignorado que, en la mayoría de procesos de las diferentes patologías, la fase aguda es una manifestación dentro de un proceso de patología crónica subyacente, que podría ser susceptible de ser corregida de forma preventiva.

Ante la carga de enfermedad por IC y su impacto tanto en el paciente como en los sistemas de salud, el modelo de atención de esta patología demanda dos cambios fundamentales: un sistema más orientado a la cronicidad de la IC y una medicina centrada en la persona.

2.4.2 Impacto de la IC en calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud determina qué aspectos de la vida del paciente están influenciados de forma significativa por la percepción del bienestar físico y/o mental y proporciona una información básica sobre los efectos de una enfermedad y su tratamiento. En la IC hay una especial atención a la limitación funcional que ocasiona la enfermedad y refleja información sobre la repercusión en la realización de las actividades cotidianas de la vida diaria.

¹⁸ Roccaforte R, et al. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2005, vol. 7, nro. 7, pp.1133–44.

¹⁹ Comín-Colet J, et al. Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardíaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. *Revista Española de Cardiología*. 2014, vol. 67, nro. 4, pp. 283-93.

Los pacientes con IC presentan un marcado deterioro de la calidad de vida²⁰ relacionada con la salud en comparación con la población normal y comparado con otras enfermedades crónicas²¹.

Un reciente estudio español multicéntrico, de carácter descriptivo evaluó el nivel de calidad de vida relacionada con la salud en 1037 pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida²² y se estudiaron los factores clínicos asociados a peor calidad de vida²³. La calidad de vida se evaluó con un cuestionario específico Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) y un cuestionario genérico (EuroQol-5D). Uno de los resultados más relevantes de este estudio muestra que la calidad de vida de pacientes de IC con una clase funcional New York Heart Association (NYHA) más avanzada (III-IV), es equiparable al de otras patologías como el Alzheimer o la insuficiencia renal en terapia de diálisis. Las variables que se mostraron como predictores independientes de peor calidad de vida en el análisis multivariado²⁴, fueron: edad avanzada, sexo femenino, peor clase funcional, mayor comorbilidad según el índice de Charlson y una hospitalización reciente por IC²⁵.

En este aspecto, los cuestionarios específicos para pacientes con IC han cobrado un gran impulso en las últimas décadas. Se han publicado y validado varios cuestionarios específicos para la evaluación de calidad de vida en pacientes con IC:

²⁰ Comín-Colet J, et al. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Revista Española de Cardiología*. 2016, vol. 69, nro. 3, pp.256-71. DOI: 10.1016/j.rec.2015.07.030.

²¹ Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009, vol. 361, nro.25, pp.2436-48. Doi.: 10.1056/NEJMoa0908355.

²² Comín-Colet J, et al. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Revista Española de Cardiología*. 2016, vol. 69, nro. 3, pp.256-71. DOI: 10.1016/j.rec.2015.07.030.

²³ Ponikowski P, et al. Beneficial effects of long-term intrave-nous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal* .2015, vol. 36, pp. 657---68.14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.

²⁴ Ibid.

²⁵ Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009, vol. 361, nro.25, pp.2436-48. Doi.: 10.1056/NEJMoa0908355.

- Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)²⁶
- Quality of Life Questionnaire for Severe Heart Failure²⁷
- Chronic Heart Failure Questionnaire²⁸
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire²⁹
- Left Ventricular Dysfunction Questionnaire³⁰

Como se muestra en los estudios de Green CP, *et al.*³¹ y en las Directrices de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de 2021³² su utilidad ha sido demostrada en distintos ámbitos geográficos y en varios idiomas que están al alcance clínico.

2.4.3 Síntomas representados en clase funcional NYHA. Los síntomas por IC cumplen un papel fundamental en múltiples aspectos del manejo de esta patología, desde la fase inicial para poder llegar a un correcto diagnóstico sindromático y la progresión a lo largo de la fase crónica para un correcto tratamiento y paliación de los síntomas en la trayectoria de la enfermedad.

Las guías de práctica clínica recomiendan la evaluación de los síntomas y signos de IC en cada visita médica³³ ya que forman parte de la monitorización de la

²⁶ Rector TS, Kubo SH y Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Hear Fail.* 1987; 3:198–209.

²⁷ Wiklund I, Lindvall K, y Swedberg K ZR. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scandinavian Journal of Psychology.* 1987, vol. 28, nro. 3, pp. 220–5.

²⁸ Guyatt GH, et al. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *Journal of General Internal Medicine.* 1989, vol. 4, nro. 2, pp.101–7.

²⁹ Green CP, *et al.* Development and evaluation of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire: A new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1245–55.

³⁰ O'Leary CJ JP. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart.* 2000;83(6):634–40.

³¹ Green CP. *et al.* Op. Cit.

³² Theresa A McDonagh, *et al.*, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 2021, Vol. 42, nro. 36, pp. 3599–3726, DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

³³ *Ibid.*

respuesta al tratamiento del paciente y son un reflejo de la estabilidad a lo largo del tiempo.

La persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento indica la necesidad de escalar o titular fármacos que modifican la enfermedad, incluso adicionar terapias para el control de comorbilidades que se sabe están directamente relacionadas con el empeoramiento de los síntomas. Ya que esta condición pone al paciente en riesgo de reingresos hospitalarios o muerte.

Estos principales síntomas de los pacientes con IC llevan a una alteración en la capacidad de esfuerzo físico y a la incapacidad para realizar actividades de la rutina diaria³⁴, con un impacto directo en la percepción del estado de salud. Por este motivo los síntomas en IC tienen una relación directa con la calidad de vida³⁵.

2.4.4 Capacidad de esfuerzo físico. La intolerancia al ejercicio se ha usado de forma muy amplia para valorar la severidad de la enfermedad, así como la eficacia del tratamiento. Existen varias formas de evaluar la capacidad funcional del paciente con IC:

- El test de consumo de oxígeno para evaluar la capacidad de esfuerzo máxima³⁶: Es una de las pruebas disponibles con mayor precisión para medir tolerancia al esfuerzo, mediante el cálculo del consumo pico de oxígeno. Ofrece información para valorar la eficacia de una intervención y para realizar una estratificación de riesgo del paciente ambulatorio con opción a terapias avanzadas³⁷, sin embargo, requiere de personal debidamente entrenado.

³⁴ Okonko DO, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 51, nro. 103, pp. 12.43. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.

³⁵ Anker SD. *et al.* Op. Cit.

³⁶ Janicki JS, Weber KT, y McElroy PA. Use of the cardiopulmonary exercise test to evaluate the patient with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1988;9(SUPPL. H):55–8. DOI: 10.1093/eurheartj/9.

³⁷ Mancini DM, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991 Mar; vol. 83, nro. 3, pp.778-86. DOI: 10.1161/01.cir.83.3.778.

- La clasificación de la NYHA es un elemento básico en la evaluación funcional de los pacientes con IC. Informa sobre el estado funcional del paciente, pero además es un importante predictor pronóstico, al haberse evidenciado su asociación con tasas de hospitalización, progresión de la enfermedad y mortalidad en pacientes con IC³⁸. Sin embargo, tiene un alto componente de subjetividad que hace que tenga una reproducibilidad limitada.
- Test de la marcha de los 6 minutos (T6M): Permite valorar la capacidad de esfuerzo submáxima de forma rápida, segura y económica. El test consiste en medir la distancia que un paciente puede caminar en una superficie plana durante 6 minutos. El resultado, expresado en metros, refleja la respuesta integrada al ejercicio³⁹.

Un meta-análisis realizado con 35 estudios, mostró que no existía diferencia en la media de la distancia recorrida en el T6M entre pacientes en NYHA I y NYHA II (420m vs 393m; $p=0,041$), pero sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre NYHA II y NYHA III (393m vs 321m; $p=0.014$) y entre NYHA III y NYHA IV (321m vs 224m; $p=0.027$)⁴⁰ por lo cual no podrían considerarse equiparables o sustitutivos⁴¹.

2.4.5 Análisis del impacto de las comorbilidades en IC: anemia y DH. La anemia es una de las comorbilidades más estudiada en IC por su elevada prevalencia⁴². En IC, la anemia puede ser secundaria a insuficiencia renal, al estado inflamatorio

³⁸ Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. European Heart Journal. 2016, vol.37, nro. 27, pp.2129–200.

³⁹ Climent V, et al. Evaluación de tres cuestionarios de actividad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Revista Española de Cardiología, 2003, vol. 56, nro.1, pp.100–3. DOI: 10.1157/13042348

⁴⁰ Yap J, et al. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. Clinical Cardiology.2015, vol. 38, nro. 10, pp. 621–8..

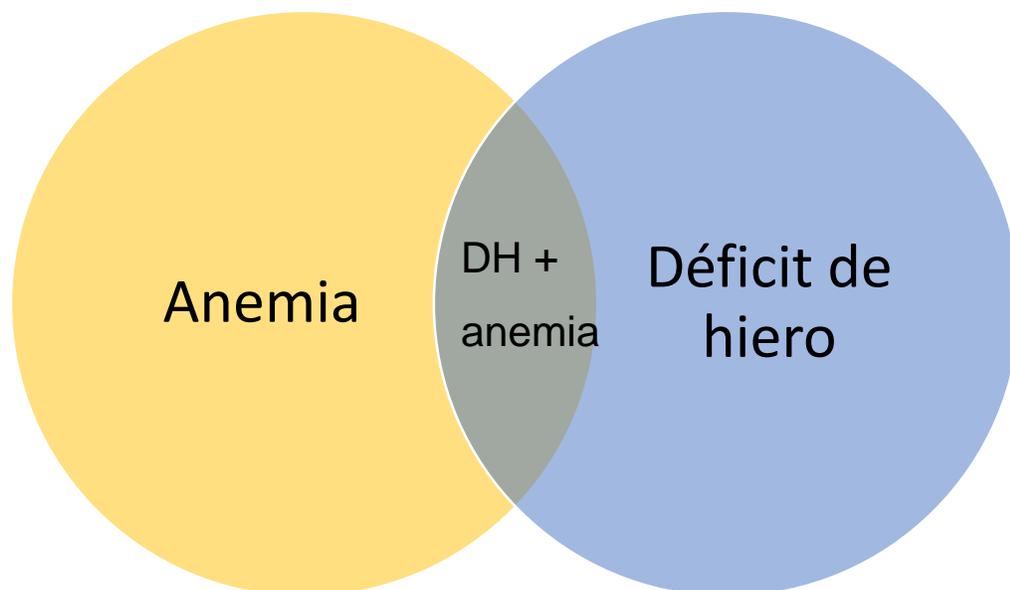
⁴¹ Ibid.

⁴² Dahlström U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. European Heart Journal. 2005, vol. 7, nro. 3, pp. 309–16. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.01.008.

crónico, a la reducción de producción de eritropoyetina, a hemodilución y a deficiencias hemáticas principalmente⁴³.

El estudio de la etiología de la anemia y de sus posibilidades terapéuticas, ha permitido que se evalúe la deficiencia de hierro como una comorbilidad emergente, aún más prevalente que la anemia y que condiciona peor pronóstico de forma independiente a los niveles de hemoglobina en los pacientes con IC⁴⁴. En la siguiente figura se representa de forma esquemática la interacción de estas dos comorbilidades:

Figura 1. Esquema que representa la relación de ambas comorbilidades y su interacción con DH



La visión actual es considerar la anemia, el fin de un proceso que se inicia mucho antes, con la depleción gradual de los depósitos de hierro. La expresión clínica en los pacientes con IC y DH implica la disminución de la capacidad de ejercicio,

⁴³ Ibid.

⁴⁴ Klip IT, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. American Heart Journal. 2013, vol.165, nro.4, pp. 575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.

empeoramiento de clase funcional de *NYHA*, alteraciones cognitivas y del comportamiento y agravamiento de síntomas depresivos⁴⁵.

En el metaanálisis de Groenveld y colaboradores, que incluyó a 153.180 pacientes con IC, reportados en 34 estudios publicados entre 2001 y 2007, la prevalencia calculada de anemia fue del 37,2% (10-49%); una cifra similar se obtuvo en el registro *Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP)*, con 34%. Se considera anemia, según la definición por la Organización Mundial de la Salud, como los valores de hemoglobina ≤ 13 g/L, en el hombre y ≤ 12 en la mujer⁴⁶.

El ciclo biológico del hierro está compuesto de dos vías que aseguran su aporte al organismo: la primera permite recuperar el hierro de los hematíes que son destruidos en el sistema fagocítico mononuclear (SFM) del bazo; la segunda es mediante la absorción del hierro ingerido a través del enterocito. Posteriormente el hierro pasa al torrente sanguíneo y se une a la transferrina, que facilitará su introducción en las células receptoras de hierro. Una vez en el interior de la célula puede seguir tres vías: unirse a la ferritina, ser transportado a la mitocondria, o unirse a los «clústeres» hierro-sulfuro. Cuando los niveles de hierro celular son bajos, se reduce la concentración de clústeres, produciéndose menos ATP. Esto explica por qué mejora la capacidad de ejercicio tras corregir el DH, independientemente de la existencia de anemia⁴⁷.

El metabolismo sistémico del hierro está controlado por mecanismos que involucran a la hepcidina y su receptor (ferroportina), mientras que el metabolismo intracelular

⁴⁵ Yancy CW, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70:776–803.

⁴⁶ Dunlay SM, *et al.* Anemia e insuficiencia cardíaca: un estudio comunitario. *The American Journal of Medicine.* Agosto de 2008, vol. 121, nro. 8, pp. 726-32. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.03.039

⁴⁷ Collins JF, Wessling-Resnick M, y Knutson MD. Heparin regulation of iron transport. *The Journal of Nutrition.* 2008, vol. 138, nro.11, pp. 2284–8. DOI: 10.3945/jn.108.096347

del hierro está controlado por un complejo de proteínas reguladoras del hierro. La hepcidina es una hormona peptídica sintetizada en el hígado, se considera el principal regulador del metabolismo del hierro y parte de una respuesta inmune innata. Es un reactante de fase aguda que interviene en la respuesta inmune antimicrobiana, reduciendo la liberación de hierro en la sangre (con lo que disminuye su disponibilidad para los patógenos exógenos), previene el estrés oxidativo extracelular y modula la respuesta inflamatoria⁴⁸. La hepcidina induce un bloqueo de la excreción celular de hierro, de manera que la absorción de hierro en el duodeno, así como su reciclaje en el SFM se ven reducidos, provocando una disminución de su concentración circulante. En fases iniciales de la IC se produce una estimulación («*hepcidine up-regulation*») en la producción de hepcidina, que retiene el hierro en el SFM, lo que reduce sus concentraciones circulantes y su disponibilidad a los tejidos diana con un doble objetivo: evitar los efectos nocivos del exceso de hierro (estrés oxidativo) y reducir el desarrollo de reacciones inflamatorias. Ambos son mecanismos que subyacen en la progresión del daño cardiovascular. Posteriormente, cuando la enfermedad cardiovascular se encuentra en una fase avanzada y se ha generado un DH, con el consiguiente déficit energético, se desarrolla el proceso contrario («*hepcidine down-regulation*»)⁴⁹, que intenta revertir esta situación. Este proceso explicaría el hallazgo en diferentes estudios de una gradual reducción de los niveles de hepcidina en el curso evolutivo de la IC⁵⁰.

