

**PACIENTES QUE ASISTEN A LA CLINICA FALLA CARDIACA PARA TERAPIA
DE HIERRO CARBOXIMALTOSA COMO TRATAMIENTO DE LA FERROPENIA
EN INSUFICIENCIA CARDIACA. UN ESTUDIO DESCRIPTIVO**

**PACIENTES QUE ASISTEN A LA CLINICA FALLA CARDIACA PARA TERAPIA
DE HIERRO CARBOXIMALTOSA COMO TRATAMIENTO DE LA FERROPENIA
EN INSUFICIENCIA CARDIACA. UN ESTUDIO DESCRIPTIVO**

Javier Eduardo Prieto Bermúdez
Fellow De Cardiología

Asesor Temático:
Dr Fernán Mendoza Beltrán

Asesor Metodológico:
Dr Lineros

Asesor Estadístico:
Dra Sandra Isaza

**FUNDACIÓN CLÍNICA SHAI0
UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION CARDIOLOGÍA DE ADULTOS**

**PACIENTES QUE ASISTEN A LA CLINICA FALLA CARDIACA PARA TERAPIA
DE HIERRO CARBOXIMALTOSA COMO TRATAMIENTO DE LA FERROPENIA
EN INSUFICIENCIA CARDIACA. UN ESTUDIO DESCRIPTIVO**

Línea de Investigación: Cardiología

Investigación de postgrado

Javier Eduardo Prieto Bermúdez
Investigador Principal

Dr Lineros, Dra Sandra Isaza
Asesor Metodológico y Estadístico:

**FUNDACIÓN CLÍNICA SHAI0
UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION CARDIOLOGÍA DE ADULTOS**

Página de Aprobación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Bogotá, agosto 2021

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad El Bosque, y la Fundación Clínica Shaio no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Agradecemos al servicio de Cardiología y Departamento médico de la Fundación Clínica Shaio (FCS) por permitirme ejecutar este trabajo de investigación con un grupo de muestra de su población atendida; a nuestro asesor temático que a su vez es el jefe del departamento médico de la FCS, Dr. Fernán Mendoza Beltrán, por su guía, orientación y apoyo; a los asesores metodológicos por brindarnos todas las herramientas técnicas para el adecuado desarrollo del proyecto

Dedicatoria

Dedicado a mi papá que siempre anheló ver graduado a su hijo como Cardiólogo, sé que desde el lugar donde está me ha dado todas las fuerzas para poder seguir y terminar mis estudios, a mi mamá que se convirtió en nuestra mentora y ejemplo de guerrera, a mis hermanos fieles acompañantes y, por último, aunque no menos importante a Dios, por ser siempre guía y luz.

ABREVIATURAS

ACV	Ataque cerebrovascular
AHA	American Heart Association
ARM	Antagonista del receptor mineralocorticoide
ARNI	Inhibidor del receptor de la angiotensina y neprilisina
BRA	Bloqueador del receptor de la angiotensina
DANE	Departamento Administrativo Nacional De Estadística
DM	Diabetes mellitus
EAP	Enfermedad arterial periférica
ERC	Enfermedad renal crónica
FEVI	Fracción eyección del ventrículo izquierdo
FCS	Fundación Clínica Shaio
HB	Hemoglobina
HCTZ	Hidroclorotiazida
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión pulmonar
IC	Insuficiencia Cardíaca
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
iSGLT2	Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio

Tabla de Contenido

1. Introducción	12
2. Problema	14
2.1 Pregunta de Investigación.....	17
3. Justificación	18
4. Marco teórico	21
5. Objetivos	33
5.1 Objetivo general:.....	33
5.2 Objetivos específicos:	33
6. Metodología	35
6.1 Tipo de estudio.....	35
6.2 Ubicación de la Población Objetivo.....	35
6.3 Criterios de Elegibilidad	36
6.4 Tabla de Variables	37
6.5 Plan de Recolección de Datos	42
6.6 Control de Sesgos y Errores	43
6.7 Plan de Análisis.....	44
7. Aspectos Éticos	45
8. Aspectos Administrativos	48

8.1 Cronograma	48
8.2 Gastos Del Proyecto	49
9. Resultados	50
10. Discusión.....	57
11. Conclusiones	62
12. Referencias Bibliográficas.....	64
13. Anexos.....	69

Lista de Tablas

Tabla 1. Características basales.....	52
Tabla 2. Estado clínico inicial.....	55
Tabla 3. Perfil metabolismo del hierro.....	56

1. Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las enfermedades crónicas no transmisibles a nivel mundial y nacional más frecuentes. Datos a nivel de Estados Unidos indican a 2016 un estimado de 6.2 millones de personas ≥ 20 años con diagnóstico de IC, con proyecciones que muestran que la prevalencia incrementará un 46% de 2012 a 2030, resultando con más de 8 millones de personas ≥ 18 años con esta enfermedad, con una incidencia en mayores de 55 años de 1.000.000 personas/año y de 21 por 1000 personas en mayores de 65 años. Con respecto a los datos nacionales, en 2012, según fuente del Ministerio de Salud y el DANE, la prevalencia en la población general de IC era del 2.3% lo cual lleva a un aproximado de casi 1.100.000 pacientes con esta enfermedad en nuestro país. (1)

La coexistencia de IC crónica con déficit de hierro con o sin anemia es común llegando a estar presente 50% de los pacientes siendo la mayor parte de estos con ferropenia absoluta con una prevalencia del más del 30% en pacientes sin anemia. Los diferentes estudios a lo largo de la última década de manera exponencial un creciente aumento de la presencia de ferropenia en IC crónica al igual que en estados de descompensación aguda. (2)

En diversos análisis se ha demostrado que independiente de la presencia de anemia o no, porque puede presentarse ferropenia sin anemia, se relaciona de manera directa y proporcional con aumento de la mortalidad, hospitalizaciones y reingreso temprano por IC descompensada confiriendo así un peor pronóstico en este grupo, en donde en estudios se ha documentado que a los 6 meses de seguimiento se muestra un deterioro en la capacidad de ejercicio, en la medición consumo máximo de oxígeno

así como empeoramiento de puntajes en el cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCCQ), entre otros.

A nivel mundial las Clínicas de Insuficiencia Cardíaca, se han ido convirtiendo en una tendencia, dado que, los objetivos de estas, aparte de dar una atención integral con estándares de calidad que se rigen a la luz de la evidencia más actualizada, sumado a unos resultados puntuales en este tipo de pacientes en donde se impacta la salud pública reflejado en una reducción de las hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida de estas personas y la supervivencia. (3)

En nuestro país, la historia de las Clínicas de Insuficiencia cardíaca se remonta al año 1995, en el cual se logra crear la primera clínica de insuficiencia cardíaca del país en la Clínica Shaio, la cual inició con un grupo de 50 pacientes con IC avanzada, cuyo principio era la disminución de re-hospitalizaciones, mejoría de la clase funcional y síntomas, con el fin de poder ser llevados a trasplante cardíaco a quienes persistieran sintomáticos a pesar del tratamiento dado.(4)

Dicho lo anterior, es necesario describir la experiencia de esta Clínica pionera de Insuficiencia Cardíaca y poder caracterizar a este grupo poblacional con el fin de cuantificar el impacto positivo que han presentado los pacientes específicamente en este caso con las terapias de infusión de hierro carboximaltosa como tratamiento del déficit de hierro que se presenta en estos pacientes y así eventualmente lograr demostrar una de las metas de estos sitios la cual es la reducción de las tasas de mortalidad y hospitalizaciones, entre otros, que reflejarían los tratamientos eficaces para poder reducir o prevenir la progresión de la IC.

2. Problema

A nivel mundial hay una sola realidad y es que la población está envejeciendo. La IC afecta aproximadamente a 64 millones de personas en el mundo con un incremento esperado de un 24% aproximado hacia 2030, generando una gran carga a los sistemas de salud pública.