2.4.6 Déficit de hierro como comorbilidad independiente en IC: Diagnóstico del déficit de hierro. Las manifestaciones clínicas del déficit de hierro son muy inespecíficas, es frecuente la disminución de la capacidad de ejercicio, el empeoramiento de la clase funcional, las alteraciones cognitivas y del

⁴⁸ Ibid.

⁴⁹ Kroot JJC. *et al.* Op. Cit.

⁵⁰ Collins JF. Op.Cit.

comportamiento, así como un agravamiento de los síntomas depresivos⁵¹. El estándar de oro para evaluar el déficit de hierro en los tejidos es la biopsia de médula ósea, sin embargo, el carácter invasivo de esta prueba limita su uso. La ferritina y el índice de saturación de transferrina (IST) son los parámetros más empleados en el diagnóstico actual de déficit de hierro en IC.

El grupo de trabajo de anemia de las guías Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)⁵² establece en 2006 que el IST y la ferritina son las principales herramientas para el diagnóstico del déficit de hierro en esta patología. La ferritina sérica refleja el almacenamiento del hierro y el IST (hierro sérico dividido por la capacidad total de unión al hierro sérico) refleja la función de la transferrina, la proteína a la cual se une el hierro en la sangre.

Actualmente, el criterio diagnóstico más utilizado en IC es el que se usó en el estudio FAIR-HF (34) en el cual se define el déficit según dos categorías: déficit absoluto de hierro (ferritina <100 ng/ml e IST < 20%) y déficit funcional (IST < 20% y ferritina 100-299 ng/ml)⁵³.

En el DH absoluto hay déficit en los depósitos (hígado y SF) que impide satisfacer las necesidades del organismo. En el segundo disminuye el hierro disponible, generalmente por mecanismos inflamatorios. En la IC el proceso inflamatorio crónico subyacente estimula la expresión tisular de ferritina, por lo que el punto de corte es superior al de la población sana (100 µg/L)⁵⁴. El índice de saturación de la transferrina (IST) o porcentaje de transferrina con hierro unido a ella es el principal

⁵¹ Manito N, et al. Consensus Document of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Internal Medicine on the diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure. *Revista Clínica Española*. 2017, vol. 217, nro. 1, pp. 35–45.

⁵² IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001, vol. 37. DOI: 10.1016/s0272-6386(01)70008-x.

⁵³ Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009, vol. 361, nro.25, pp.2436-48. Doi.: 10.1056/NEJMoa0908355.

⁵⁴ Ibid.

parámetro para calcular la disponibilidad de hierro circulante. Su disminución (IST < 20%) es un marcador de DH funcional. El DH cursa con elevación de transferrina y TIBC y descenso de IST. El hierro sérico muestra importantes variaciones individuales y ofrece menos información sobre el metabolismo del hierro que la ferritina por lo cual no debería usarse para valorar el DH en la IC. Es importante destacar que ni el hierro sérico ni la transferrina sérica sola deben usarse como biomarcadores del estado del hierro⁵⁵.

El déficit funcional de hierro es más común en las etapas tempranas de la IC, con progresión al déficit absoluto en la medida que avanza el síndrome⁵⁶. Los puntos de corte mencionados no son válidos en la IC aguda, ya que la ferritina aumenta al agravarse el proceso inflamatorio y oxidativo y el IST se eleva artificialmente por el aumento del catabolismo y desnutrición acompañantes que reducen la transferrina⁵⁷.

La recomendación actual en pacientes con IC es realizar un estudio de hierro de forma sistemática una vez al año, ante la agudización clínica de la enfermedad o en presencia de marcadores de progresión (aumento de los péptidos natriuréticos, o disminución de la fracción de eyección) y sobretodo siempre que exista anemia⁵⁸. El receptor soluble de transferrina (sTfR) es una parte del receptor de la membrana celular de los precursores eritroblásticos y de las células que captan hierro. Su incremento refleja la presencia de receptores de transferrina en la superficie de la célula por requerimiento de hierro celular. La medición del sTfR puede ser de especial utilidad en el contexto de la IC aguda, donde aumentan los reactantes de

⁵⁵ Ibid.

⁵⁶ Ibid.

⁵⁷ Ponikowski P, et al. Beneficial effects of long-term intrave-nous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal* .2015, vol. 36, pp. 657---68.14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.

⁵⁸ Theresa A McDonagh. *et al.* Op. Cit

fase aguda y existe mucha variabilidad en los valores de ferritina y de IST⁵⁹. Varios estudios que evalúan el déficit de hierro a nivel medular, muestran que el sTfR es una medida que se ajusta de forma precisa al diagnóstico de ferropenia independientemente de la presencia de anemia⁶⁰.

El déficit de hierro es una de las comorbilidades más frecuentes en IC⁶¹, con una prevalencia estimada del 55% en IC crónica. La prevalencia de déficit de hierro es más alta en estados avanzados de la enfermedad (NYHA III-IV), en mujeres y en pacientes con niveles elevados de marcadores inflamatorios⁶².

2.4.7 Déficit de hierro en IC: impacto clínico y pronóstico. En los últimos años, diversos grupos de investigación han explorado el impacto clínico y pronóstico de la deficiencia de hierro.

En pacientes con IC existen evidencias de que la deficiencia de hierro, y no la anemia, es un predictor independiente de la intolerancia al ejercicio en pacientes con IC. Un estudio prospectivo evaluó la capacidad funcional máxima mediante el consumo máximo de oxígeno (VO₂) y la respuesta ventilatoria al ejercicio (VE-VCO₂) en 443 pacientes con insuficiencia cardíaca estable (NYHA clase I-IV) y FEVI reducida⁶³.

⁵⁹ Jankowska EA, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *European Heart Journal*. 2014, vol. 35, nro. 36, pp. 2468–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu235

⁶⁰ Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*. 1998;92(8):2934–9.

⁶¹ Klip IT, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013, vol.165, nro.4, pp. 575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.

⁶² Jankowska E a, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2010, vol. 31, nro.15, pp.1872–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158.

⁶³ Jankowska EA, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011, vol.17, nro.11, pp.899–906. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003..

Los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa en la capacidad de esfuerzo máxima en los pacientes con déficit de hierro al comparar con los pacientes con estado del hierro normal⁶⁴. El estudio muestra como el déficit de hierro por sí solo, predice una alteración en la capacidad de ejercicio, expresado en términos de consumo máximo de oxígeno, de forma independiente a la anemia⁶⁵. Se ha evidencia que el tratamiento del DH, tiene efectos positivos sobre:

- a) Síntomas: clase funcional NYHA
- b) Capacidad de ejercicio: VO2 máx. T6M
- c) Calidad de vida: Cuestionarios específicos en IC
- d) Reducción riesgo de hospitalizaciones
- e) Reducción riesgo de mortalidad

Dada la prevalencia del déficit de hierro y su impacto negativo en pacientes con IC, existe un interés cada vez mayor en el tratamiento del déficit de hierro. Hasta la fecha, son varios los ensayos clínicos publicados con suplementación con hierro. La utilización de hierro oral tiene limitaciones importantes en el paciente con IC por la mala tolerancia gastrointestinal y la absorción errática debido a varios mecanismos⁶⁶(p. ej. hepcidina elevada, polimedicación). Además, el DH se recupera lentamente, ya que se absorbe tan solo el 10% del hierro que ingerimos por vía oral⁶⁷.

El hierro parenteral es más eficaz en la corrección de la anemia y ferropenia que las preparaciones orales. En la actualidad, se dispone de diferentes presentaciones para uso intravenoso que difieren en sus características físicas y bioquímicas. Hierro sacarosa es un complejo de hidróxido de hierro III muy parecido a la ferritina asociado a un carbohidrato moderadamente estable que, por su peso molecular, no

⁶⁴ Ibid.

⁶⁵ Suominen P, *et al.* Op. Cit.

⁶⁶ Ponikowski P, *et al.* Op. Cit.

⁶⁷ Okonko DO, *et al.* Op. Cit.

se elimina por vía renal ni por diálisis⁶⁸. Después de su administración intravenosa se distribuye rápidamente unido a proteínas plasmáticas, principalmente apotransferrina y ferritina y en segundo lugar Hierro carboximaltosa (HCM) que es un complejo férrico con polímeros de hidratos de carbono. Una vez en el torrente sanguíneo se distribuye rápidamente hacia la médula ósea y se deposita en hígado y bazo. Su vida media es de 7-12 h y su eliminación renal mínima. Posee un mejor perfil de seguridad que permite administrar dosis mayores de hierro (hasta 20 mg/kg, máximo 1.000 mg por sesión a la semana), con un menor tiempo de infusión⁶⁹.

Se dispone de varios estudios con metodología diversa. Entre ellos, Evaluación de carboximaltosa férrica en pacientes con deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca crónica (FAIR-HF) es el primer gran estudio sobre el tratamiento con hierro parenteral, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (2:1) en 459 pacientes ambulatorios con IC y DH, con o sin anemia. El grupo de tratamiento recibió 200 mg de HCM intravenoso semanal, hasta alcanzar la dosis necesaria para corregir el DH, calculada mediante la fórmula de Ganzoni, y posteriormente 200 mg intravenosa mensuales durante 6 meses (fase de mantenimiento)⁷⁰. El objetivo primario fue la calidad de vida y la mejoría sintomática en la semana 24. El 50% de los pacientes del grupo de intervención exhibieron una mejoría sintomática moderada o manifiesta comparados con el 28% del grupo placebo (OR 2,51; IC95% 1,75-3,61). La mejoría en la clase funcional también fue superior en la semana 24 para el grupo tratado, 47 vs. 30% (OR 2,40 IC95% 1,55-3,71). No hubo diferencias significativas entre pacientes con y sin anemia⁷¹.

El estudio Evaluación de la carboximaltosa férrica sobre el rendimiento en pacientes con deficiencia de hierro en combinación con insuficiencia cardíaca crónica

⁶⁸ Anker SD, *et al.* Op. Cit.

⁶⁹ Ibid.

⁷⁰ Ibid.

⁷¹ Ibid.

(CONFIRM-HF) diseñado por el mismo grupo del estudio FAIR-HF para comprobar el beneficio y la seguridad de HCM intravenoso a largo plazo, incluyó 152 pacientes por brazo (placebo solución salina) durante 52 semanas, utilizando dosis superiores en la fase de corrección de la anemia, seguidos de dosis trimestrales de mantenimiento de 500 mg. El criterio de valoración principal fue el cambio en la distancia recorrida del test de 6 minutos desde el inicio hasta la semana 24. Los puntos finales secundarios incluyeron cambios en la clase de la New York Heart Association (NYHA), Evaluación Global del Paciente, calidad de vida relacionada con la salud (QoL), y tasa de hospitalización por empeoramiento de la IC. El grupo tratado con hierro intravenoso obtuvo una mejoría en la distancia recorrida en test de 6 minutos (objetivo principal del estudio) de 33 m después de seis meses, en comparación con placebo, que se mantuvo hasta los 12 meses. Esta mejoría fue independiente de la presencia de anemia, concentración de ferritina previa y clase funcional, siendo más relevante en los pacientes con diabetes mellitus 2 o insuficiencia renal. También los objetivos secundarios como calidad de vida, cansancio y mejoría de la clase funcional en la semana 24, mostraron diferencias significativas a favor de los pacientes tratados con HCM. Adicionalmente hubo una reducción importante del riesgo de ingreso hospitalario por IC en el brazo de tratamiento (riesgo relativo [RR] de 0,39; intervalo de confianza al 95% [IC95%] (0,19-0,82); $p = 0,009$)⁷².

Los hallazgos del estudio CONFIRM-HF son consistentes con los del estudio FAIR-HF, pero con los pacientes seguidos al año y utilizando dosis únicas, pero más altas de hierro. Un 75% de los pacientes obtuvieron beneficio clínico con sólo dos dosis de hierro intravenoso.

⁷² Ponikowski P, et al. Op Cit.

Recientemente se han presentado los datos de un metanálisis⁷³ que incluye cuatro estudios (FER-CARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF y CONFIRM-HF) con 839 pacientes tratados con HCM vs. placebo. Los resultados muestran una reducción significativa de un 41% de la mortalidad cardiovascular y de las hospitalizaciones de causa cardiovascular (RR 0,59[IC95% 0,40-0,88]; p = 0,009) con el HCM. También se reduce de forma significativa un 59% las hospitalizaciones por IC (RR 0,41 [IC95% 0,23-0,73]; p = 0,003)⁷⁴.

Estos estudios a gran escala: el estudio FAIR-HF demostró mejoras en la clase de NYHA y la capacidad funcional durante una exposición a corto plazo. El estudio CONFIRM-HF incluyó una cohorte más grande de pacientes (n ° 304) y demostró mejoras en T6M. El metanálisis de cuatro estudios prospectivos controlados (631 pacientes) evaluó el efecto del hierro intravenoso sobre las muertes, hospitalizaciones y otros eventos en pacientes con IC y DH. Los pacientes que recibieron hierro intravenoso experimentaron mejoras limitadas, pero estadísticamente significativas en la capacidad funcional y la FEVI, pero no hubo reducción en la tasa de mortalidad. El ensayo FAIR-HF 2 está en marcha para abordar aún más el beneficio potencial del hierro intravenoso en la IC asociado con la DH.

Las recientes guías de IC de la European Society of Cardiology 2021 han dado una recomendación clase IIa, nivel de evidencia A, al tratamiento con HCM para pacientes sintomáticos con FEVI reducida y DH (ferritina sérica <100 µg/L, o ferritina sérica entre 100-299 µg/L e índice desaturación de la transferrina <20%) para aliviar la sintomatología, mejorar la capacidad al ejercicio y la calidad de vida. Los

⁷³ Zhang J, et al. Efficacy and safety of iron therapy in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis based on 15 randomised controlled trials. *Postgraduate Medical Journal*. 2020, vol. 96(1142), pp. 766-776. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-137342.

⁷⁴ Ponikowski P, et al. *Op Cit*.

pacientes han de encontrarse euvolémicos, con niveles de hemoglobina < 15 g/dl y con tratamiento médico óptimo antes de evaluar el tratamiento del DH⁷⁵.

Podemos concluir que la reposición con hierro intravenoso en pacientes con déficit de hierro e IC, mejora capacidad de esfuerzo⁷⁶, síntomas, calidad de vida y clase funcional de forma independiente al estado anémico⁷⁷. Estas evidencias apoyan con el máximo nivel de recomendación el estudio periódico de las diferentes comorbilidades en IC, en el que se incluyen: los parámetros diagnósticos del déficit de hierro. Esto se complementa con la reciente indicación de corrección del déficit de hierro con hierro intravenoso en los pacientes con IC que están sintomáticos con un nivel de recomendación IIa y nivel de evidencia A⁷⁸ (20) con la finalidad de mejorar síntomas, capacidad de ejercicio y calidad de vida.

⁷⁵ Theresa A McDonagh, et al. Op Cit.

⁷⁶ Klip IT, et al. Op Cit.

⁷⁷ Jankowska E a, et al. Op Cit.

⁷⁸ Theresa A McDonagh, et al. Op Cit.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre el déficit de hierro y la clase funcional NYHA de pacientes con diagnóstico de IC que asisten a la consulta externa de cardiología del Instituto del Corazón de Bucaramanga, en el período de enero de 2016 a diciembre de 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Calcular la prevalencia de la deficiencia de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.
2. Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica y deficiencia de hierro.
3. Comparar la trayectoria de los síntomas en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica a quienes se les logro corregir la deficiencia de hierro y los pacientes a quienes no se les logro corregir la deficiencia de hierro en los siguientes 24 meses de seguimiento en sus controles médicos por cardiología.
4. Evaluar hospitalizaciones por empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardiaca crónica durante el primer año después de la administración de hierro carboximaltosa.
5. Describir los factores de riesgo en mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en los siguientes 24 meses de seguimiento en sus controles médicos por cardiología

6. Evaluar mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y la asociación respecto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de estos pacientes.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1.1 Tipo de estudio. Estudio observacional, analítico, cohorte retrospectiva.

4.2 MARCO MUESTRAL

4.2.1 Tipo de muestreo. Muestreo no probabilístico por conveniencia

4.2.2 Población a estudio. Pacientes mayores de 18 años, habitantes del Nororiente de Colombia con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica que asistieron a la consulta externa de cardiología del Instituto del Corazón de Bucaramanga entre el 2016 – 2019.

4.2.3 Población blanco. Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica estable, en el entorno ambulatorio de la consulta externa de cardiología del Instituto del Corazón de Bucaramanga a quienes se diagnosticó deficiencia de hierro entre el 2016 – 2019.

4.2.4 Tamaño de muestra. La evidencia clínica sobre la incidencia de DH en pacientes con IC crónica es muy amplia. Hasta la fecha, dos grandes estudios de intervención, a gran escala: El estudio FAIR-HF (Evaluación de carboximaltosa férrica en pacientes con deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca crónica)⁷⁹ demostró mejoras en la clase de NYHA y la capacidad funcional en los pacientes que recibieron hierro carboximaltosa. El ensayo CONFIRM-HF (Evaluación de la carboximaltosa férrica sobre el rendimiento en pacientes con deficiencia de hierro en combinación con insuficiencia cardíaca crónica)⁸⁰ incluyó una cohorte más

⁷⁹ Anker SD, *et al.* Op. Cit.

⁸⁰ Ponikowski P, *et al.* Op. Cit.

grande de pacientes (n ° 304) y demostró mejoras en T6M en los pacientes que recibieron hierro carboximaltosa.

Teniendo en cuenta lo anterior, se tomó los datos aportados en el estudio FAIR-HF, en el cual la evaluación global del paciente en la semana 24 mejoró en el grupo de carboximaltosa férrica, con un 50% de los pacientes que informaron que mejoraron mucho o moderadamente, en comparación con el 28% de los pacientes en el grupo placebo (odds ratio para estar en un mejor rango, 2.51; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.75 a 3.61; P <0.001). De manera similar, la clase funcional NYHA en la semana 24, mejoró en el grupo de carboximaltosa férrica en un 47% con una clase funcional I o II de NYHA, en comparación con el 30% en el grupo placebo (odds ratio para la mejora por una clase, 2.40; IC 95%, 1.55 a 3.71; P <0.001). Con respecto a la clase funcional NYHA, los odds ratios en la semana 4 y la semana 12 son 3.96 (IC 95%, 1.98 a 7.93) y 3.42 (IC 95%, 2.04 a 5.72).

Por lo tanto, para el cálculo de tamaño de muestra de este estudio se tuvo en cuenta los resultados del estudio FAIR-HF en cuanto a 47% de mejoría en la clase funcional NYHA en paciente con DH que recibieron hierro carboximaltosa comparado con 30% en pacientes que no lo recibieron la suplementación intravenosa, con un OR 2.4 con IC 95%, potencia del 80% por lo cual da un cálculo de 89 paciente en cada grupo, para un error alfa de 0,05. Sin embargo, con el objetivo de mejorar la significancia estadística del estudio se planteó aumentar en un 40% del tamaño de la muestra en cada grupo: expuestos (pacientes con déficit de hierro) y no expuestos (pacientes sin déficit de hierro).

4.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

4.3.1 Criterios de inclusión. Los criterios de inclusión considerados fueron:

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de IC crónica, según la definición operacional para el estudio, en tratamiento farmacológico óptimo según su clase funcional y fracción de eyección del ventrículo izquierdo, quienes asistieron a la consulta externa de cardiología del Instituto del Corazón de Bucaramanga durante los años 2015-2019.
2. Pacientes quienes asistieron a sus controles médicos habituales de las consultas por el servicio de cardiología programados por su Entidad Prestadora de Servicios de Salud (EPS) en el Instituto del Corazón de Bucaramanga en los siguientes 24 meses desde el estudio del perfil de hierro.
3. Paciente con diagnóstico de deficiencia de hierro según la definición operacional para el estudio, se incluirá todas las clases funcionales NYHA, independientemente si los pacientes recibieron tratamiento con hierro carboximaltosa o no.

4.3.2 Criterios de exclusión. Los criterios de exclusión considerados fueron:

1. El paciente con antecedentes de administración de agente estimulante de la eritropoyetina y / o transfusión de sangre en las 6 semanas previas a la selección.
2. Tratamiento con hierro por vía oral.
3. Deficiencia de vitamina B12 y / o ácido fólico.
4. Paciente con pérdida del seguimiento durante los siguientes 24 meses al estudio del perfil de hierro.
5. No dato en historia clínica > 20%

4.4 DEFINICIONES OPERATIVAS

- a) Definición operativa de Insuficiencia Cardíaca Crónica para el estudio: paciente con signos y síntomas clasificados según la clase funcional I/ II / III / IV de la NYHA; FEVI \geq 50%, 40-49% ó $<$ 40%; BNP $>$ 35 pg/mL ó NT-proBNP \geq 125 pg/MI; disfunción diastólica y/o enfermedad estructural cardíaca relevante (hipertrofia ventricular izquierda o dilatación auricular izquierda).
- b) Definición operativa de Deficiencia absoluta de hierro para el estudio: definida como ferritina $<$ 100 ng / ml, o Deficiencia relativa ferritina 100–300 ng / ml y saturación de transferrina $<$ 20%].
- c) Se considerará como Insuficiencia cardíaca (IC) con FEVI conservada como \geq 50%, IC con FEVI mínimamente reducida como 40-49% e IC con FEVI reducida $<$ 40%.
- d) El término IC se utilizará para describir el síndrome sintomático, evaluado según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), la cual describirá la gravedad de los síntomas.

Figura 2. Clasificación funcional de los síntomas

Clasificación funcional de la *New York Heart Association* basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física

Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo pero una actividad menor que la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar

Fuente: Piotr Ponikowski, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Revista Española de Cardiología. 2016. Vol 69 (12). No. 1167.e1-e85.

- e) Un paciente en tratamiento farmacológico con síntomas y signos que no han cambiado durante 1 mes se describirá como un paciente «estable».
- f) Si la IC estable crónica se deteriora, se describirá al paciente como «descompensado»; esto puede suceder lenta o repentinamente

4.5 VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

- Variable dependiente
 1. Evaluación de la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) desde el diagnóstico de deficiencia de hierro y durante los siguientes 24 meses de sus controles médicos habituales por el servicio de cardiología.

- Variables independientes: El formato de recolección de datos incluirá las siguientes variables de interés:

a) Variables sociodemográficas:

Cuadro 1. Variables sociodemográficas

Nombre de la variable	Definición operativa y Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Años cumplidos según Fecha de nacimiento: DD, MM, AA	Cuantitativa, Continua.
Sexo	Condición biológica Masculino – Femenino	Cualitativa, Nominal.
Nivel socio-económico	Estrato socioeconómico definido según el registro en los servicios públicos (Agua). 1, 2, 3, 4, 5 y 6.	Cualitativa, discreta.
Procedencia	Urbana – Rural	Cualitativa, Nominal.
Tipo de afiliación al Sistema General de Seguridad Social de Salud (SGSSS)	Contributivo, subsidiado, vinculado	Cualitativa, Nominal.

b) Variables de tiempo:

Cuadro 2. Variables de tiempo

Nombre de la variable	Definición operativa y Escala de medición	Tipo de variable
Fecha de diagnóstico de la insuficiencia cardiaca	DD/MM/AA	Cualitativa, Nominal.
Fecha de diagnóstico de la deficiencia de hierro	DD/MM/AA	Cualitativa, Nominal.
Número de hospitalizaciones en los últimos 24 meses a causa del empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	Valor numérico	Cuantitativa, discreta.
Muerte por insuficiencia cardiaca	SI/NO	Cualitativa, Nominal.
Muerte por causa no cardiovascular	SI/NO	Cualitativa, Nominal.
Muerte por causa por todas la causas	SI/NO	Cualitativa, Nominal.

c) Variables de antecedentes personales y familiares:

Cuadro 3. Variables de antecedentes personales y familiares

Nombre de la variable	Definición operativa y Escala de medición	Tipo de variable
Tipo de cardiopatía	Isquémica y no isquémica	Cualitativa, Nominal.
Diabetes mellitus tipo 2	SI/NO	Cualitativa, Nominal.
Hipertensión arterial	SI/NO	Cualitativa, Nominal.
Enfermedad renal crónica	SI/NO	Cualitativa, Nominal.
Tasa de filtración glomerular	ml/min/1.73m ²	Cualitativa continua
Antecedente de consumo de cigarrillo	SI/NO Índice tabáquico	Cualitativa, Nominal Cuantitativa discreta
Antecedente de consumo de alcohol	SI/NO ¿Cuánto?	Cualitativa, Nominal Cuantitativa discreta
Arritmia cardíaca	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Infarto agudo de miocardio	SI/NO	Cualitativa, Nominal
Ataque cerebrovascular	SI/NO	Cualitativa, Nominal
Cirugía cardíaca	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Usuario de dispositivo de estimulación cardíaca	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Enfermedad arterial oclusiva crónica	SI/NO	Cualitativa, Nominal
Cáncer	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Enfermedad respiratoria	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Enfermedad músculo esquelética/ tejido conectivo	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Enfermedad gastrointestinal	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Enfermedad hepática crónica	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Demencia	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal

d) Variables de laboratorios iniciales:

Cuadro 4. Variables de laboratorios iniciales

Nombre de la variable	Definición operativa y Escala de medición	Tipo de variable
Hemoglobina	Mg/dl	Cuantitativa, continua
Hierro	ng / Ml	Cuantitativa, continua
Ferritina	ng / Ml	Cuantitativa, continua
Transferrina	ng / mL	Cuantitativa, continua
Índice de Saturación de transferrina	%	Cuantitativa, continua
BPN	pg / Ml	Cuantitativa, continua
NT Pro-BNP	pg / mL	Cuantitativa, continua
AST	U/L	Cuantitativa, continua
ALT	U/L	Cuantitativa, continua
TSH	mUI/ml	Cuantitativa, continua
IgG chagas	Negativo/positivo	Cualitativa, Nominal
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	%	Cuantitativa, continua

e) Variables al examen físico:

Cuadro 5. Variables de examen físico

Nombre de la variable	Definición operativa y Escala de medición	Tipo de variable
Peso	Kg	Cuantitativa, continua.
Talla	M2	Cuantitativa, continua.
Índice de masa corporal	Cociente del peso sobre la talla elevada al cuadrado (kg/m ²).	Cuantitativa, continua.
Presión arterial sistólica	MmHg	Cuantitativa, continua
Presión arterial diastólica	mmHg	Cuantitativa, continua
Frecuencia cardiaca	Latidos por minuto	Cuantitativa, discreta
Clase funcional NYHA	I/II/III/IV	Cualitativa, ordinal.

f) Variables de medicamentos:

Cuadro 6. Variables de medicamentos

Nombre de la variable	Definición operativa y Escala de medición	Tipo de variable
Beta bloqueadores	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA)	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA II)	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM)	SI/NO	Cualitativa, Nominal
Inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina (INRA)	SI/NO	Cualitativa, Nominal
Diurético	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Digoxina	SI/NO	Cualitativa, Nominal
Agentes antitrombóticos	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Anticoagulante	SI/NO ¿Cuál?	Cualitativa, Nominal
Ivabradina	SI/NO	Cualitativa, Nominal

4.6 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

4.6.1 Diseño del estudio. Se tomó la información de la base de datos general de pacientes mayores de 18 años que asistieron a sus controles médicos habituales por el servicio de cardiología en el Instituto del Corazón de Bucaramanga y que

presenten el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y deficiencia de hierro entre los años 2016-2019.

Se revisaron las historias clínicas digitales de los pacientes seleccionados y se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión mencionados. Posteriormente se conformaron tres brazos definidos así:

- Primer brazo: pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y deficiencia de hierro, a quienes se les indicó corrección de la deficiencia con la administración de hierro carboximaltosa intravenosa (la dosis y presentación del medicamento fue indicada por el médico cardiólogo tratante en la consulta habitual de cardiología). Estos pacientes debían tener historia clínica de sus controles por consulta externa cardiología de forma habitual en los siguientes 24 meses al estudio del perfil de hierro.
- Segundo brazo: pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y deficiencia absoluta y relativa de hierro. Estos pacientes al igual que el primer brazo debían tener historia clínica de sus controles por consulta externa cardiología de forma habitual en los siguientes 24 meses al estudio del perfil de hierro.
- Tercer brazo: pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática sin deficiencia de hierro, para comparar y evaluar desenlaces secundarios. Estos pacientes al igual que el primer brazo debían tener historia clínica de sus controles por consulta externa cardiología de forma habitual en los siguientes 24 meses al estudio del perfil de hierro.