Debido a que la mayoría de las presentaciones de IC tienden a manifestarse en pacientes con edad avanzada, el riesgo de por vida de presentar IC es mayor en una población que mundialmente va envejeciendo cada vez más, con una mortalidad descrita en 2017 de 89.7 por 100.000 personas para un total de 80.480 en los Estados Unidos, con variaciones dadas por factores de riesgo, donde en hombres blancos era de 111.3, afrodescendientes 118.2 y 69.2 por 100.000 personas para hispanos respectivamente, entre otros. (1)

En nuestro medio, los registros muestran que el riesgo de muerte a cinco años para este grupo de pacientes con IC avanzada con estadio de la American Heart Association (AHA) C es del 25% y del estadio AHA D fue del 80%, demostrando la gran importancia de lograr intervenciones efectivas en estos estados avanzados de la enfermedad. (5)

Sin ser suficiente la problemática del envejecimiento y el aumento de la incidencia y prevalencia de la IC, los costos estimados alrededor de esta enfermedad se elevan de manera proporcional y exponencial siendo estos hacia 2012 en un análisis de costo de la IC siendo mundialmente alrededor de 108 mil millones de dólares/año con costos directos de 65 mil millones e indirectos de 43 mil millones de

dólares por año siendo gran parte de este presupuesto invertido en hospitalizaciones por descompensación de la IC. (6) Estos mismos costos relacionados con la atención de pacientes con IC, en un estudio de 2017 demostró que en Colombia se invierten aproximadamente 1.7 billones de peso convirtiéndola en una enfermedad de alto costo.

No siendo obstante, el pronóstico es más sombrío aun cuando se tiene comorbilidades sumadas a la IC que empeoran los desenlaces, este es el caso de una relación peligrosa la presencia de déficit de hierro con o sin anemia e IC crónica en donde ya en estudios previos se ha logrado demostrar aumento de mortalidad, reingresos por descompensación de la IC y hospitalizaciones por todas las causas.

Por eso la detección para los parámetros indicados por la OMS para ferropenia absoluta y relativa de manera temprana y el inicio de la suplencia parenteral de hierro carboximaltosa en las Clínicas de insuficiencia cardiaca por personal entrenado y bajo supervisión de Cardiólogos expertos en IC.

Dicho lo anterior, se empezaron a crear a nivel mundial las Clínicas de Insuficiencia cardiaca con un modelo integrativo el cual se basa en diferentes niveles de atención con un fin común de promoción, prevención, tratamiento, rehabilitación a lo largo de la evolución de la enfermedad, bajo este esquema se logra ubicar a las unidades de IC avanzada las cuales se ubican en hospitales de cuarto nivel y cuentan con terapias avanzadas para IC como asistencia ventricular, trasplante cardiaco y cuidados paliativos. (7)

El rol de las Cínicas de Insuficiencia cardíaca a nivel mundial se han logrado integrar diferentes tratamientos para pacientes con estadios avanzados, refractarios al manejo medico con persistencia de signos congestivos, hospitalizaciones recurrentes, con aplicación de inotropia intermitente, tratamiento para ferropenia, todo con el fin de dar manejo paliativo o ser una terapia puente previo a un manejo definitivo, ya sea trasplante cardiaco o implante de dispositivo de asistencia ventricular.

A partir de este contexto, se plantea dentro de este proyecto de investigación el caracterizar la población que está incluida en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca de la Fundación Clínica Shaio que están con diagnóstico de IC avanzada en tratamiento con hierro parenteral intermitente y así poder documentar la experiencia del programa, conocer la población, lograr cohortizar para más adelante basado en esto saber en qué punto estamos con respecto al resto de unidades de IC del país y de la región y demostrar el impacto positivo que están presentando estos pacientes con este tratamiento con respecto a las reducciones de las descompensaciones de la IC y mejoría sintomática en esta población.

2.1 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las principales características sociodemográficas, y clínicas de los pacientes tratados con terapia de hierro carboximaltosa parenteral como tratamiento de ferropenia en insuficiencia cardiaca que asisten a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca en el periodo comprendido entre enero de 2016 a junio de 2019?

P - Pacientes que asisten a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca de la Fundación Clínica Shaio en un periodo comprendido entre primero enero de 2016 a 31 de julio de 2019.

I – Aplicación de hierro carboximaltosa por vía intravenosa como tratamiento de ferropenia en pacientes con insuficiencia cardiaca

C – Comparar la población y la experiencia de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca de la Fundación Clínica Shaio con respecto a otras Clínicas del país y eventualmente de la región.

O – Determinar el tipo de población con la que contamos en la Clínica de Insuficiencia cardíaca y describir sus principales características demográficas, comorbilidades cardiovasculares y características basales de esta población.

3. Justificación

El creciente aumento de incidencia y prevalencia a nivel mundial y de forma progresiva de pacientes con IC, llevando a cifras tan grandes como una población estimada a nivel mundial con esta patología de aproximadamente 64 millones de personas y en nuestro país por estadísticas estatales del DANE es de casi 1.100.000 pacientes, aunado a un gran costo para el sistema de salud obligando a tener políticas de salud publicas más impactantes que consumen en Colombia alrededor de casi 1.7 billones de pesos haciendo que se tengan que realizar intervenciones más audaces que nos lleven a reducir o por lo menos no aumentar estas cifras. (1,6,8)

En el continuo entendimiento de la patogénesis de la IC, uno de los determinantes de los que se abordará en este escrito hace referencia a la presencia de anemia y deficiencia de hierro, la cual se presenta entre un 30 a un 50%, siendo estas dos comorbilidades comunes en pacientes con IC que están relacionadas con deterioro clínico, pobre clase funcional entre otros síntomas relacionado, considerándose un objetivo terapéutico estas dos patologías para la mejora de resultados. (9) Anemia por definición de la OMS se considera como tener niveles de concentración de hemoglobina (Hb) menor a 13 g/dl en hombres y menor a 12 g/dl en mujeres. (10) Por otra parte la deficiencia de hierro se define como una ferritina plasmática <15 mcg/l, pero se recomienda considerar niveles más altos en casos como estados inflamatorios crónicos, por lo que en la IC crónica, la ferropenia absoluta se define como ferritina < 100 mcg/l y la ferropenia funcional se define como niveles de ferritina entre 100 y 300 mcg/l pero con una saturación de transferrina <20%. (2,9)

La coexistencia de IC y anemia son determinantes de progresión de la enfermedad, teniendo esta última múltiples causas para su manifestación como puede ser una reducción en la absorción intestinal de hierro dada la baja cantidad de hepcidina y ferroportina en las células del intestino, condicionando una patología por cronicidad entre otras causas como baja producción a nivel medular, enfermedad renal crónica por mencionar algunas. (11)

El tratamiento de la anemia y la deficiencia de hierro en pacientes con IC ha demostrado a lo largo de diversos ensayos clínicos, el papel de la suplencia de hierro carboximaltosa, como determinante que ha demostrado en pacientes con o sin anemia pero con ferropenia documentada y arriba descrita mejoría de síntomas, capacidad funcional y calidad de vida, como lo describe El Dr. Stefan Anker y colaboradores en el FAIR-HF trial (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) en el cual se involucraron 459 pacientes estables, ambulatorios quienes tenían diagnóstico de IC con clase funcional NYHA II con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 40% o una clase funcional NYHA III con FEVI menor 45%, a quienes se le administró 200 mg de hierro carboximaltosa o placebo, encontrando a las 4, 8 y 24 semanas una mejoría en los auto reportes del Patient Global Assesment en el 50% de los pacientes del grupo de terapia con hierro (OR de 2.51, intervalo de confianza 95% 1.75 – 3.61; $p < 0.001$), al igual que mejoría presentada a la semana 24 en la clase funcional NYHA I-II en el 47% de los pacientes del grupo de hierro en comparación con 30% en grupo placebo (OR 2.40; intervalo de confianza 95% 1.55 – 3.71; $p < 0.001$), así mismo se demostró mejoría en el test de caminata de 6 minutos, score Kansas City de cardiomiopatía con diferencia estadística. (12)

En conclusión, dada la alta prevalencia de IC en el mundo y en Colombia, sumado a la alta mortalidad y a los altos costos que ésta genera al sistema de salud, se han volcado los esfuerzos terapéuticos en lograr reducir, mediante la inclusión de pacientes con IC con las características ya descritas a las Clínicas de Insuficiencia Cardíaca, las hospitalizaciones por descompensación de la IC, mejorar la calidad de vida y devolverle a la sociedad un paciente más útil y productivo y esto se da a las terapias complementarias que se dan en estas Clínicas y una de ellas corresponde a la administración de hierro carboximaltosa de forma parenteral por lo que se genera la necesidad y la posibilidad de llevar a cabo este proyecto de investigación que nos permitan describir la experiencia de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca de la Fundación Clínica Shaio, saber la población que se está tratando, las patologías cardiovasculares presentes en estos y eventualmente describir los desenlaces presentados hasta el momento y así poder más adelante mediante la continuidad de este trabajo de investigación como comparativamente esta esta institución con respecto a otras a nivel nacional y en relación a referentes internacionales.

4. Marco teórico

El síndrome de insuficiencia cardiaca (IC) se caracteriza por síntomas generales (disnea, edema en extremidades, entre otros) que quizás se acompañan de signos clínicos (estertores en pulmones a la auscultación, presión yugular venosa elevada, etc), los cuales son debido a alteración de la funcionalidad y/o de la estructura cardiaca, siendo de etiología diversa, lo que conlleva a disminución del gasto cardiaco con presiones intracardiacas alteradas que se presentan tanto en reposo como en la actividad física. (8)

Para nuestra población la causa principal de IC corresponde a cardiopatía isquémica siendo un 38% de las causas, seguida de la idiopática (21.6%), hipertensiva (12.2%), valvular (10.5%) y Chagásica (10.3%), como las principales etiologías entre otras. Como comportamiento que se presenta a nivel mundial, en nuestro país la incidencia de IC va aumentando con la edad, siendo más en mujeres. En Colombia, datos del Ministerio de salud, indican una tasa de mortalidad del 5.54 por 100.000 habitantes para el 2012. (3,4)

El hierro como micronutriente esencial, es la carencia nutricional más común a nivel mundial afectando a casi un tercio de la población. El hierro tiene un papel importante y crítico en el funcionamiento y supervivencia de múltiples órganos, cuando se presenta un déficit de este tenemos múltiples resultados los cuales han descrito disfunción mitocondrial con alteración de la actividad enzimática, transporte anormal de proteínas estructurales con aceleración de los fenómenos apoptóticos. Adicional se ha demostrado el déficit de hierro una remodelación tisular, con disminución de la

eficacia de algunos órganos y consecuentemente alteración de la capacidad de ejercicio, daño en la función cognitiva y el comportamiento, así como un aumento de la morbimortalidad. (13) De manera más específica se evidencia a nivel mitocondrial que la deficiencia de hierro lleva a una disminución del metabolismo oxidativo, cae la densidad de las crestas mitocondriales, siendo que a nivel celular hay aumento de la actividad glucolítica, nivel tisular la deficiencia de hierro se muestra con disminución de la masa muscular con alteración de la composición de las fibras musculares, conllevando a una disminución de la capacidad de trabajo física, disminución de la capacidad aeróbica, de la capacidad de resistencia y de la capacidad de adaptación posterior al ejercicio. (14)

El papel del hierro en el mecanismo electroquímico de los cardiomiocitos está dado que a nivel mitocondrial los niveles adecuados de hierro conllevan a niveles adecuados de ATP, disminución de la glucólisis y disminución de las especies reactivas de oxígeno dañinas para la mitocondria siendo un factor protector, de otra mano cuando hay deficiencia importante de hierro las bombas dependientes de ATP iónicas funcionan de manera inadecuada con disminución de la producción por medio de la cadena respiratoria, alterando la función mitocondrial per se y hay aumento de las especies reactivas de oxígeno tanto a nivel mitocondrial como celular dado que las enzimas que las neutralizan necesitan hierro para su producción resultando en un cardiomiocito más sensible a los daños. (15)

Los mecanismos fisiopatológicos que explican el déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca en donde, por un lado, la retención de líquidos nos lleva a una hemodilución, de otra parte, estos pacientes a medidas que avanza la enfermedad

empiezan a presentar hiporexia, anorexia, malabsorción y episodios de sangrado digestivos intermitentes llevando a una deficiencia absoluta de hierro y por lo tanto llevan a eritropoyesis de la medula osea marcadamente disminuida y por consiguiente anemia. Otro aspecto que contribuye es el tratamiento farmacológico en donde el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) dado que la angiotensina II desarrolla un papel en la disminución de los niveles de PO₂ por reducción del flujo sanguíneo renal e incrementa la demanda de oxígeno llevando a un aumento de la producción de eritropoyetina, adicional a esto, la angiotensina II también influye directamente estimulando en la medula osea la producción de células progenitoras eritroides, dichos estos mecanismos, los IECA/ARAII logran causar una modesta reducción de los niveles de hemoglobina. (16)(17)

Otro mecanismo involucrado hace referencia a los cambios en la función renal secundario al síndrome cardio renal donde hay una disminución del influjo sanguíneo con deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG) que puede reducir la producción de eritropoyetina, sumado a esto hay un desbalance entre la suplenencia de oxígeno y la demanda dada por el incremento en el tubo proximal de la reabsorción de sodio causada por el bajo flujo sanguíneo renal reduciendo la Po₂ renal, lo cual activa factor 1- α inducible de hipoxia e induce transcripción de genes de la eritropoyetina y aumento de la síntesis de la misma. (18)

Un mecanismo adicional involucrado en la patogénesis de la anemia en la insuficiencia cardiaca hace referencia a la actividad proinflamatoria, en donde el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) entre otros factores

proinflamatorios sumados a la proteína C reactiva los cuales están incrementados en la insuficiencia cardiaca con una relación inversa con los niveles de hemoglobina. La acción de la IL-6 y del TNF- α actúan inhibiendo la producción de eritropoyetina a nivel renal por activación de los factores de transcripción GATA unidos a proteína 2 y factor k nuclear cadena ligera los cuales potencian las células B activadas y alteran la respuesta de la eritropoyetina.

Todo este estado proinflamatorio crónico hay elevación de niveles séricos de hepcidina por consiguiente afecta directamente la actividad de la ferroportina la cual conlleva a aumento de la retención de hierro en macrófagos y hepatocitos y a la disminución de la absorción de hierro a nivel intestinal generando una disminución de la disponibilidad de hierro para la producción eritroide configurando un déficit funcional de hierro a pesar de que los depósitos de hierro se encuentren repletados. (17)(19)

Descrito lo anterior, se esperan ocurrencia de consecuencias fisiopatológicas de la anemia, en donde el déficit de hierro llega a niveles muy bajos llevando a mecanismos compensatorios no hemodinámicos los cuales hay liberación de 2-3 difosfoglicerato llevando a aumento de oxígeno del tejido celular y la hipoxia renal dada por bajo flujo sanguíneo se da un aumento en la producción de eritropoyetina, de otra mano, los mecanismos compensatorios hemodinámicos en la cual se da por disminución de la viscosidad sanguínea en presencia de anemia, hay vasodilatación mediado por óxido nítrico, llevando a una disminución de la resistencia vascular sistémica, caída de la presión arterial que estimula los baroreceptores con sobreactivación del sistema autonómico y el sistema renina angiotensina aldosterona llevando aumento del volumen vascular en donde a corto plazo se da un aumento del

gasto cardiaco, aumento del transporte de oxígeno pero a largo plazo va a ver eventos adversos con remodelamiento del ventrículo izquierdo y posterior insuficiencia cardiaca, evidenciando lo deletéreo que es la anemia y más en pacientes con insuficiencia cardiaca de base. (20)

Fisiológicamente se puede encontrar el hierro de diferentes formas en el cuerpo, encontrándolo de forma intracelular, circulante y usado siendo esta última predominante en la hemoglobina de los glóbulos rojos. Dicho esto, las pruebas sanguíneas para el diagnóstico de déficit de hierro, está la ferritina la cual mide los depósitos de hierro, pero tiene una limitación es que ésta se afecta con los estados inflamatorios y por hepatopatías, está también el hierro sérico el cual es una medida directa pero no nos refleja los depósitos de hierro y tiene amplia variabilidad con la ingesta y requerimientos metabólicos.