Los datos de las variables clínicas a analizar (teniendo en cuenta la unidad de medida y la definición operativa de la variable) fueron recolectados en un instrumento diseñado para tal fin (Formato de recolección de datos). La información consignada en los Formatos de recolección de datos debía tener adecuada legibilidad, certeza y consistencia interna. Los errores detectados fueron reportados, evaluados, notificados al investigador principal y director del proyecto y

debidamente corregidos por la persona entrenada que diligenció los formatos teniendo como fuente primaria la historia clínica digital del paciente.

Una vez finalizo la recolección del total de la información en los Formatos, los registros clínicos fueron digitados en una base de datos en Excel (diseñada con las variables interés del estudio), por duplicado y de forma independiente. Las dos bases de datos resultantes se compararon a fin de detectar errores de digitación, que fueron corregidos usando como referencia lo registrado en el formato original (Formatos de recolección de datos), quedando registro de los cambios realizados. Luego de completar la corrección de errores de digitación se procedió a hacer un chequeo de consistencia interna de los datos. Una vez completado el chequeo de consistencia, la base de datos se consideró como final y se preservó en medio magnético encriptado para su respectivo análisis estadístico.

Se garantizó los derechos de la privacidad, la intimidad y el buen nombre de los sujetos de investigación, en el tratamiento de los datos personales, y en consecuencia todos los datos recolectados fueron protegidos por los principios de legalidad, veracidad, calidad, transparencia, acceso y circulación restringida. Se garantizó la seguridad y confidencialidad de los datos con el uso de codificación de la información y datos encriptados. Con el fin de minimizar los posibles sesgos, para todos los eventos cardiovasculares se utilizó las definiciones estandarizadas. Se tendrá como texto guía “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”, con algunas actualizaciones pertinentes a la DH en IC de la guía más reciente “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”

4.7 TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES

Dando cumplimiento a lo dispuesto en la Ley Estatutaria 1581 de 2012, a su Decreto Reglamentario 1377 de 2013 y a la Resolución de Rectoría 1227 de 2013, la

Universidad Industrial de Santander adopta la política nacional para el tratamiento de datos personales, la cual será informada a todos los titulares de los datos recolectados o que en el futuro se obtengan en el ejercicio de las actividades académicas, culturales, comerciales o laborales derivadas de este proyecto de investigación. En tal sentido, el investigador principal de este proyecto manifiesta que garantiza los derechos de la privacidad, la intimidad y el buen nombre de los sujetos de investigación, en el tratamiento de los datos personales, y en consecuencia todas sus actuaciones se regirán por los principios de legalidad, finalidad, libertad, veracidad o calidad, transparencia, acceso y circulación restringida, seguridad y confidencialidad. Lo anterior implica que todas las personas que en desarrollo de las diferentes actividades del proyecto llegarán a suministrar cualquier tipo de información o dato personal podrán conocerla, actualizarla, rectificarla o suprimirla.

4.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis estadístico descriptivo (univariado) estuvo compuesto de medidas de tendencia central y dispersión, los datos cuantitativos con distribución normal se muestran como promedio y desviación estándar (DE) y los datos que no siguen una distribución normal se muestran como mediana y rango intercuartil (RIQ). Para el análisis bivariado se realizó comparación de proporciones con intervalos de confianza del 95% para la variable de interés que corresponde a mejoría en la clase funcional NYHA mediante Chi cuadrado. Se calculó los OR de acuerdo con la exposición y al evento de mejoría en la clase funcional.

Los resultados son expresados como resultados de la diferencia entre los grupos, con intervalos de confianza del 95% y valores de p. La base de datos de Excel se exportó al software STATA 12.0 (Stata Corporation ®) para su respectivo análisis.

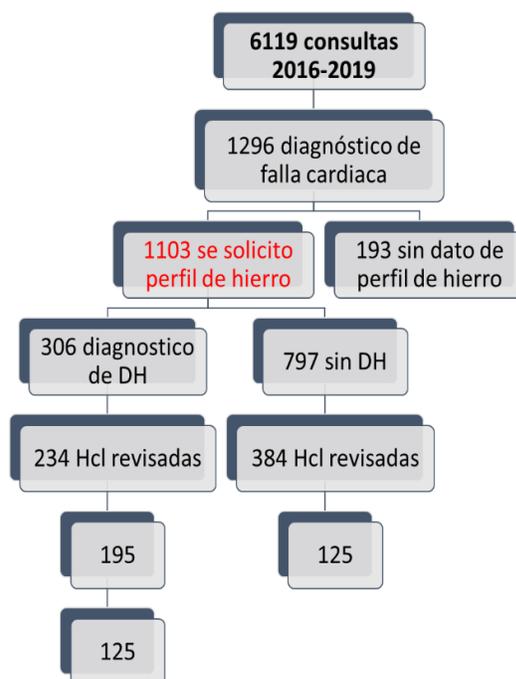
5. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2019 se realizaron 6.119 consultas en el Instituto del Corazón de Bucaramanga de las cuales 1.296 correspondieron a pacientes con diagnóstico de síndrome de insuficiencia cardiaca crónica. De estos pacientes se les solicitó estudio de perfil de hierro a 1.103, como prueba de rutina o ante el empeoramiento de los síntomas por IC. Se encontró que 306 pacientes presentaban deficiencia de hierro, correspondiendo al 28% de la población con IC. Fueron excluidos del análisis 65 pacientes en quienes no se pudo garantizar el seguimiento clínico dado que no continuaron con sus controles médicos en la institución, cinco pacientes se excluyeron porque recibían de forma crónica hierro oral y finalmente dos pacientes adicionales se excluyeron porque no presentaban disfunción del ventrículo izquierdo.

Teniendo en cuenta estas consideraciones se revisaron 234 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de síndrome de falla cardiaca crónica y deficiencia de hierro. Posterior a esta primera revisión se excluyeron 39 historias clínicas debido al “No dato” de las variables clínicas más relevantes para el estudio. Finalmente se garantizó la calidad de los datos obtenidos de 195 historias clínicas de pacientes con deficiencia de hierro e IC los cuales corresponden al análisis univariado del estudio.

Adicionalmente se revisaron 384 historia clínicas de pacientes con diagnóstico de IC sin déficit de hierro teniendo en consideración las mismas variables evaluadas en el primer grupo. Como se observa en la Figura 3, para el análisis bivariado se seleccionaron al azar 125 historias clínicas en cada grupo: primer grupo pacientes con diagnóstico de IC y déficit de hierro y segundo grupo pacientes con IC sin déficit de hierro, que corresponden a más del 40% del tamaño de muestra calculado, para aumentar el poder estadístico del estudio.

Figura 3. Diagrama de flujo



5.1 PREVALENCIA DE DH

Con respecto al primer objetivo específico del estudio se calculó el déficit de hierro en el 28% de los pacientes con IC. En los pacientes con IC y déficit de hierro (n= 195), el déficit absoluto representó el 77,43% como se observa en la Tabla 7.

Tabla 1. Prevalencia de deficit de hierro en pacientes con IC

Variable	Prevalencia
• Déficit de hierro	28% (306/1103)
• Déficit relativo	22,56% (44/195)
• Déficit absoluto	77,43% (151/195)
Anemia en pacientes con DH	23,58% (46/195)

La anemia se presentó en aproximadamente uno de cada cinco pacientes con déficit de hierro, con una prevalencia del 23,58%.

Con respecto a la anemia y el estado de DH no se observa una asociación estadísticamente significativa en pacientes con deficiencia absoluta de hierro como se observa en la Figura 4.

Figura 4. Asociación entre anemia y déficit de hierro

Variable	Pacientes con DH n = 195	Estado del hierro		p
		Déficit relativo n = 44	Déficit absoluto n = 151	
Anemia				
No	149 (76,41%)	35 (79,55%)	114 (75,50%)	0,84
Si	46 (23,58)	9 (20,45%)	37 (24,50%)	

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Con respecto al segundo objetivo específico, se realizó el análisis descriptivo de los pacientes con DH. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de IC fue de 40 meses RIQ 5-81 meses. La mediana de edad fue de 70 años. El 55,4% eran mujeres; 9 de cada 10 pacientes eran de procedencia urbana. El tabaquismo fue relativamente más frecuente en los pacientes con déficit absoluto de hierro. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para El índice de masa corporal y la clase funcional NYHA. (Tabla 2)

El índice de masa corporal fue mayor en los pacientes con déficit absoluto de hierro ($p < 0,01$). Se observó una mayor proporción de déficit absoluto en las clases funcionales NYHA II-III. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según FEVI, etiología de la IC o comorbilidades asociadas.

Tabla 2. Características basales de los pacientes con déficit de hierro

Variable	Pacientes con DH n = 195	Déficit relativo n = 44	Déficit absoluto n = 151	p
Edad (años)	70.2 (RIQ 60-80)	70,5 (RIQ 61-79)	70 (RIQ 62-80)	0,78
Sexo femenino	108 (55,38%)	22 (50%)	86 (56,95%)	0,41
Procedencia Urbana	175 (89,74%)	40 (90,91%)	135 (89,40%)	0,77
Tabaquismo	72 (36,92%)	15 (20,83%)	57 (79,17%)	0,39
Consumo de alcohol	7	-	7	
IMC	24 (RIQ 22.1-29.42)	24,05 (RIQ 22,15-26,35)	25,7 (RIQ 23,20-29,40)	0,006
PAS (mmHg)	115 (RIQ 102-133)	114 (RIQ 103-129)	121 (RIQ 106-133)	0,20
PAD (mmHg)	61 (RIQ 52-70)	62 (RIQ 52-69)	63 (RIQ 56-70)	0,41
FEVI (%)	42% (RIQ 27-58)	40% (RIQ 28-55)	44% (RIQ 30-56)	0,65
FEVI <45%	104 (53,34%)	27 (61,36%)	77 (50,99%)	0,22
Clase funcional de la NYHA				
I	37 (18,97%)	9 (24,32%)	28 (75,68%)	
II	126 (64,61%)	24 (19,05%)	102 (80,95%)	0,02
III	29 (14,87%)	8 (27,59%)	21 (72,41%)	
IV	3 (1,53%)	3 (6,82%)	-	
FEVI				
≥50%	71 (36,41%)	14 (19,71%)	57 (80,28%)	
41-49%	43 (22,05%)	11 (25,58%)	32 (74,41%)	0,68
<40%	81 (41,53%)	19 (23,45%)	62 (76,54%)	
Isquémica	81 (41,53%)	17 (20,99%)	64 (79,01%)	0,39
Chagas	19 (9,74%)	6 (31,58%)	13 (68,42%)	0,23
Congénita	12 (6,15%)	3 (25,00%)	9 (75,00%)	
Hipertensiva	7 (3,60%)	2 (28,57%)	5 (71,43%)	0,31
Otras cardiopatías	76 (38,97%)	16 (21,05%)	60 (78,94%)	0,20
Fibrilación auricular	71 (36,41%)	13 (18,31%)	58 (81,69%)	0,18

Tabla 3. (Continuación)

Cirugía Cardíaca	80 (41,05%)	18 (22,50%)	62 (77,50%)	0,56
Dispositivo de estimulación cardíaca	69 (35,38%)	17 (24,64%)	52 (75,36%)	0,37
Hipertensión arterial	128 (65,64%)	27 (21,09%)	101 (78,91%)	0,30
ERC (eTFG <60ml/min/1,73 m2)	111 (56,92%)	25 (22,52%)	86 (77,48%)	0,56
eTFG <30ml/min/1,73 m2	25 (12,82%)	6 (24,00%)	19 (76,00%)	0,49
EPOC	63 (32,30%)	15 (23,81%)	48 (76,19%)	0,45
Diabetes mellitus 2	49 (25,12%)	13 (26,53%)	36 (73,47%)	0,28
Cáncer	23 (11,79%)	6 (26,09%)	17 (73,91%)	0,42
ACV	23 (11,79%)	7 (30,43%)	16 (69,57%)	0,23
Demencia	2	-	2	
IECA	55 (28,20%)	15 (27,27%)	40 (72,73%)	0,21
ARA II	87 (44,62%)	17 (19,54%)	70 (80,46%)	0,23
Sacubitril Valsartan	25 (12,82%)	7 (28,00%)	18 (72,00%)	0,32
Beta bloqueador	175 (90,00%)	40 (22,86%)	135 (77,14%)	0,51
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides	107 (54,87%)	27 (25,23%)	80 (74,77%)	0,20
Furosemida	122 (62,5%)	29 (23,77%)	93 (76,23%)	0,36
Antiplaquetario	79 (40,51%)	20 (25,32%)	59 (74,68%)	0,27
Anticoagulante	82 (42,05%)	16 (19,51%)	66 (80,49%)	0,24
Ivabradina	9 (4,61%)	3 (33,34%)	6 (66,67%)	0,33
Digital	42 (21,53%)	14 (33,34%)	28 (66,67%)	0,05

Cuando se evaluó el tratamiento prescrito a los pacientes con IC considerando que la mayoría de ellos presentaban FEVI reducida se encontró que el 85,64% reciben algún tipo de tratamiento con IECA, ARA2 o sacubitrilo valsartan; 90% betabloqueadores y solo 54,87% recibían antagonistas del receptor de mineralocorticoides. Es importante destacar el porcentaje de pacientes que tenían terapia medica óptima.

La mediana en los niveles de hemoglobina fue de 12,4 g/dl. El perfil de ferrocínética está a favor de los parámetros descritos para considerar deficiencia absoluta de hierro en pacientes con IC. Ver Tabla 3.

Tabla 4. Niveles basales de bioquímica sanguínea

Variable	Mediana (RIQ)
Hemoglobina (g/dl)	12,4 (10,9-13,6)
Hematocrito (%)	38 (34,3-42)
RDW %	14,55(13,6-15,85)
Hierro sérico (pg/dl)	49.75(36.8-65)
Ferritina (ng/ml)	59,09 (24-103)
%Sat transferrina	13,38 (9,44-16,88)

Con respecto a los hallazgos ecocardiográficos, la mayoría de pacientes con déficit de riesgo presentaban parámetros dentro de los valores normales para considerar algún tipo de fenotipo específico de cardiomiopatía.

Tabla 5. Hallazgos Ecocardiográficos en pacientes con DH

Variable	n (195)	Rango intercuantil (percentil 25-75)
DDVI, cm	5,9	5,2-6,5
DSVI, cm	4,7	3,6-5,5
Septo, cm	1	9,8-1,1
Pared posterior, cm	0,9	0,11-1
TAPSE, cm	1,9	±0,44
PSAP, mmHg	38	30-50
DVD, cm	2,9	2,6-3,8

5.3 TRAYECTORIA DE LOS SÍNTOMAS EN PACIENTES CON DH E IC

Con respecto al tercer objetivo específico en el cual se planteó comparar la trayectoria de los síntomas en los pacientes con IC crónica a quienes se les logro corregir la deficiencia de hierro y los pacientes a quienes no se les logro corregir la deficiencia de hierro durante los siguientes 24 meses de seguimiento en sus controles médicos de rutina por cardiología; no fue técnicamente posible cumplirlo debido a varias limitaciones propias de las historias clínicas con respecto a la falta de dato. Se encontraron descripciones como: “No hay deterioro en la clase funcional”, “El paciente se mantiene en la misma clase funcional”, sin embargo, consideramos que esta información es una observación subjetiva del médico y no logra ser una variable medible.

5.4 ANÁLISIS BIVARIADO DE LOS DATOS

Se realizó un análisis bivariado comparando 125 pacientes sin déficit de hierro y 125 con déficit de hierro. Las características clínicas y demográficas de los pacientes con y sin déficit se observan en las tablas 12 y 13.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la edad, y el índice de masa corporal; diferencias clínicamente pequeñas pero estadísticamente significativas. También se observó una diferencia en la distribución de la clase funcional. Las comorbilidades como la hipertensión arterial, la EPOC y las enfermedades respiratorias fueron más frecuentes en el grupo con déficit de hierro.

También se observaron diferencias con respecto a la etiología de la IC, siendo la causa valvular más frecuente en los pacientes con DH. El antecedente de cirugía cardíaca fue más frecuente en este grupo mientras que los dispositivos de estimulación cardíaca fueron más frecuentes en el grupo sin DH. No se encontraron diferencias en los laboratorios que fuesen estadísticamente significativas.

Tabla 6. Características clínicas basales que comparan pacientes con y sin deficiencia de hierro

Variable	Estado del Hierro			p
	Sin déficit n = 125	Déficit relativa n = 44	Déficit absoluta n = 151	
Edad (años)	68 (RIQ 61-75,5)	70,5 (RIQ 61-79)	70 (RIQ 62-80)	0,03
Sexo femenino	51 (40,8%)	22 (50%)	86 (56,95%)	0,11
Procedencia Urbana	108 (86,57%)	40 (90,91%)	135 (89,40%)	0,74

Tabla 5. (Continuación)

IMC	26,6 (RIQ 23,50-29,00)	24,05 (RIQ 22,15-26,35)	25,7 (RIQ 23,20-29,40)	0,02
PAS (mmHg)	115 (RIQ 103-127)	114 (RIQ 103-129)	121 (RIQ 106-133)	0,36
PAD (mmHg)	64 (RIQ 56-72)	62 (RIQ 52-69)	63 (RIQ 56-70)	0,50
Clase funcional de la NYHA				
1	25 (20,16%)	9 (20,45%)	28 (18,54%)	
2	71 (57,26%)	24 (54,55%)	102 (67,55%)	<0,01
3	27 (21,77%)	8 (18,18%)	21 (13,91%)	
4	1 (0,81%)	3 (6,82%)	0	
FEVI (%)	34 (RIQ 25-40)	40 (RIQ 28-55)	44 (RIQ 30-56)	<0,01
FEVI <40%	83 (62,8%)	19 (43,18%)	62 (41,06%)	<0,01
Enfermedad de Chagas	25 (20,00%)	6 (13,64%)	13 (8,61%)	0,11
Angioplastia coronaria	56 (42,22%)	13 (29,55%)	39 (25,83%)	0,11
Dispositivo de estimulación cardiaca	69 (55,22%)	17 (38,64%)	52 (34,44%)	0,01
Comorbilidades				
Diabetes mellitus 2	19 (15,63%)	13 (29,55%)	36 (23,84%)	0,19
Hipertensión arterial	51 (40,91%)	27 (61,36%)	101 (66,89%)	<0,01
ERC (eTFG <60ml/min/1,73 m2)	63 (50,04%)	25 (56,82%)	86 (56,95%)	0,62
eTFG <30ml/min/1,73 m2	19 (14,70%)	6 (24%)	19 (22,1%)	0,49
EPOC	2 (1,59%)	15 (34,09%)	48 (31,79%)	<0,01
Cáncer	9 (7,46%)	6 (13,64%)	17 (11,26%)	0,50

Tabla 5. (Continuación)

Tabaquismo	49 (38,81%)	15 (34,09%)	57 (37,75%)	0,87
Consumo alcohol	4 (3,2%)	44 (100%)	144 (95,36%)	
		0	7 (4,64%)	0,41

Cuadro 7. Comportamiento clínico y demografico en pacientes con IC con y sin deficiencia de hierro

	Sin deficiencia	Def relativa	Def absoluto	p
Anemia				
No	90 (72,00%)	35 (79,55%)	114 (75,50%)	0,84
Si	35 (28,00%)	9 (20,45%)	37 (24,50%)	
Fallecido				
No	98 (78,40%)	29 (65,91%)	112 (74,17%)	<0,01
Si	27 (21,60%)	15 (34,09%)	39 (25,83%)	
Procedencia				
Urbana	58 (86,57%)	40 (90,91%)	135 (89,40%)	0,74
Rural	9 (13,43%)	4 (9,09%)	16 (10,60%)	

Tipo de cardiopatía	Sin deficiencia	Def. relativa	Def. absoluto	p
Isquémica				
No	80 (64,00%)	27 (61,36)	87 (57,62%)	0,64
Si	45 (36,00%)	17 (38,64%)	64 (42,38%)	
Valvular				
No	117 (93,60%)	36 (81,82%)	130 (86,09%)	0,01
Si	8 (6,40 %)	8 (18,18%)	21 (13,91%)	
Chagas				
No	100 (80,00%)	38 (86,36%)	138 (91,39%)	0,11
Si	25 (20,00%)	6 (13,64%)	13 (8,61%)	

Cuadro 7. (Continuación)

Hipertensiva				
No	113 (90,40%)	42 (95,45%)	146 (96,69%)	0,80
Si	12 (9,6%)	2 (4,55%)	5 (3,31%)	
Congénita				
No	124 (99,20%)	41 (93,18%)	142 (94,04%)	0,07
Si	1 (0,8%)	3 (6,82%)	9 (5,96%)	
Otro tipo de cardiopatía				
No	91 (73,39%)	36 (81,82%)	112 (74,17%)	0,02
Si	33 (26,61%)	8 (18,18%)	39 (25,83%)	

Variable	Sin deficiencia	Def. relativa	Def. absoluto	p
Fibrilación auricular				
No	30 (23,08%)	31 (70,45%)	93 (61,59%)	<0,01
Si	95 (76,92%)	13 (29,55%)	58 (38,41%)	
Ant. Cirugía Cardiaca				
No	114 (92,31%)	26 (59,09%)	89 (58,94%)	<0,01
Si	9 (7,69%)	18 (40,91%)	62 (41,06%)	

Otras Comorbilidades	Sin deficiencia	Def. relativa	Def. absolutol	p
ACV				
No	116 (92,54%)	37 (84,09%)	135 (89,40%)	0,37
Si	9 (7,46%)	7 (15,91%)	16 (10,60%)	
EAO				
No	124 (99,20%)	40 (90,91%)	142 (94,04%)	0,19
SI	1 (0,8%)	4 (9,09%)	9 (5,96%)	
Enf. Respiratoria				
No	124 (99,20%)	29 (65,91%)	103 (68,21%)	<0,01
Si	1 (0,8%)	15 (34,09%)	48 (31,79%)	

Cuadro 7. (Continuación)

Tratamiento de IC crónica	Sin deficiencia	Def. relativa	Def. absoluto	p
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina				
No	113 (89,23%)	29 (65,91%)	111 (73,51%)	0,01
Si	12 (10,77%)	15 (34,09%)	40 (26,49%)	
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II				
No	101 (80,30%)	27 (61,36%)	81 (53,64%)	<0,01
Si	24 (19,70%)	17 (38,64%)	70 (46,36%)	
Beta bloqueador				
No	0	4 (9,09%)	16 (10,60%)	<0,01
Si	125 (100%)	40 (90,91%)	135 (89,40%)	
Diurético				
No	56 (48,48%)	15 (34,09%)	58 (38,41%)	0,25
Si	64 (51,52%)	29 (65,91%)	93 (61,59%)	
Antagonistas de los receptores para mineralocorticoides				
No	21 (16,67%)	17 (38,64%)	71 (47,02%)	<0,01
Si	104 (83,33%)	27 (61,36%)	80 (52,98%)	
Antiplaquetario				
No	75 (60,00%)	24 (54,55%)	92 (60,93%)	0,73
Si	50 (40,00%)	20 (45,45%)	59 (39,07%)	
Anticoagulante				
No	74 (59,09%)	28 (63,64%)	85 (56,29%)	0,67
Si	51 (40,91%)	16 (36,36%)	66 (43,41%)	

Cuadro 7. (Continuación)

Ivabradina					
No		119 (95,45%)	41 (93,18%)	145 (96,03%)	0,65
Si		6 (4,55%)	3 (6,82%)	6 (3,97%)	
Digital					
No		108 (86,36%)	30 (68,18%)	123 (81,46%)	0,05
Si		17 (13,66%)	14 (31,82%)	28 (18,54%)	
Sacubitril Valsartan					
No		40 (31,82%)	37 (84,09%)	133 (89,08%)	<0,01
Si		85 (68,18%)	7 (15,91%)	18 (11,92%)	
Laboratorios	Sin deficiencia	Def. relativa		Def. absoluto	p
ALT	24,20 (RIQ 20-27)	24 (RIQ 12-27,70)		18,50 (RIQ 14-23)	0,23
AST	24 (RIQ 18-28)	21 (RIQ 19-24,50)		17 (RIQ 14,70-24)	0,16
TSH	2,5 (RIQ 1,73-4,31)	2,99 (RIQ 1,31-6,02)		2,97 (RIQ 1,42-5,25)	0,52
HbA1C	6 (RIQ 5,6-7,35)	7,03 (RIQ 5,9-7,5)		6,6 (RIQ 5,7-7,3)	0,15

5.5 ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON IC CRÓNICA

La mortalidad a 24 meses en pacientes con IC fue del 18,8%. La principal causa de muerte fue cardiovascular (Tabla 6).

Tabla 7. Mortalidad en pacientes con y sin deficiencia de hierro en los primeros 24 meses

Variable	Frecuencia (%)
Muerte cardiovascular	34 (72,34%)
Muerte no cardiovascular	7 (14,89%)
Causa de muerte desconocida	6 (12,76%)
Muerte por todas las causas	47 (18,8%)

5.6 ANALISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON DÉFICIT DE HIERRO

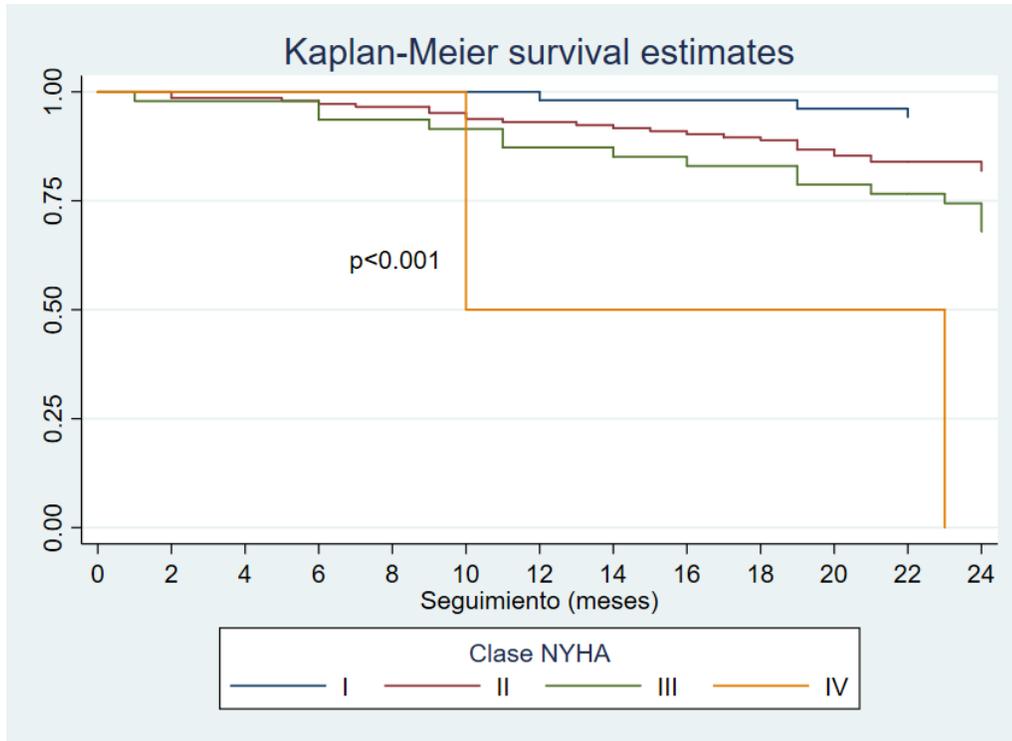
Se compararon 125 pacientes con DH contra 125 controles sin DH seleccionados al azar. Se observó un gradiente entre la clase funcional y la mortalidad a 24 meses. Comparada con la clase I, el riesgo de muerte a 24 meses fue 3,63 veces mayor, y para la clase III el riesgo aumenta casi 8 veces mayor cuando se compara con pacientes en clase funcional I. Todos los pacientes con clase funcional NYHA IV fallecieron durante el seguimiento. Ver Figura 5.