También se tiene la transferrina sérica la cual refleja el requerimiento metabólico sin afectarse por estados inflamatorios, pero puede verse falsamente baja con enfermedad hepática, por último, está la medición de saturación de transferrina cuya fortaleza es que no se afecta por estados inflamatorios, dando una medida del hierro transportado disponible para captación celular. (21)

La IC corresponde a una patología que es muy discapacitante para quien la padece, de manera importante entre un 30 a un 50% presenta déficit de hierro, definiéndose esta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una ferritina plasmática <15 mcg/l, pero se recomienda considerar niveles más altos en casos como estados inflamatorios crónicos, por lo que en la IC crónica, la ferropenia se define como

niveles de ferritina sérica < 100 mcg/l o ferritina 100-300 mcg/l con saturación de transferrina <20%. (22)

La prevalencia de déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca aumenta con una clase funcional según la NYHA más avanzada, es entonces, así como para los pacientes con NYHA I casi el 50% no tienen deficiencia de hierro, un 25% aproximadamente tienen deficiencia de hierro sin anemia, mientras que en los pacientes que tienen clase funcional más deteriorada siendo NYHA IV, casi el 60% de los pacientes tienen deficiencia de hierro y de esos aproximadamente el 30% tienen adicionalmente anemia. De forma adicional a lo anterior dicho, los altos niveles de NT-proBNP también se ve en pacientes con déficit de hierro como se corresponde con los pacientes con una clase funcional más deteriorada.(23)

Se ha documentado y reportado el impacto del déficit de hierro en la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca en donde Martens y colaboradores mostraron en una cohorte prospectiva de 1197 pacientes, la supervivencia libre de mortalidad y de hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardíaca entre pacientes sin anemia ni déficit de hierro hasta pacientes con déficit de hierro y anemia, se evidenció que la supervivencia a 5 años es mucho menor, siendo 80% y 20% respectivamente siendo esta estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Adicionalmente en ese mismo estudio se demostró que los pacientes que tengan déficit de hierro sin anemia tienen peor pronóstico y mayor mortalidad en comparación con aquellos con anemia sin déficit de hierro siendo de esta del 35% y 70% aproximadamente, por lo que es importante diferenciar entre estas dos entidades en pacientes con insuficiencia cardíaca. (24)

El abordaje diagnóstico que debemos seguir se ha planteado de una manera estructurada descrito en las guías de manejo, en donde inicialmente los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con clase funcional por NYHA de II-IV, se hace una valoración clínica integral y se solicitan estudios básicos del metabolismo del hierro como es hemograma, ferritina y saturación de transferrina.

Basados en estos estudios se determina inicialmente el porcentaje de saturación de transferrina si está por debajo del 20% o por encima del 20%; si es <20% se miran los valores de ferritina, si estos están >800 mcg/l no se considera déficit de hierro, en cambio si la ferritina está <300 mcg/l se considera presencia de déficit de hierro, pero si tenemos niveles de ferritina entre 300-800 mcg/l, se solicita niveles de receptor soluble de transferrina y si este está alto se considera déficit de hierro, de lo contrario es bajo o normal, no.

Por otra parte, cuando tenemos porcentajes de saturación de transferrina $\geq 20\%$ con transferrina por debajo de 100 mcg/l hacemos diagnóstico de déficit de hierro, por el contrario, si tenemos ferritina ≥ 100 mcg/l no se considera déficit de hierro. (8,9,25)

Las repercusiones clínicas de la anemia e insuficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca son múltiples y han sido documentadas en diversos estudios, en donde la doctora Beladan et. al documenta de manera importante como a lo largo de diversos estudios los pacientes incluidos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o disminuida pero con constante de una clase funcional por NYHA de II-IV, se presenta un importante porcentaje de estos pacientes con diagnóstico de anemia, el cual está entre un 10 a un 70%, de manera importante se demostró en la mayoría de pacientes con insuficiencia cardíaca y anemia en

comparación con aquellos sin anemia, un aumento significativo en la mortalidad por cualquier causa, mortalidad por causa cardiovascular y hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardiaca.(20)

Ya basado en estos datos, se determina, el potencial beneficios en estos pacientes de la suplementación de hierro, siendo la forma con mejor evidencia es la suplencia de manera parenteral.

En este punto, el hierro carboximaltosa juega un papel fundamental, como determinante que ha demostrado que con la suplencia de este se muestra mejoría de síntomas de la insuficiencia cardiaca, capacidad funcional y calidad de vida, en 2009, el Anker et. al demostraron en el FAIR-HF trial (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) en el cual se involucraron 459 pacientes estables, ambulatorios quienes tenían diagnóstico de IC con clase funcional NYHA II con una FEVI <40% o una clase funcional NYHA III con FEVI <45%, a quienes se le administró 200 mg de hierro carboximaltosa o placebo, encontrando a las 4, 8 y 24 semanas una mejoría en los auto reportes del Patient Global Assesment en el 50% de los pacientes del grupo de terapia con hierro (OR de 2.51, intervalo de confianza 95% 1.75 – 3.61; $p<0.001$), al igual que mejoría presentada a la semana 24 en la clase funcional NYHA I-II en el 47% de los pacientes del grupo de hierro en comparación con 30% en grupo placebo (OR 2.40; intervalo de confianza 95% 1.55 – 3.71; $p<0.001$), así mismo se demostró mejoría en el test de caminata de 6 minutos, score Kansas City de cardiomiopatía con diferencia estadística. (12)

De manera más reciente, Ponikowski y colaboradores, demostraron tambien una mejoría en la clase funcional, reducción de hospitalizaciones por medio del ensayo

clínico AFFIRM-AHF (Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial), un ensayo multicéntrico doble ciego que involucró 1108 pacientes con el objetivo de mostrar mejoría de síntomas y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y déficit de hierro con la administración de hierro carboximaltosa demostrando una reducción en el total de hospitalizaciones por descompensación de la IC y muerte cardiovascular en un 21% aproximadamente, concluyendo así que en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI <50% con un episodio establecido de descompensación de la insuficiencia cardiaca con déficit de hierro era seguro con mejoría clínica evidenciada. (26)

Más recientemente, un metaanálisis de tratamiento con hierro carboximaltosa para déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca en comparación con placebo. Se analizaron un total de 1947 pacientes, con punto final primario para demostrar fue el tiempo para la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular.

En este metaanálisis cabe resaltar que se analizaron diversos estudios incluyendo pacientes con déficit de hierro con o sin anemia, descompensaciones agudas y crónicas de la insuficiencia cardiaca. Los resultados de este metaanálisis mostraron una reducción del 32% (OR 0.68 IC 95% (0.54-0.84)) en el punto combinado de muerte cardiovascular u hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, una reducción del 39% (OR 0.61 IC 95% (0.47-0.79)), de otra parte, no demostró reducción en el punto de mortalidad por todas las causas ni muerte cardiovascular. (27)

Con respecto a los efectos adversos reportados con el uso de hierro carboximaltosa, en un metaanálisis de Anker y colaboradores, donde se encontró en ese punto en específico como resultado secundario entre los estudios comparados con placebo no hubo diferencia significativa con el uso de esta molécula (28), se ha descrito efectos adversos gastrointestinales en un 2.9% en los ensayos clínicos siendo menos frecuente con la administración endovenosa que la oral, reacciones de hipersensibilidad ocurrieron muy raramente en pacientes siendo $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$, y se recomienda ser administrado por profesionales de la salud en centros especializados. (29)

Al revisar estudios de la vida real, recientemente se publicó un registro multicéntrico transversal francés (OFICSel) de un grupo de 300 cardiólogos donde incluyeron pacientes de los últimos 5 años hospitalizados al menos en una ocasión por insuficiencia cardíaca, para un total de 2822 participantes, se evalúa si los tratantes solicitaban perfil de hierro a estos pacientes, encontrando que se hacía screening de déficit de hierro en solo el 34.6% de los paciente, siendo que, a mayor deterioro de la clase funcional evaluada con NYHA es mayor la presencia de déficit de hierro siendo hasta un 20.9% en NYHA I y un 50.8% en NYHA IV, como ya se ha mencionado previamente en otros estudios. Dentro de estos pacientes diagnosticados con déficit de hierro, la prevalencia fue similar de acuerdo con la FEVI, siendo $< 40\%$ (30.5%), entre 40-49% (30.3%) y $\geq 50\%$ (36.3%).