Figura 5. Asociación entre la clase funcional NYHA con la mortalidad de pacientes con IC a 24 meses de seguimiento

Variable	Mortalidad 24 meses n = 250		OR (IC 95%)	p
	Si	No		
Clase NYHA				
• I	3	49	Ref.	
• II	26	117	3,63 (1,05-12,55)	0,04
• III	15	31	7,90 (2,11-29,55)	0,002
• IV	3	0	-	-

El análisis de la tasa de supervivencia mediante el método de Kaplan meier muestra también un decrecimiento de la expectativa de vida más rápido a medida que la clase funcional empeora. (Figura 6)

Figura 6. Kaplan Meier Tasa de sobrevida estimada según clase funcional NYHA



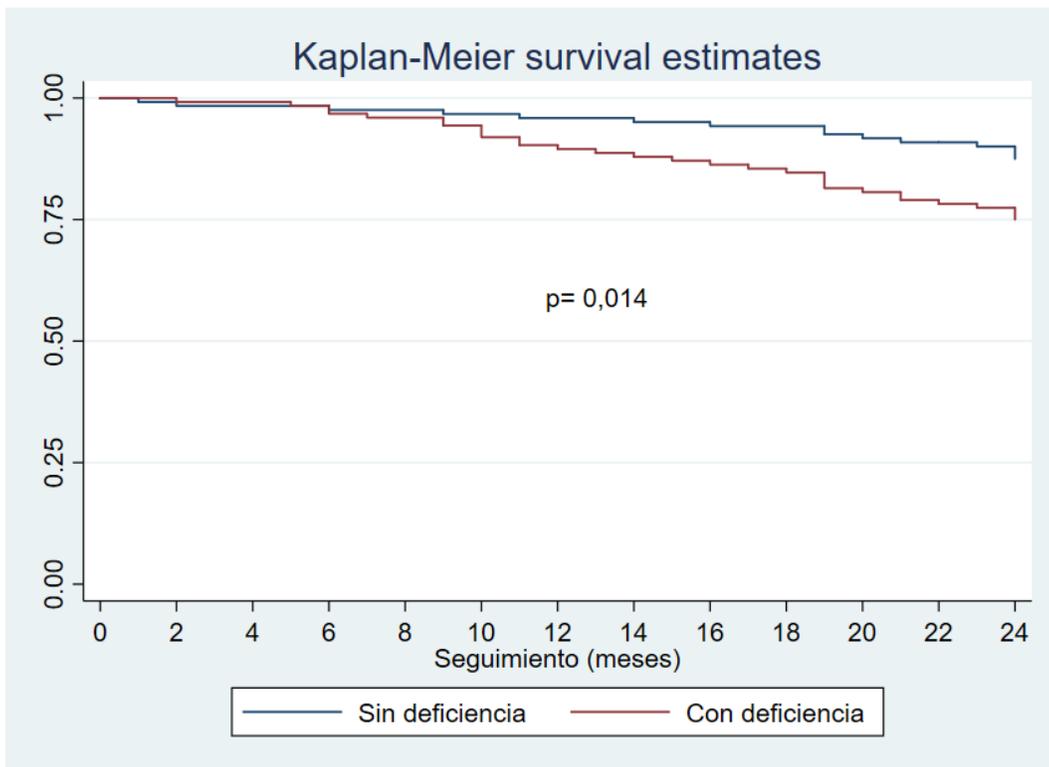
El déficit de hierro mostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a 24 meses de seguimiento (Tabla 7). El riesgo de muerte en pacientes con déficit duplica el riesgo de los pacientes sin déficit de hierro.

Tabla 8. Asociación entre el déficit de hierro con la mortalidad de pacientes con diagnóstico de IC a 24 meses de seguimiento

Variable	Mortalidad 24 meses		OR (IC 95%)	p
	Si	No		
Déficit de hierro				
• Si	32	93	2,41 (1,18-5,09)	0,009
• No	15	105		

Asimismo, la tasa de supervivencia decae con una mayor pendiente en el grupo con déficit de hierro (Figura 7) y una diferencia estadísticamente significativa, que se hace especialmente evidente a partir del décimo mes del seguimiento. Al final del periodo la supervivencia en el grupo sin déficit se encuentra alrededor del 88% mientras que en el grupo con deficiencia está por debajo del 75%.

Figura 7. Kaplan Meier Tasa de supervivencia estimada según deficiencia de hierro



Para los demás factores de riesgo estudiados, no se encontró diferencias estadísticamente significativas asociables con la mortalidad a 24 meses (Tablas 8 y 9).

Tabla 9. Factores de riesgo asociados a mortalidad de los pacientes con IC en los siguientes 24 meses del estudio de hierro

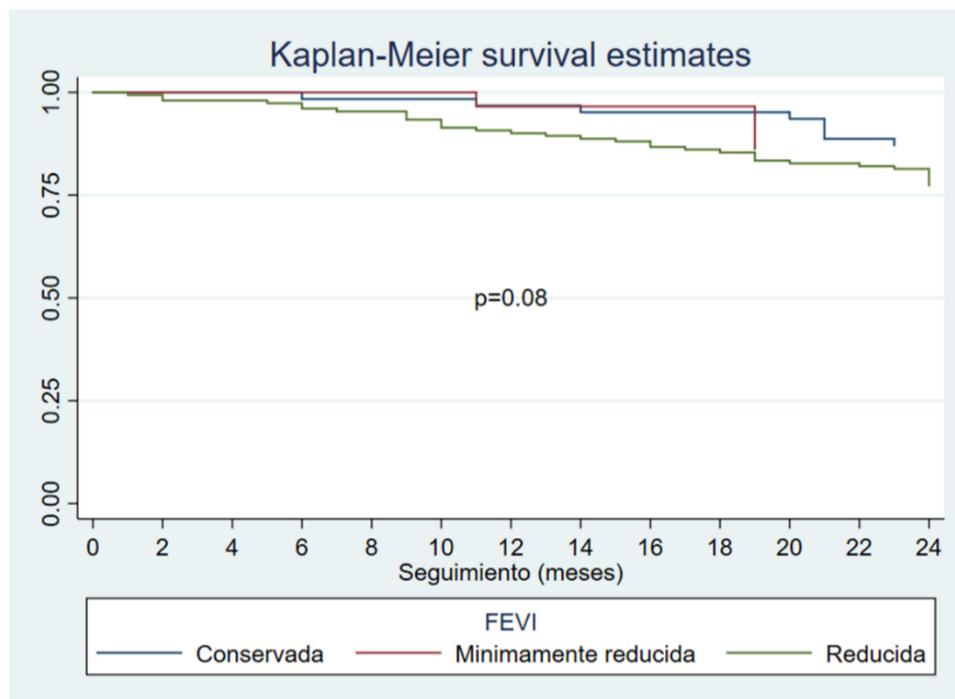
Variable	Mortalidad 24 meses		OR (IC 95%)	p
	Si	No		
Anemia				
• Si	15	50	1,39 (0,64-2,89)	0,35
• No	32	148		
Edad			1,02 (0,99-1,05)	0,21
Genero				
• Hombre	18	96	0,66 (0,32-1,32)	0,21
• Mujer	29	102		
Etiología Isquémica				
• Si	19	77	1,07 (0,52-2,14)	0,85
• No	28	121		
Etiología Chagas				
• Si	8	30	1,15 (0,42-2,82)	0,75
• No	39	168		
Etiología valvular				
• Si	5	24	0,86 (0,24-2,5)	0,78
• No	42	174		
Etiología hipertensiva				
• Si	2	12	0,69 (0,07-3,27)	0,63
• No	45	186		
Etiología congénita				
• Si	2	7	1,21 (0,12-6,67)	0,81
• No	45	191		
Otras cardiopatías				
• Si	10	48	0,84 (0,35-1,89)	0,66
• No	37	149		

Tabla 10. Asociación entre fracción de eyección del ventrículo izquierdo y mortalidad a 24 meses de seguimiento

Variable	Mortalidad 24 meses		OR (IC 95%)	p
	Si	No		
FEVI				
• < 40%	35	114	2,11 (0,92-4,85)	0,08
• 41-49	4	25	Ref.	0,89
• >50%	8	55	1,1 (0,3-4,00)	

Con respecto a la FEVI, si bien se observa una peor expectativa de vida 2 veces mayor para los valores mas bajos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Figura 8).

Figura 8. Kaplan Meier Tasa de sobrevida estimada según fracción de eyección ventricular izquierda



6. DISCUSIÓN

A pesar de la mejoría en el tratamiento de la IC en los últimos años, muchos pacientes siguen presentando síntomas que repercuten negativamente en sus actividades de la vida diaria. Las comorbilidades podrían estar jugando un papel determinante en este aspecto. La anemia es una comorbilidad frecuente en IC que podría asociarse con el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad⁸¹ y que podría condicionar peor pronóstico⁸². Durante varios años se estudió los mecanismos por los cuales la anemia contribuye a estos resultados, lo cual condujo al hallazgo del déficit de hierro como una comorbilidad emergente potencialmente relacionada con aspectos clínicos de la IC. En el mismo contexto, se obtuvo resultados de ensayos clínicos aleatorizados que muestran que el tratamiento con hierro endovenoso, específicamente hierro carboximaltosa, mejora los síntomas medido a través de la clase funcional NYHA⁸³; la capacidad y tolerancia de ejercicio a través de la medición objetiva del consumo máximo de oxígeno y T6M, calidad de vida según diferentes escalas específicas en pacientes con IC⁸⁴. Recientemente se ha demostrado que incluso el tratamiento de esta comorbilidad podría estar relacionado con menores hospitalizaciones por descompensación aguda de la IC e incluso un mejor impacto en mortalidad. Lo que sugiere la existencia de una potencial relación entre el déficit de hierro en pacientes con IC y el tratamiento guiado por objetivos centrados en el paciente.

⁸¹ Horwich TB, *et al.* Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am CollCardiol.* 2002;39(11):1780–6

⁸² Enjuanes C, *et al.* Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):268–75.

⁸³ Theresa A McDonagh, *et al.* Op. Cit.

⁸⁴ Anker SD, *et al.* Op. Cit.

6.1 EL DÉFICIT DE HIERRO ES UN FACTOR CLAVE EN LA CLASE FUNCIONAL DE PACIENTES CON IC.

El primer objetivo de trabajo fue evaluar la asociación entre el déficit de hierro y la clase funcional NYHA de pacientes con diagnóstico de IC en el ámbito ambulatorio. Los resultados de este primer objetivo, realizado con una cohorte unicéntrica de 195 pacientes, muestran como la clase funcional NYHA se ve claramente afectada por el déficit de hierro, de forma independiente a la coexistencia de anemia y este deterioro en la clase funcional es sobre todo en clase II-III de NYHA.

En este trabajo se observó que cuando se realizaron los análisis univariados sin ajustar por deficiencia de hierro, la anemia mantenía una asociación con la clase funcional NYHA, sin embargo, cuando los modelos se ajustaron por la presencia de déficit de hierro, el impacto de la anemia sobre la clase funcional NYHA desapareció. Este comportamiento hace considerar que en el caso de pacientes con IC, es la deficiencia de hierro (y no la cifra de hemoglobina traducido en anemia) el factor determinante sobre la clase funcional. Además, estos hallazgos están respaldados por publicaciones previas que muestran que el tratamiento con hierro intravenoso mejora la calidad de vida en los pacientes con IC específicamente a expensas de mejorar el impacto de la enfermedad en relación con los síntomas por IC. Sin embargo, cabe resaltar que la estimación de la clase funcional NYHA del paciente queda a la perspectiva y subjetividad del profesional, lo cual debe ser tenido en cuenta a la hora de extrapolar los resultados y valorar capacidad funcional de los pacientes⁸⁵. Es muy relevante recalcar que dichos beneficios se observan en pacientes con y sin anemia.

Adicionalmente, es interesante destacar que en esta muestra unicéntrica inicial, en los análisis ajustados, el déficit de hierro en pacientes sintomáticos con clase

⁸⁵ Ponikowski P, et al. Op. Cit.

funcional NYHA II-III mostró una asociación estadísticamente significativa con el componente mortalidad desde etapas tempranas del diagnóstico de DH. Este resultado es similar a resultados obtenidos de estudios de intervención como CONFIRM-HF en el cual la corrección del déficit de hierro mejoró la tasa de sobrevida en pacientes con IC⁸⁶.

Los resultados obtenidos en este primer objetivo general aportan nueva información a la fisiopatología de la IC y contribuyen a la comprensión de los resultados de los diferentes ensayos clínicos que muestran los beneficios de la terapéutica con reposición de hierro intravenoso⁸⁷. Sin embargo, estos resultados abren nuevos interrogantes con respecto a variables específicas y otros factores de riesgo que pueden estar en relación con el pronóstico a mediano y largo plazo de los pacientes con déficit de hierro IC.

El primer objetivo específico de nuestro estudio fue calcular la prevalencia de la deficiencia de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, obteniéndose una prevalencia de déficit de hierro en IC crónica del 28%, presentando el 77,43% de estos pacientes un déficit absoluto de hierro muy similar a lo reportado en la literatura con respecto a la reducción progresiva de los depósitos de hierro en etapas avanzadas de la enfermedad y según la variable tiempo desde el diagnóstico de IC. Adicionalmente como era de esperarse el 76,41% de estos sujetos no presentaban el diagnóstico de anemia. La prevalencia de anemia en esta muestra de pacientes fue solo del 23,58%. Lo cual confirma que el déficit de hierro es un factor clave en los resultados referidos por los pacientes con IC independientemente de los niveles de hemoglobina, lo que se había reportado en resultados previos con cohortes y estudios clínicos a gran escala de pacientes con IC y déficit de hierro donde se incluyen diferentes países con diferentes con

⁸⁶ Ibid.

⁸⁷ Ibid.

características culturales y entornos geográficos diferentes con resultados similares⁸⁸.

El segundo objetivo específico, fue de carácter descriptivo y transversal, en el cual se buscaba describir las características clínicas y demográficas de la muestra unicéntrica de 195 pacientes con IC y déficit de hierro, encontrándose que la mayoría de pacientes correspondían a mujeres entre 60 y 80 años, procedentes de área urbana, con sobrepeso, clase funcional II-III y FEVI < 45%. El tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas de IC tuvo una mediana de 40 meses (RIQ 5-81 meses). Con respecto a la etiología de la IC se encontró que la principal etiología correspondió a la causa isquémica, lo cual está en concordancia con datos publicados de estadísticas nacionales como RECOLFACA (Registro Colombiano de Falla Cardíaca) que muestran que la enfermedad coronaria es un factor de riesgo determinante en la IC. Adicionalmente, es evidente que la enfermedad de Chagas es una patología endémica en el departamento de Santander, incluso con una prevalencia en nuestro estudio que estaría por encima de la reportada a nivel nacional, siendo definitivamente otro factor de riesgo importante en pacientes procedentes del nororiente colombiano⁸⁹.

El hierro cumple un papel fundamental en la eritropoyesis, sin embargo, también es un elemento clave para poder mantener el metabolismo energético celular de los tejidos no hematopoyéticos⁹⁰. En este punto actúa como cofactor enzimático y catalizador de reacciones metabólicas en la formación de moléculas de ATP en la mitocondria. Las células con una alta demanda energética como los cardiomiocitos son particularmente sensibles al déficit de hierro⁹¹. Por lo tanto, el déficit de hierro a nivel tisular afecta el metabolismo energético celular a nivel del músculo

⁸⁸ Enjuanes C, *et al.* Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):268–75.

⁸⁹ Gómez-Mesa Juan E, *et al.* Op. Cit.

⁹⁰ Collins JF. Op. Cit.

⁹¹ Maeder MT, *et al.* Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: Implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):474–80.

miocárdico⁹², con una alteración de la capacidad de ejercicio y en consecuencia mayor dificultad para la realización de actividades básicas de la vida diaria con impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con IC. Lo cual podría ser una explicación a la sintomatología de los pacientes con IC y déficit de hierro sin que necesariamente allá anemia.

6.2 EL ESTADO DEL HIERRO CONDICIONA PEOR CAPACIDAD FUNCIONAL Y MENOR TOLERANCIA AL EJERCICIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.

La alteración de la capacidad funcional en la IC, junto con la intolerancia al ejercicio y la presencia de síntomas, ha sido estudiada desde hace varios años (50) por su impacto en la limitación para realizar las actividades básicas de la vida diaria. Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible evaluar objetivamente la capacidad funcional sub- máxima al esfuerzo en estos pacientes ya que no se contaba con mediciones objetivas de VO₂ max ni T6M, Estas mediciones son consideradas, específicamente T6M, parámetros objetivos para la evaluación de la capacidad funcional y por ende la posibilidad de realizar las actividades básicas de la vida diaria. Por lo cual el pronóstico de los pacientes con déficit de hierro e IC fue evaluada a través de una variable de gran impacto como es mortalidad a 24 meses desde el diagnóstico de déficit de hierro

El tercer objetivo específico de investigación comparó la trayectoria de los síntomas en los pacientes expuestos, haciendo referencia a pacientes con déficit de hierro y pacientes no expuestos o sin déficit de hierro, durante los siguientes 24 meses desde el estudio del perfil de hierro. Los resultados alcanzados en este objetivo, se obtuvieron de 250 pacientes (125 pacientes en cada grupo) y muestran que el déficit de hierro se comporta como un factor de riesgo independiente para mortalidad a 24

⁹² Stugiewicz M, *et al.*The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: Experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(7):762-73.

meses por todas las causas en pacientes con IC y se relaciona con mayor sintomatología y peor función ventricular izquierda. Con un importante nivel de significancia estadístico. La supervivencia en los pacientes con déficit de hierro cayó aproximadamente un 75% a partir de los 10 meses desde el diagnóstico de DH, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, y de forma independiente a la coexistencia de anemia.

Los hallazgos de este trabajo respaldan un concepto que ha sido trascendental en la forma de comprender la alteración de la capacidad funcional en los pacientes con IC y déficit de hierro y poca relación con la anemia. La alteración de la capacidad funcional de los pacientes y la presencia de síntomas estarían en relación con una alteración en la capacidad oxidativa del músculo esquelético, observada desde etapas muy tempranas de la deficiencia de hierro incluso sin observarse alteraciones en los niveles de hemoglobina.

Existen datos de ensayos clínicos de intervención que van a favor de esta hipótesis, y que han demostrado que el tratamiento con hierro carboximaltosa intravenoso en pacientes con déficit de hierro e IC, anémicos o no anémicos, mejora la capacidad funcional de los pacientes⁹³ con un aumento de la distancia recorrida en el T6M⁹⁴.

6.3 LA ANEMIA COMO MARCADOR DE DÉFICIT DE HIERRO

El hierro es fundamental para la síntesis del grupo hemo y por lo tanto de la hemoglobina. Por esta razón, la deficiencia de hierro es una de las causas más frecuentes de anemia. Sin embargo, la relación entre estos dos factores no siempre es de causalidad. En nuestro estudio nos llama la atención que en ausencia de anemia hay mayor disminución de los depósitos de hierro, lo cual podría ser de causa multifactorial y nos obliga a investigar de forma exhaustiva posibles fuentes

⁹³ Anker SD, et al. Op. Cit.

⁹⁴ Ponikowski P, et al. Op. Cit.

de pérdidas crónicas de hierro o no absorción adecuada del mismo en el contexto de un estado de inflamación crónica como es la IC.

Los pacientes con IC pueden presentar déficit de hierro como resultado de diferentes mecanismos entre los que se incluyen una dieta pobre en hierro o pérdidas ocultas crónicas a nivel gastrointestinal que pueden causar una depleción casi completa de los depósitos de hierro (déficit absoluto de hierro). Sin embargo, en la mayoría de pacientes la depleción de hierro tiene lugar a nivel sérico. En estos casos existe una hipoferremia sistémica, con depósitos reducidos, pero no agotados de hierro⁹⁵.

En el estudio se menciona una asociación clara entre el déficit de hierro y la variable de interés, pero como ya se mencionó los resultados son independientes de la coexistencia con anemia. Por lo tanto, aparentemente los valores bajos de hemoglobina pueden considerarse el resultado final de un proceso que se inicia con una depleción de los depósitos de hierro desde etapas más tempranas de la IC.

Para entender este concepto es fundamental tener claro que la deficiencia de hierro es un trastorno progresivo que puede afectar en diversos grados de severidad en cada fase donde el hierro está presente, por ejemplo, desde el hierro de depósito seguido por el hierro en el compartimento de transporte y terminando en el hierro incorporado a las proteínas funcionales. Lo cual podría considerarse otra línea de investigación basada en nuestros resultados. Igualmente brindamos una panorámica de investigación que permitiría identificar cambios tempranos en el hemograma como podría ser la anisocitosis medida a través del RDW en el hemograma convencional de IV generación⁹⁶.

⁹⁵ Collins JF. Op. Cit.

⁹⁶ Ibid.

También, se ha planteado en estudios previos que el uso del sTfR, independiente del estado inflamatorio y del género, ofrece múltiples ventajas en la aproximación diagnóstica del déficit de hierro⁹⁷, lo cual podría ser otra perspectiva de estudio en un futuro, ya que La dificultad diagnóstica del déficit de hierro podría verse facilitada si se emplea el sTfR, por su capacidad de ser un biomarcador que expresar el estado del hierro desde un espectro de severidad, que podría complementar la valoración de los criterios clásicos y que permite obtener una descripción exacta del estado del hierro en pacientes con trastornos inflamatorios crónicos, como la IC⁹⁸ (37).

El quinto objetivo específico el cual buscaba describir los factores de riesgo en mortalidad de los pacientes con IC en los siguientes 24 meses del estudio de hierro encontrándose que los niveles de hemoglobina no influyen directamente sobre la mortalidad por IC en pacientes con y sin DH. Igualmente sucedió con las diferentes etiologías de la IC las cuales no parecieron influir negativamente en la mortalidad por todas las causas.

Podemos afirmar que el déficit de hierro aumenta la mortalidad en pacientes con IC independientemente de la presencia de otros marcadores de severidad de esta patología y que la anemia es solo una parte del síndrome global de déficit de hierro.

6.4 IMPACTO DEL DÉFICIT DE HIERRO EN EL PACIENTE CON IC

La visión de la IC ha evolucionado con los años hacia una enfermedad multisistémica, en la que, además del empeoramiento en la función cardiaca, se ve afectada la funcionalidad de otros órganos. La probabilidad de que un paciente con IC de nuestro entorno tenga déficit de hierro es elevada por múltiples factores.

⁹⁷ Ibid.

⁹⁸ 37. Suominen P, *et al.* Op. Cit.

Los datos de prevalencia de déficit de hierro en IC publicados en grandes series confirman también en esta tesis, Estos datos nos obligan a conocer y evaluar las diferentes repercusiones de esta comorbilidad en la IC, como son:

- Negativo impacto pronóstico con aumento de mortalidad por todas las causas.
- Afectación de la calidad de vida.
- Alteración en la capacidad tolerancia al esfuerzo y en la capacidad de realizar actividades de la vida diaria.

Estos resultados tienen especial relevancia al considerar la asociación entre el déficit de hierro y la alteración en la capacidad de esfuerzo, así como la relación entre el déficit de hierro y el impacto en pronóstico de la IC en términos de mortalidad a corto y mediano plazo. En este trabajo se muestra una relación lineal entre mortalidad y déficit de hierro.

Sería interesante disponer de estudios que confirmen que la influencia del déficit de hierro en la capacidad de ejercicio submáxima es el elemento importante que relaciona el déficit de hierro con el peor pronóstico de sobrevida y con mayores episodios de descompensación aguda. Este último parámetro no pudo ser evaluado en nuestro estudio por dato faltante en cuanto a T6M⁹⁹. (17).

Para finalizar, la evaluación clínica de rutina en pacientes con IC es muy importante, así como sus comorbilidades; entre estas, el perfil de hierro es un importante factor que se asocia a peor calidad de vida, peor clase funcional o persistencia de síntomas y podría ayudarnos a definir el plan terapéutico guiado por objetivos que deben recibir los pacientes con IC.

⁹⁹ Guyatt GH, *et al.* Op. Cit.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización de este trabajo estuvo acorde con las normas rectoras de la investigación Clínica vigente a nivel internacional y nacional, sujeto a los estándares éticos reconocidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y adaptada a su última revisión en octubre del 2013. Se aplicó las recomendaciones de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas en investigación clínica y los principios éticos básicos inherente a esta clase de diseño de investigación, respeto a las personas, beneficencia y justicia del reporte Belmont.

En cumplimiento a los aspectos mencionados, se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

1. Respeto por las personas
 - Se aseguró la confidencialidad y la privacidad de la información al revisar los expedientes médicos.
 - No se compartió el contenido de los expedientes con otras personas.
 - Los investigadores, nos comprometimos a guardar la confidencialidad de los datos, mediante una numeración en la cual el nombre y la identificación del paciente se mantuvo en el anonimato cumpliendo así con la ley estatutaria 1581 de 2012 por la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales.
 - El investigador principal de este proyecto garantizó los derechos de la privacidad, la intimidad y el buen nombre de los sujetos de investigación, en el tratamiento de los datos personales, y en consecuencia todas sus actuaciones se rigieron por los principios de legalidad, finalidad, libertad, veracidad o calidad, transparencia, acceso y circulación restringida, seguridad y confidencialidad de los datos

2. Beneficencia

- Se revisaron las historias clínicas imparcialmente, sin discriminar por sexo, raza, etnia, condición económica, región, religión, política, etc.
- Se brindó el mayor beneficio posible a la comunidad, al tratar con nuevas estrategias terapéuticas una patología que es prevalente y que en muchos casos le genera pérdida de la calidad de vida a los pacientes y altos costos al sistema de seguridad social en salud si no se controla adecuadamente.

3. Justicia

- La atención no solo se centró en el interés por la investigación hacia los beneficios de la investigación, sino en aportar nuevo conocimiento a la sociedad.
- Se reconocieron las limitaciones del estudio de forma honesta y clara.
- Se incluyó mujeres y minorías étnicas.
- Los pacientes del Instituto del corazón que asistieron a la consulta de falla cardíaca pudieron tener derecho a conocer en forma clara y veraz los objetivos del estudio, los procedimientos realizados y los resultados generales de la en cualquier momento del estudio.

A nivel nacional se cumplió la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que establece la normatividad científica, técnica y administrativa para la investigación en salud y en la cual prevalece el respeto por la dignidad y la protección de los derechos y el bienestar del ser humano. Para el desarrollo del proyecto se tuvo en cuenta el Título II – Artículo 11 del Ministerio de Salud de Colombia (en la Actualidad Ministerio de la Protección Social), en donde se aclara que “no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio” por lo cual esta es una investigación sin Riesgo.

La presente investigación se desarrolló en las instalaciones del Instituto del Corazón de Bucaramanga, el cual cumple con todas las normas técnicas establecidas por el Ministerio de Salud y analizó aspectos clínicos, en donde no se efectuó ninguna intervención ni entrevistas con pacientes. El estudio estuvo basado en información obtenida en las historias clínicas de los pacientes que asistieron a la consulta externa del servicio de cardiología durante los años 2016-2019.

Se dio cumplimiento a lo dispuesto en la Ley Estatutaria 1581 de 2012, a su Decreto Reglamentario 1377 de 2013 y a la Resolución de Rectoría 1227 de 2013, se adoptó el tratamiento de datos personales. Adicionalmente este protocolo y la recolección de datos se llevó a cabo bajo los lineamientos de buenas prácticas ambientales de la Presidencia de la República de Colombia y el plan de gestión ambiental del Ministerio del Interior de la Republica de Colombia. Se evitó el uso de papel, por lo que las bases de datos fueron mantenidas en medios magnéticos encriptados.

Los resultados obtenidos de la investigación se presentaron de manera global, únicamente con fines epidemiológicos, en ningún caso se mostró casos puntuales, garantizando así la privacidad pertinente, tanto para pacientes, profesionales y la Institución.

8. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

- Es fundamental caracterizar la población IC y déficit de hierro al considerarse un campo de investigación de gran importancia para la incorporación de nuevas dianas terapéuticas que impacten en la trayectoria de la IC.
- Una de las fortalezas de la información obtenida es el registro de variables clínicas y demográficas de los pacientes con IC.
- Identificar factores de riesgo implicados en peores desenlaces en IC que pueden intervenir de forma temprana y mejorar calidad de vida en estos pacientes.
- Mejorar adherencia a las guías de la práctica clínica disponibles a la comunidad científica en busca de mejorar el pronóstico clínico y de supervivencia de estos pacientes
- Fomentar la medición parámetros como: valoración de calidad de vida; clase funcional, consumo máximo de oxígeno VO_{2max} . (ml/min) y T6M en IC para objetivar el deterioro o la mejoría de la tolerancia al ejercicio
- La enfermedad de Chagas es una patología endémica en nuestro Departamento de Santander que debe ser objetivo en los registros médicos.
- Esta tesis adicionalmente permitió identificar si se están prescribiendo los medicamentos que sabe que modifican el curso de la enfermedad y actúan en reversibilidad de la función ventricular izquierda.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación, aplicable a los estudios retrospectivos es el no dato. Los datos faltantes en las historias clínicas son inherentes al diseño del estudio. Así que el rol del déficit de hierro en la limitación de la capacidad de esfuerzo submáxima y las hospitalizaciones por empeoramiento de los síntomas en IC, no fue posible evaluarlo ni establecer una asociación. Sin embargo, los diferentes estudios de intervención con hierro intravenoso que han objetivado mejoría en estos objetivos centrados en el paciente, van a favor de esta hipótesis. Sería interesante realizar estudios que permitan analizar los cambios en los parámetros que no nos fue posible evaluar en el tiempo, así como el impacto de estos cambios en las medidas capacidad funcional y hospitalizaciones.