En este mismo registro se encontró la prevalencia de déficit de hierro en presencia o no de anemia, encontrándose déficit de hierro en el 26.6% de los pacientes sin anemia como dato relevante y en el 44.4% de los pacientes con anemia con

significancia estadística ($p < 0.001$) siendo solo tomados el perfil de hierro en el 34.1% de los pacientes, siendo aún mayor si se aumentara este número de toma de muestras.

(30)

Con respecto a la posición de las guías de manejo para la suplementación de hierro carboximaltosa para los pacientes con insuficiencia cardiaca y déficit de hierro, bajo las definiciones ya mencionadas, la administración de hierro carboximaltosa parenteral debería ser considerado en pacientes sintomáticos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y déficit de hierro (ferritina < 100 mcg/l o ferritina 100-300 mcg/l con saturación transferrina $< 20\%$) con el fin de aliviar síntomas de la insuficiencia cardiaca, mejorar capacidad de ejercicio y calidad de vida, con una recomendación clase IIa, nivel de evidencia A mencionado en la guía de la sociedad europea de cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca (8). Por otra parte, la guía de la ACC/AHA /HFSA de 2017 para el manejo de la insuficiencia cardiaca menciona que para tratamiento de déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con clase funcional NYHA II-IV con hierro carboximaltosa intravenoso con una recomendación clase IIb, nivel de evidencia B. (9)

La suplementación de hierro carboximaltosa parenteral se tiene una dosis máxima en adultos la cual correspondería a 750mg la cual puede ser repetida 7 días después para una dosis total de 1500mg por ciclo, pudiendo ser repetida si el déficit de hierro persiste, con aplicación lenta de pulsos de 100mg/min o diluidos en solución salina normal en infusión de al menos 15 minutos (17).

Basados en datos del CONFIRM-HF study, una vez confirmada el déficit de hierro, la dosis puede estar entre 1000-2000 mg, con evaluación 4 meses después de

la aplicación del medicamento con nuevo perfil de hierro y si hay persistencia de déficit de hierro se puede aplicar una dosis adicional de 500mg de hierro carboximaltosa y 4 meses después se realiza una nueva valoración de perfil de hierro, haciendo seguimiento determinando necesidad de terapias adicionales o dosis adicionales. (31)

5. Objetivos

5.1 Objetivo general:

Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que se encuentran con terapia de hierro carboximaltosa parenteral como tratamiento para ferropenia en insuficiencia cardíaca avanzada que asisten al servicio de Clínica de falla cardíaca de la Fundación Clínica Shaio en un periodo comprendido entre enero de 2016 a junio de 2019.

5.2 Objetivos específicos:

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que asisten a la Clínica de Falla Cardíaca para terapia de infusión de hierro carboximaltosa.
- Determinar las principales comorbilidades por las cuales los pacientes ingresan a la Clínica de Falla Cardíaca para terapia con infusión de hierro carboximaltosa parenteral.
- Describir cual es la clase funcional que presenta la población que asiste a la Clínica de Falla Cardíaca para terapia con infusión de hierro carboximaltosa parenteral por medio de la escala del New York Heart Association (NYHA)
- Describir el perfil de metabolismo del hierro (hemoglobina, ferritina, saturación de transferrina) que presenta la población que asiste a la Clínica de Falla Cardíaca para terapia con infusión de hierro carboximaltosa parenteral.

- Identificar la historia de hospitalizaciones por descompensación de la falla cardiaca en la población que asiste a la Clínica de Falla Cardiaca para terapia con infusión de hierro carboximaltosa parenteral.
- Determinar tratamiento farmacológico que viene recibiendo la población que asiste a la Clínica de Falla Cardiaca para terapia con infusión de hierro carboximaltosa parenteral.

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

Observacional, descriptivo

6.2 Ubicación de la Población Objetivo

Universo:

Pacientes que asisten a una Clínica de insuficiencia cardíaca para infusión de hierro parenteral en la Fundación Clínica Shaio en Bogotá

Población, lugar y tiempo:

Pacientes que ingresaron la Clínica de insuficiencia cardiaca de la Fundación Clínica Shaio durante el periodo comprendido entre 01 de enero del 2016 al 31 de julio de 2019

Población de estudio

Pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada diagnosticada por un Cardiólogo que asisten a terapias programadas de infusión parenteral de hierro carboximaltosa con diagnóstico de ferropenia.

Tipo de muestreo:

Se hizo un muestreo no probabilístico consecutivo el cual deberá cumplir con los criterios de inclusión y exclusión.

Marco muestral:

En la Clínica de falla cardiaca se encuentran aproximadamente 355 pacientes en total en este periodo de tiempo a estudiar.

Muestra:

Se obtuvo una muestra de 57 pacientes seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos se recolectaron en el primer mes de duración del estudio.

6.3 Criterios de Elegibilidad**Criterios de Inclusión**

- Paciente adulto que asista a la Clínica de insuficiencia cardíaca de la Fundación Clínica Shaio con diagnóstico de insuficiencia cardiaca avanzada entre enero de 2016 y junio de 2019.
- Paciente con indicación por parte de un Cardiólogo de necesidad de aplicación de hierro carboximaltosa de forma endovenosa con un esquema establecido dada documentación de ferropenia con perfil metabolismo del hierro
- Paciente que en su historia clínica cuente con datos de laboratorios que puedan documentar el diagnóstico de falla cardiaca y de ferropenia.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes en estado de embarazo

6.4 Tabla de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA	FUENTE	INDICADOR
Edad	Años cumplidos.	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	No aplica
Sexo	Concepto social para hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Masculino 2.Femenino
Índice de masa corporal	Indicador de la densidad corporal según lo determinado por la relación entre el PESO DEL CUERPO y la ALTURA DEL CUERPO. $IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura al cuadrado (m}^2\text{)}}$	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Bajo peso (menor a 18.5) 2.Normal (18.5-24.9) 3.Sobrepeso (25.0-29.9) 4.Obeso (mayor a 30.0).
Etiología de la cardiopatía	Enfermedad cardíaca de base del paciente, conlleva a ingresar al paciente al programa en la clínica de insuficiencia cardíaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Isquémica 2. Enfermedad de Chagas 3. Hipertensiva 4. Valvular 5. Idiopática 6. Periparto 7. Infiltrativa 8. Pericarditis/endocarditis bacteriana 9. Pericarditis/endocarditis viral