El proyecto está basado en un análisis post-hoc de una cohorte unicéntrica, lo que pone en duda si los hallazgos del estudio son aplicables a otros países o culturas. Esta limitación, justifica el planteamiento de futuros proyectos, de carácter multicéntrico y con mayor número de pacientes para confirmar los resultados.

Es importante destacar que otra limitación del estudio fue el tiempo en el cual se midió el perfil de ferrocínica en relación al tiempo de diagnóstico de la IC, porque, aunque sabemos que el déficit de hierro es un determinante en el pronóstico de la IC, los resultados pueden no ser necesariamente extrapolables a pacientes con otros grados de gravedad de la enfermedad o menor tiempo de desarrollo de los síntomas por IC. Sin embargo, los datos observados proporcionan información relevante sobre los conocimientos actuales de los factores que influyen en la sintomatología, clase funcional, FEVI y mortalidad de pacientes con IC.

A continuación, se documentan algunas de las limitaciones más significativas con respecto al tercer objetivo del estudio:

1. No hay una medición objetiva de VO₂ máximo o T6M
2. No es correcto realizar el seguimiento de pacientes con déficit de hierro a través de medición de niveles de hemoglobina; es necesario evaluar cambios en las reservas de hierro, evidenciadas por los niveles de ferritina y porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) para todos los pacientes con diagnóstico de DH posterior a una adecuada corrección del déficit calculado.
3. No hay registro de test de calidad de vida que permita evaluar la percepción del paciente posterior a la corrección del déficit de hierro.
4. Existe datos faltantes con respecto a la corrección de la DH que no permiten avanzar en el análisis.
5. No hay seguimiento periódico de perfil de hierro con mediciones objetivas que permitan evaluar cambios en la capacidad de ejercicio físico.

A pesar de las limitaciones mencionadas esta tesis se caracteriza por la inclusión de pacientes de “vida real”, no siempre representados en ensayos clínicos. Por lo tanto, nuestras observaciones pueden reflejar más estrechamente la práctica clínica diaria con rigurosos criterios de inclusión y exclusión.

10. CONCLUSIONES

La epidemiología de la IC está cambiando hacia una población de mayor edad y con un elevado porcentaje de comorbilidades. En este contexto, hemos observado que:

- Existe una nueva realidad epidemiológica en la IC que obliga al clínico a disponer de nuevas estrategias terapéuticas tempranas en el déficit de hierro dirigidas a cubrir objetivos de eficacia centrados en la mejoría de parámetros que impactan el pronóstico de estos pacientes.
- El déficit de hierro constituye una comorbilidad independiente en la IC, ya que tiene una elevada prevalencia y presenta un papel consolidado a nivel fisiopatológico, pronóstico y terapéutico de forma independiente a los niveles de hemoglobina, es decir la coexistencia con anemia.
- Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, han demostrado que la corrección del déficit de hierro con hierro intravenoso mejora calidad de vida, síntomas, capacidad funcional y reducción de rehospitalización en pacientes con IC y FEVI deprimida.
- El déficit de hierro juega un papel determinante en la clase funcional de los pacientes con IC y este empeoramiento en la sintomatología es sobre todo debido a la alteración en la dimensión física. Estos hallazgos son independientes de la presencia de anemia, es decir, no son debidos al papel del hierro en la eritropoyesis.
- El impacto del déficit de hierro de forma independiente a la anemia, se confirma también en pacientes con mayor severidad de disfunción ventricular izquierda.
- El déficit de hierro constituye un factor determinante clave y modificable de la limitación funcional, la presencia de síntomas y la clase funcional alterada en pacientes con IC.
- Se debe incorporar en la práctica diaria de objetivos centrados en el paciente junto con la evaluación periódica del déficit de hierro en pacientes con IC para poder definir el plan terapéutico temprano en estos pacientes.

- Los pacientes con IC y alteración en el estado del hierro tienen un mayor riesgo de mortalidad independientemente de los niveles de hemoglobina. En este aspecto, según las curvas de Kaplan meier es posible que como clínicos tengamos 6 meses para impactar en mortalidad por mejoría de la clase funcional y de 1 año para impactar en mortalidad por déficit de hierro al corregirse la deficiencia de hierro en el paciente con IC.

11. APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

En los últimos años, la deficiencia de hierro se ha convertido en una reconocida comorbilidad en IC, sin embargo, el diagnóstico y manejo esta entidad sigue siendo desconocido para una gran parte de los profesionales sanitarios. Las publicaciones de esta tesis han contribuido en parte a la ampliación y difusión del conocimiento en este campo.

En el panorama actual de la IC, con un escenario centrado en el paciente y que busca mejorar resultados con impacto en la trayectoria de la enfermedad, esta tesis contribuye a mejorar la práctica clínica con la búsqueda activa del déficit de hierro en pacientes con IC crónica para mejorar la calidad de vida, la clase funcional, la capacidad tolerancia al ejercicio y la mortalidad de estos pacientes.

- El rol que juegan las comorbilidades en IC es cada vez más relevante, y el poder identificar uno de los mecanismos subyacentes a esta patología, hace de esta tesis, un documento de gran interés. El aspecto más importante de esta tesis es el establecimiento de una relación entre el déficit de hierro y la mortalidad de los pacientes con IC.
- El déficit de hierro podría conducir a una disfunción en el metabolismo energético muscular, con afectación a nivel del miocardio y del músculo esquelético, que a su vez condicionan menor tolerancia al esfuerzo físico y aparición de mayor sintomatología en el paciente con IC.
- El contenido de esta tesis enfatiza la necesidad e importancia de incorporar la evaluación del estado funcional en pacientes con IC y mejorar nuestra práctica clínica diaria.

12. PERSPECTIVAS FUTURAS

Es necesario profundizar en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que hacen parte de la IC y que permitan descubrir nuevos objetivos terapéuticos, promoviendo intervenciones más tempranas que mejoren el pronóstico de los pacientes. Los aportes de esta tesis han abierto el camino a nuevos campos de investigación en el déficit de hierro y la IC como:

1. Estudiar mecanismos que expliquen de forma completa el motivo de la elevada prevalencia del déficit funcional o absoluto de hierro en los pacientes con IC.
2. Caracterización de los diferentes estados del déficit de hierro y el empleo de test objetivos de valoración de capacidad funcional en la evolución de los pacientes con IC que tengan afectación de parámetros que indiquen alteración en los depósitos (ferritina < 100 µg/L) o alteración en el transporte (IST <20%). Nuestros resultados podrían determinar que la alteración de los depósitos de hierro, se asocia con peor perfil clínico y mayor riesgo de mortalidad en pacientes con IC.
3. Evaluar el impacto del déficit de hierro en las hospitalizaciones recurrentes en el paciente con IC.
4. Estudio del déficit de hierro en los pacientes con IC aguda podría ser otro objetivo de investigación, tratando de definir prevalencia del déficit de hierro y los mecanismos implicados en la IC aguda.

13. FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES

No presenta ningún conflicto de interés por parte de los investigadores, tampoco se cuenta con financiación económica de entidades públicas o privadas.

Los costos derivados por papelería y recolección de la información son asumidos por los investigadores del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

ANGUITA SÁNCHEZ M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Revista Española de Cardiología*. 2008, vol. 61, nro. 10, pp. 1041–1049. DOI: 10.1157/13126044

ANKER SD, *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009, vol. 361, nro.25, pp.2436-48. Doi.: 10.1056/NEJMoa0908355.

ANKER SD, *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009, vol. 361, nro.25, pp.2436-48. Doi.: 10.1056/NEJMoa0908355.

ANKER SD, *et al.* Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2018, vol. 20, nro.1, pp. 125-133. DOI: 10.1002/ejhf.823.

Bui AL, HORWICH TB, y Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2011, vol. 8, nro.1, pp. 30-41. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165.

Climent V, *et al.* Evaluación de tres cuestionarios de actividad en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*, 2003, vol. 56, nro.1, pp.100–3. DOI: 10.1157/13042348

COLLINS JF, Wessling-Resnick M, y KNUTSON MD. Hepcidin regulation of iron transport. *The Journal of Nutrition*. 2008, vol. 138, nro.11, pp. 2284–8. DOI: 10.3945/jn.108.096347

COMÍN-COLET J, *et al.* Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Revista Española de Cardiología*. 2016, vol. 69, nro. 3, pp.256-71. DOI: 10.1016/j.rec.2015.07.030.

COMIN-COLET J, *et al.* The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *European Heart Journal*. 2013, vol. 34, nro.1, pp. 30-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr504.

COMÍN-COLET J, *et al.* Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56,742 patients. *Revista Española de Cardiología*. 2014, vol. 67, nro. 4, pp. 283-93. DOI: 10.1016/j.rec.2013.12.005.

COMÍN-COLET J, *et al.* Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardíaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. *Revista Española de Cardiología*. 2014, vol. 67, nro. 4, pp. 283-93.

DAHLSTRÖM U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2005, vol. 7, nro. 3, pp. 309–16. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.01.008.

DUNLAY SM, *et al.* Anemia e insuficiencia cardíaca: un estudio comunitario. *The American Journal of Medicine*. Agosto de 2008, vol. 121, nro. 8, pp. 726-32. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.03.039

ENJUANES C, *et al.* Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *International Journal of Cardiology*. 2014, vol.174, nro. 2, pp. 268–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169.

ENJUANES C, *et al.* Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *International Journal of Cardiology*. 2014, vol.174, nro. 2, pp. 268–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169.

GÓMEZ-MESA Juan E, *et al.* Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): metodología y datos preliminares. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2021, vol. 28, nro. 3. DOI: 10.24875/rccar.m21000063.

GREEN CP, *et al.* Development and evaluation of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire: A new health status measure for heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000, vol. 35, nro. 5, pp. 1245–55.

GUYATT GH, *et al.* Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *Journal of General Internal Medicine*. 1989, vol. 4, nro. 2, pp.101–7.

HORWICH TB, *et al.* Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002, vol. 39, nro. 11, pp. 1780–6.

IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001, vol. 37. DOI: 10.1016/s0272-6386(01)70008-x.

JANICKI JS, WEBER KT, y McElroy PA. Use of the cardiopulmonary exercise test to evaluate the patient with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1988;9(SUPPL. H):55–8. DOI: 10.1093/eurheartj/9.

JANKOWSKA EA, *et al.* Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *European Heart Journal*. 2014, vol. 35, nro. 36, pp. 2468–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu235

JANKOWSKA E a, *et al.* Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2010, vol. 31, nro.15, pp.1872–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158.

JANKOWSKA EA, *et al.* Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011, vol.17, nro.11, pp.899–906. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.08.003.

KLIP IT, *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013, vol.165, nro.4, pp. 575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.

KLIP IT, *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013, vol.165, nro.4, pp. 575-582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.

KROOT JJC, *et al.* Heparin human iron disorders: diagnostic implications. *Clinical Chemistry*. 2011, vol.57, nro. 12, pp. 1650---69.22. DOI: 10.1373/clinchem.2009.140053.

MAEDER MT, *et al.* Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: Implications for anemia accompanying heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, vol. 58, nro. 5, pp. 474–80.

MANCINI DM, *et al.* Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991 Mar; vol. 83, nro. 3, pp.778-86. DOI: 10.1161/01.cir.83.3.778.

MANITO N, *et al.* Consensus Document of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Internal Medicine on the diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure. *Revista Clínica Española*. 2017, vol. 217, nro. 1, pp. 35–45.

OKONKO DO, *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exercisetolerance in anemic and nonanemic patients with symptomaticchronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a rando-mized, controlled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 51, nro. 103, pp. 12.43. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.

OKONKO DO, *et al.* Effect of intravenous iron sucrose on exercisetolerance in anemic and nonanemic patients with symptomaticchronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a rando-mized, controlled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 51, nro. 103, pp. 12.43. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.

O'LEARY CJ, y JONES PW. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart*. 2000, vol. 83, nro. 6, pp. 634-40. DOI: 10.1136/heart.83.6.634.

PARIKH A, *et al.* Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ Fail journal*.2011, vol.4, nro. 5, pp. 599–606.

PONIKOWSKI P, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of. *European Heart Journal*. 2016, vol.37, nro. 27, pp.2129–200.

PONIKOWSKI P, *et al.* Beneficial effects of long-term intrave-nous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal* .2015, vol. 36, pp. 657---68.14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.

PONIKOWSKI P, *et al.* Beneficial effects of long-term intrave-nous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal* .2015, vol. 36, pp. 657---68.14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.

Ponikowski P, *et al.* Beneficial effects of long-term intrave-nous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal* .2015, vol. 36, pp. 657---68.14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.

Rector TS, KUBO SH, y COHN JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *The American Journal of Cardiology*. 1987, vol. 3, pp. 198–209.

ROCCAFORTE R, *et al.* Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2005, vol. 7, nro. 7, pp.1133–44.

RODRÍGUEZ-Artalejo F, BANEGAS Banegas y JR G-CP. Epidemiology of heart failure. *Revista Española de Cardiología*. 2004, vol. 57, nro. 2, pp. 163–70.

SINGH B, *et al.* Heparin: A novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clinica Chimica Acta*. 2011, vol. 412, nro. 11-12, pp.823–30. DOI: 10.1016/j.cca.2011.02.014.

STUGIEWICZ M, TKACZYSZYN M, KASZTURA M, BANASIAK W, PONIKOWSKI P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: Experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(7):762-73.

THERESA A MCDONAGH, *et al.*, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 2021, Vol. 42, nro. 36, pp. 3599–3726, DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

SUOMINEN P, PUNNONEN K, RAJAMÄKI A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*. 1998;92(8):2934–9.

WIKLUND I, Lindvall K, y SWEDBERG K ZR. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scandinavian Journal of Psychology*. 1987, vol. 28, nro. 3, pp. 220–5.

YANCY CW, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017, vol. 70, pp. 776–803.

YAP J, *et al.* Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clinical Cardiology*. 2015, vol. 38, nro. 10, pp. 621–8.

ZHANG J, *et al.* Efficacy and safety of iron therapy in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis based on 15 randomised controlled trials. *Postgraduate Medical Journal*. 2020, vol. 96(1142), pp. 766-776. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-137342.

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021, vol. 37, pp. 2129-2200