					10. Malformaciones / Congénita 11. Derecha: Cor pulmonar 12. Mixta
Etiología de la cardiopatía	Enfermedad cardíaca de base del paciente, conlleva a ingresar al paciente al programa en la clínica de insuficiencia cardíaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Isquémica 2. No isquémica
Diabetes mellitus (DM)	Antecedente personal de diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No
Hipertensión arterial (HTA)	Antecedente personal de hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No
Enfermedad arterial periférica (EAP)	Antecedente personal de enfermedad arterial periférica	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No
Ataque cerebrovascular (ACV)	Antecedente personal de ataque cerebrovascular	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No
Dislipidemia	Antecedente personal de dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No
Hipotiroidismo	Antecedente personal de hipotiroidismo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No
Enfermedad pulmonar	Antecedente personal de enfermedad pulmonar	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No
Hipertensión pulmonar (HTP)	Antecedente personal de	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No

	hipertensión pulmonar.				
Arritmias	Antecedente personal de arritmias cardíacas	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.si 2.no
Dispositivo de estimulación cardíaca	Antecedente personal de implante de dispositivo de estimulación cardíaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si 2.No
Enfermedad renal crónica (ERC)	Antecedente personal de enfermedad renal crónica.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.si 2.no
IECA	Tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina de forma ambulatoria para la cardiopatía de base antes del inicio en la Clínica de insuficiencia cardíaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No
ARA II	Tratamiento con antagonista del receptor de angiotensina-II de forma ambulatoria para la cardiopatía de base antes del inicio en la Clínica de insuficiencia cardíaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No
Sacubitrilo/Valsartán	Tratamiento con sacubitrilo valsartán de forma ambulatoria para la cardiopatía de base antes del inicio en la Clínica de insuficiencia cardíaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No
Beta bloqueador	Tratamiento con betabloqueador de forma ambulatoria para la cardiopatía de base antes del inicio en la Clínica de insuficiencia cardíaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No
ARM	Tratamiento con antagonista del receptor mineralocorticoide de forma ambulatoria para la cardiopatía de base antes del inicio en la Clínica de insuficiencia cardíaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No
Digitálicos	Tratamiento con digitálicos de forma ambulatoria para la cardiopatía de base	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No

	antes del inicio en la Clínica de insuficiencia cardiaca					
Diurético de asa	Tratamiento con diurético de asa de forma ambulatoria para la cardiopatía de base antes del inicio en la Clínica de insuficiencia cardiaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No	
ISGLT2	Tratamiento con inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo 2 de forma ambulatoria para la cardiopatía de base antes del inicio en la Clínica de insuficiencia cardiaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No	
Uso de inotropia intermitente	Medicamento aplicado de forma endovenosa durante la asistencia a la Clínica de insuficiencia cardiaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Si 2. No	
Dosis de hierro carboximaltosa recibidas	Número de dosis de hierro carboximaltosa recibidas previo al inicio de terapia en la Clínica de insuficiencia cardiaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Primera dosis 2. >1 dosis	
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo registrada mediante realización de un ecocardiograma transtorácico previo al ingreso a la clínica de insuficiencia cardiaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. ≥ 50% 2. 40 – 49% 3. < 40%	

FEVI (%)	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo registrada mediante realización de un ecocardiograma transtorácico previo al ingreso a la clínica de insuficiencia cardiaca	Cuantitativa	Nominal	Historia clínica	No aplica
Clase funcional NYHA (New York Heart Association)	Escala NYHA (New York Heart Association), Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca tomada al ingreso del paciente a la clínica de falla cardiaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. I 2. II 3. III 4. IV
Hemoglobina (g/dl)	Medición de niveles séricos de hemoglobina previo al ingreso a la clínica de falla cardiaca	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	No aplica
Ferritina (mcg/l)	Medición de niveles séricos de ferritina previo al ingreso a la clínica de falla cardiaca	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	No aplica
Saturación de transferrina (%)	Medición de niveles séricos de saturación de transferrina previo al	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	No aplica

	ingreso a la clínica de falla cardiaca				
Hospitalizaciones por falla cardiaca	Historia de hospitalizaciones por descompensación de la falla cardiaca presentadas previo al ingreso a la clínica de falla cardiaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Recién diagnosticado en la hospitalización inicial 2. Hospitalización por falla cardiaca en los 12 meses previos 3. Hospitalización por falla cardiaca > 12 meses previos
Creatinina (mg/dl)	Medición de niveles séricos de creatinina previo al ingreso a la clínica de falla cardiaca	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	No aplica
TFG (ml/min)	Tasa de filtración glomerular calculada previo al ingreso a la clínica de falla cardiaca	Cuantitativa	Nominal	Historia clínica	No aplica

6.5 Plan de Recolección de Datos

Para la realización del presente estudio, se hizo una coordinación entre grupos de trabajo en el servicio de clínica de falla cardiaca, archivo de historias clínicas y estadística de la Fundación Clínica Shaio, con lo que se planteó:

1. Seleccionar los pacientes durante el periodo establecido, en coordinación con el departamento de datos, bajo el parámetro de búsqueda de infusión de hierro carboximaltosa del sistema de historia clínica de la institución.
2. Se aplican los criterios de inclusión y exclusión de esta base de datos
3. El ingreso de paciente fue estático completando un número total de 57 pacientes en el primer mes del estudio.
4. El periodo de recolección de datos comprendió entre el 1 de enero de 2016 al 31 de julio de 2019.
5. Posterior a identificar los pacientes que hayan cumplido con los criterios descritos donde se consideró que fueran parte de la población estudio y fueron incluidos en la base de datos para el posterior análisis.

6.6 Control de Sesgos y Errores

- Sesgo de recolección de información: se controló por medio de la recolección de los datos de la investigación por el propio investigador usando un instrumento de recolección de datos. Se pudo presentar ya que los datos de la investigación fueron recogidos por el mismo investigador.
- Sesgo de selección: Se pudo controlar con el uso de criterios de inclusión y de exclusión para el ingreso de los individuos al estudio. Se pudo presentar en el contexto de que hay unos criterios de inclusión y de exclusión para el ingreso de los individuos al estudio.

- Errores: Se controló con la implementación de un formato de recolección de datos durante el diligenciamiento y toma de la información. se pudo presentar con el formato de recolección de datos durante el diligenciamiento.

6.7 Plan de Análisis

Las variables cuantitativas serán descritas utilizando promedios y desviaciones estándar, previa comprobación de la normalidad en su distribución mediante una prueba de Shapiro – Wilk; en caso de no comprobarse tal supuesto serán descritas con medianas y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas serán descritas con frecuencias absolutas y proporciones.

El análisis de la información será conducido utilizando el software estadístico Stata® (Versión 15; Stata Corporation, College Station, Texas)

7. Aspectos Éticos

En este trabajo se propenderá por proteger la dignidad, la integridad, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en este estudio de acuerdo con lo estipulado en la declaración de Helsinki.

La información que se obtendrá por clínica de insuficiencia cardiaca (base de datos propia e historias clínicas) serán manejadas con total privacidad, esta privacidad de la información está protegida o soportada por el deber de la confidencialidad que tendrán todas las personas que participan en la manipulación de la información de la base de datos (tal como lo estipula la declaración de Taipéi).

Debido a que se revisaran historias clínicas, se expresa que se entiende que la historia clínica es un documento privado, íntegro, secuencial, con racionalidad física y sometido a reserva, por tal motivo, la información allí contenida solo estará disponible para el personal de salud que va a realizar este estudio, esta información no se manipulará ni se utilizará con fines indebidos, ni tampoco se utilizará la información para hacerla pública, tal como lo estipula la resolución 1995 de 1999. Se tomarán todas clase de precauciones para resguardar la confidencialidad de la información que se encuentra en las historias clínicas tal como lo considera la declaración de Helsinki).

Además, también se tendrán presentes los principios de la administración de datos que se encuentran consignados en la ley estatutaria 1266 del 31 de diciembre de 2008 (40) (disposiciones generales del Hábeas Data y la regulación del manejo de la información contenida en bases de datos personales) y en la ley estatutaria 1581 de 2012 (41) (disposiciones generales para la protección de datos personales); La

información contenida en las historias clínicas y base de datos solo será utilizada para realizar la investigación (principio de finalidad), se solicitará autorización formal al operador de la base de datos para acceder a dicha información (principio de acceso y circulación restringida), no se realizará divulgación de datos personales (principio de libertad), se garantizará la reserva de la información (principio de confidencialidad).

Se considera que esta investigación se puede catalogar como “sin riesgo”, debido a que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos (revisión de historias clínicas y bases de datos) y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas o sociales de ningún individuo. Lo anterior se redacta de acuerdo con las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud establecidas en la resolución número 8430 de 1993 expedida por el ministerio de salud de la república de Colombia en su título II, capítulo 1, artículo 11 (42). Se considera que, además, se obtienen grandes beneficios para los pacientes, buscando mejorar la calidad de vida de los mismos, objetivo claro estipulado en la declaración de Helsinki en su última versión (2013).

El trabajo será presentado al comité de Ética Médica e investigaciones de la Fundación Clínica Shaio para consideración, comentario, consejo y su aprobación respectiva para su desarrollo, tal como lo dispone la declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 expedida por el ministerio de salud de la república de Colombia.

Se publicarán tanto los resultados negativos e inconclusos, así como los positivos. Se citarán las fuentes de financiamiento y conflictos de interés tal como lo estipula la declaración de Helsinki.

8. Aspectos Administrativos

8.1 Cronograma

ACTIVIDAD	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Realización Protocolo			
Selección muestra			
Tabulación datos			
Análisis estadístico			
Interpretación de datos y resultados			
discusión			
Sustentación ante comité de aprobación de trabajo final			
Inicio trámites de publicación			

8.2 Gastos Del Proyecto

Gastos intramurales:

1. Horas dedicadas a la investigación del tutor académico.
 - 2 horas por mes, valor / hora: 70.000 pesos → 140.000 pesos /mes.
2. Horas dedicadas a la investigación del tutor metodológico
 - 2 horas por mes, valor / hora: 70.000 pesos → 140.000 pesos /mes.

Gastos extramurales:

1. Energía gastada tanto de luz, como de uso de computador y demás.
 - 10.000 pesos por mes.

Gastos mixtos:

1. Horas dedicadas a la investigación del investigador
 - 5 horas por semana, valor/hora 50.000 pesos → 1.000.000 pesos/mes.

Total del presupuesto: 1.290.000 pesos colombianos.

Entidades Participantes

Fundación Clínica Shaio

Universidad El Bosque

Fuentes De Financiación

Recursos propios del investigador.

9. Resultados

Se realizó desde el primero enero de 2016 hasta el 31 de julio de 2019 la búsqueda de pacientes que asistieron a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca de la Fundación Clínica Shaio para aplicación de manera endovenosa de hierro carboximaltosa ya se primera sesión o sesiones adicionales, que tuvieran diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica como patología de base y un perfil de metabolismo de hierro que mostraran ferropenia ya fuera absoluta o relativa con la presencia de anemia o no, siendo así para un total de 67 pacientes para incluirlos en la base de datos de los cuales se excluyeron 10 pacientes por no contar datos completos para ingresarlos, se escogieron al final 57 pacientes.

La edad promedio de la población fue de 74 años, 50.9% eran de sexo masculino (n=29), con un índice de masa corporal en promedio de 26. Como antecedentes clínicos, se vio que la hipertensión arterial estuvo presente en el 66.7% (n=38) de los pacientes, seguido presencia de arritmia alguna con el 47.4% (n=27) e hipotiroidismo con suplencia hormonal en el 40.4% de los pacientes.

Por otra parte, la enfermedad renal crónica se documentó en un 31.6% (n=18) de la población de manera importante, otros antecedentes como dislipidemia, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica se presentaron en menor proporción, 24.6%, 26.3% y 26.3% respectivamente.

Se quiso determinar en la población estudiada en la Clínica de insuficiencia cardíaca la etiología de la cardiopatía, encontrándose de manera importante y a

grandes rasgos que el 63.2% (n=36) presentaba cardiopatía isquémica mientras que el 36.8% (n=21).

Cuando se entra a revisar con más detalle con respecto a los que son no isquémicos, se encontró que la mayoría de estos pacientes tenían cardiopatía hipertensiva, siendo un 15.8% (n=9) lo que es concordante con el antecedente patológico más prevalente que fue la hipertensión arterial.

Como segunda causa importante de cardiopatía no isquémica se tiene la etiología valvular la cual corresponde a un 14% (n=8) y en menor frecuencia se encontró cardiopatías mixtas, secundarias a malformaciones o congénitas, idiopáticas entre otras.

El tratamiento farmacológico también se analizó en este estudio y era determinar el tipo de terapia que venían recibiendo los pacientes antes de ingresar a la Clínica de Insuficiencia cardíaca, en donde se vio que en mayor proporción los pacientes venían recibiendo betabloqueadores en el 87.7% (n=50) de los casos, seguido de diurético de asa en un 50.9% (n=29), antagonista mineralocorticoides con un 36.8% y ARA-II en el 31.6% de los pacientes estudiados, ya en menor proporción está el manejo con sacubitrilo/Valsartán, IECA iSGLT2 y digitálicos (24.6%, 8.8%, 7%, 3.6% respectivamente). (ver tabla 1).

Tabla 1. Características basales

	Total (n=57)
<i>Edad, años</i>	74 (13)
Sexo	
<i>Masculino</i>	29 (50.9%)
<i>Femenino</i>	28 (49.1%)
<i>IMC (kg/m2)</i>	26 (6)
Antecedentes Clínicos:	
<i>Diabetes mellitus (DM)</i>	15 (26.3%)
<i>Hipertensión arterial (HTA)</i>	38 (66.7%)
<i>Enfermedad arterial periférica (EAP)</i>	2 (3.5%)
<i>Ataque cerebrovascular (ACV)</i>	2 (3.5%)
<i>Dislipidemia</i>	14 (24.6%)
<i>Hipotiroidismo</i>	23 (40.4%)
<i>Enfermedad Pulmonar crónica</i>	15 (26.3%)
<i>Hipertensión Pulmonar (HTP)</i>	12 (22.8%)
<i>Arritmias</i>	27 (47.4%)
<i>Dispositivo de estimulación cardíaca</i>	11 (19.6%)
<i>Enfermedad Renal Crónica (ERC)</i>	18 (31.6%)
Etiología de la Cardiopatía	
<i>Isquémica</i>	36 (63.2%)
<i>Enfermedad de Chagas</i>	0 (0%)
<i>Hipertensiva</i>	9 (15.8%)
<i>Valvular</i>	8 (14%)
<i>Idiopática</i>	2 (3.5%)
<i>Periparto</i>	1 (1.8%)
<i>Infiltrativa</i>	0 (0%)
<i>Pericarditis/endocarditis bacteriana</i>	0 (0%)
<i>Pericarditis/ endocarditis viral</i>	0 (0%)
<i>Malformaciones/ Congénita</i>	5 (8.8%)
<i>Mixtas</i>	7 (12.3%)

Etiología de la Cardiopatía	
<i>Isquémica</i>	36 (63.2%)
<i>No isquémica</i>	21 (36.8%)
Tratamiento farmacológico:	
<i>IECA</i>	5 (8.8%)
<i>ARA-II</i>	18 (31.6%)
<i>Sacubitrilo / Valsartán</i>	14 (24.6%)
<i>Beta bloqueador</i>	50 (87.7%)
<i>Antagonista mineralocorticoide (ARM)</i>	21 (36.8%)
<i>Digitálicos</i>	2 (3.6%)
<i>Diurético de asa</i>	29 (50.9%)
<i>iSGLT2</i>	4 (7%)

Cuando se entró a analizar como el estado clínico inicial de estos pacientes con insuficiencia cardiaca crónica diagnosticada por cardiólogo previamente, con indicación de administración de hierro carboximaltosa de forma parenteral previo al ingreso a las sesiones se aplicación del medicamento se encontró que estos presentaron una clase funcional principalmente clase II, basados en la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), en 43.9% (n=25), seguido en una proporción no despreciable con clase funcional I en un 31.6% (n=18) y en menor frecuencia clase III y IV. (ver tabla 2)

Datos adicionales se encontraron en el estado clínico inicial de estos pacientes mostraron que el promedio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) la cual se documentó en las historias clínicas mediante ecocardiograma transtorácico

era en promedio del 51% y si esta misma la categorizamos encontramos que gran proporción de los pacientes se les encontró una FEVI mayor o igual al 50% en un 71.9% (n=41) del total, seguido de una FEVI deprimida menor al 40% en un 19.3% (n=11) de los pacientes.

Otro de los aspectos que se evaluaron, se encontró que cursaban con algún grado de compromiso de la función renal, encontrándose una tasa de filtración glomerular promedio de 48.4 ml/min, la cual también es concordante con el antecedente patológico de estos pacientes descrito al inicio.

Con respecto al uso concomitante de terapia intermitente de infusión de inotrópico de forma ambulatoria con la administración de hierro parenteral solo un paciente presentaba este tipo de esquema terapéutico.

Algo importante en estos pacientes es la historia de la insuficiencia cardíaca con respecto a si es de reciente diagnóstico o ya ha tenido eventos de larga data, con lo que se encontró que en los pacientes del estudio, el 57.9% (n=33) presentaron hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardíaca después de los 12 primeros meses de que se decidiera aplicación de hierro parenteral, seguido de hospitalizaciones en los primeros 12 meses previo al inicio de la terapia en un 36.8% (n=21) y en menor proporción fueron los pacientes con diagnóstico realizado al momento de la hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca en donde se decidió por parte del Cardiólogo el inicio de hierro carboximaltosa parenteral.

Adicional a lo anterior, también se buscó en estos pacientes el número de dosis aplicadas de hierro parenteral y la gran mayoría eran la primera dosis, un 96.2% (n=55)

y solo 2 pacientes tenían historia de aplicación de este con esquema inicial intrahospitalario. (ver tabla 2)

Tabla 2. Estado clínico inicial

Clase funcional NYHA	
<i>Clase I</i>	18 (31.6%)
<i>Clase II</i>	25 (43.9%)
<i>Clase III</i>	12 (21.1%)
<i>Clase IV</i>	2 (3.5%)
<i>FEVI (%)</i>	51 (12)
FEVI categoría:	
≥50%	41 (71.9%)
40 – 49%	5 (8.8%)
<40%	11 (19.3%)
<i>TFG (ml/min)</i>	48.4 (22.6)
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	1.2 (0.4)
<i>Uso de inotropia intermitente</i>	1 (1.8%)
Historia de falla cardiaca:	
<i>Diagnostico reciente al momento de la hospitalización</i>	3 (5.3%)
<i>Hospitalización por falla cardiaca en los 12 meses previos</i>	21 (36.8%)
<i>Hospitalización por falla cardiaca después de los primeros 12 meses</i>	33 (57.9%)
Dosis de hierro carboximaltosa recibidas	
<i>Primera dosis</i>	55 (96.2%)
>1 dosis	2 (3.8%)

Ya como último análisis de esta población estudiada, se quiso determinar cómo era el perfil de metabolismo del hierro que tenían previo al ingreso a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca para aplicación de hierro carboximaltosa y se encontró que el promedio de hemoglobina se encontraba en 12.58 mg/dl indicando rango de anemia, con un promedio de ferritina sérica de 81.79 mcg/l y un promedio de Saturación de transferrina del 18.5% (ver tabla 3)

Tabla 3. Perfil metabolismo del hierro

<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	12.58 (2.46)
<i>Ferritina (mcg/l)</i>	81.79 (132.3)
<i>Saturación de transferrina (%)</i>	18.5 (12.5)

10. Discusión

La insuficiencia cardíaca constituye hoy un día una patología de gran importancia para todos los sistemas de salud pública a nivel mundial, ya que esta entidad afecta aproximadamente a unos 64 millones de personas, la cual dicho número de afectados ha venido en constante crecimiento dado que la población cada vez envejece y a su vez es más longeva, con una incidencia de 21/1000 personas año en mayores de 65 años (1) con respecto a nuestro país esta número de pacientes según reportes del Ministerio de Salud y el DANE asciende aproximadamente a 1.100.000 personas, así mismo generando para el sistema de salud propio una carga de aproximadamente 1.7 billones de pesos. (3,7)

La insuficiencia cardíaca puede cursar con múltiples etiologías que la subyacen y entre éstas pueden ser más incapacidades unas de otras, siendo así esto, para Colombia se tiene registro donde la principal causa de insuficiencia cardíaca corresponde a la cardiopatía isquémica con un 38% del total, seguido de idiopática con un 21.6%, hipertensiva 12.2%, valvular 10.5% y en menor proporción Chagásica. (7)

El déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca como se describió es una entidad que cursa debido a múltiples mecanismos fisiopatológicos que conllevan a su curso concomitante, siendo así que esta entidad se puede presentar entre un 30 a un 50% de los pacientes, ya sea con o sin anemia y llevando así a un deterioro importante de la clase funcional y calidad de vida. (22)

En Colombia no se conoce con certeza datos específicos sobre los pacientes que asisten a suplencia de hierro carboximaltosa de forma parenteral exclusivamente

a una Clínica de insuficiencia Cardíaca solo con este fin. En este sentido, ya se han descrito de manera observacional la población de pacientes con insuficiencia cardíaca para infusión intermitente de otros medicamentos como es inotropía en aquellos con estadios avanzados de la enfermedad.

Siendo así, se buscó principalmente describir una población de pacientes muy específica con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica que asiste a una Clínica de alta complejidad, la Fundación Clínica Shaio que cuenta con un programa especial de Clínica de Insuficiencia Cardíaca que entre sus múltiples objetivos de estas clínicas ya conocido a nivel mundial, está la administración de hierro parenteral, más específicamente hierro carboximaltosa a dosis de 1000 -2000 mg por sesión basados en esquema usados en estudios previos (31), con seguimiento a largo plazo.

En el presente estudio se encontró que el género masculino es el más afectado por ferropenia e insuficiencia cardíaca siendo un 50.9%, en comparación con estudios previos cuya incidencia era superior al 55% (26,31)

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de la ferropenia se encuentran infarto miocardio previo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad renal crónica, arritmias, ataque cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión pulmonar (12,26,27,30,31), se encontró en nuestra población que las condiciones más frecuentes relacionadas fueron hipertensión arterial con un 66.7%, seguido de presencia de arritmia alguna en un 44%, e hipotiroidismo con un 40.4% y en menor proporción diabetes mellitus con un 26.3% y dislipidemia en un 24.6% entre otras. Datos similares se han plasmado en otras publicaciones como

en las realizadas por Poinkowski y cols. (26,31) en donde hipertensión arterial en un 84% y en segunda proporción arritmia cardiaca en un 56%.

Un punto tambien que se analizó correspondió a determinar si la cardiopatía de base de los pacientes es isquémica o no, en donde la literatura reporta una proporción de pacientes isquémicos alrededor del 47 al 60%, en nuestros datos se encontró que la proporción de los pacientes con cardiopatía isquémica fue del 63.2%. Adicional a esto se logró diferenciar las diferentes cardiopatías en los no isquémicos, datos que en estudios recientes no se demuestra, y dicho esto, se encontró que las cardiopatía hipertensiva y valvular son las dos más prevalentes al respecto con un 15.8 y 14% respectivamente.

Una característica importante en estos pacientes descritos en estudios clínicos corresponde a la clase funcional que presentan previo al inicio de la terapia con hierro carboximaltosa en donde en la literatura analizada muestran una proporción mayor de pacientes con clase funcional NYHA III siendo esta mayor al 47%, en nuestros datos encontramos que la clase funcional de estos pacientes principalmente era clase II con 43.9% seguido de clase I con un 31.6%, siendo llamativo esta clase funcional la cual no estaba descrita en los estudios analizados, y con una proporción menor una clase funcional NYHA III en el 21.1% de los pacientes.

Un dato que se analizó en un estudio reciente corresponde a la historia de la insuficiencia cardiaca con respecto a si es de reciente diagnostico o si ya ha tenido eventos previos dados si estos se presentan en los primeros 12 meses del inicio de la terapia con hierro carboximaltosa o mayor a estos 12 meses con lo que se ha mostrado que la mayoría de estos pacientes, un 45%, ya presentan episodios de hospitalización

por descompensación de la enfermedad de larga evolución, mayores a 12 meses del inicio del tratamiento. En el estudio realizado se encontró con respecto a esto que el 57.9% presentaron hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardiaca después de los 12 primeros meses de que se decidiera aplicación de hierro parenteral.

El tratamiento farmacológico que venían recibiendo los fue otro punto que se analizó para determinar cómo estaba la formulación en nuestros pacientes a lo que se encontró que la mayoría de los pacientes están tratados con betabloqueador, en un 87.7% y en segunda medida con diurético de asa en un 50.9% de los casos y antagonista mineralocorticoide en un 36.8%, en comparación con estudios que reportan en mayor porcentaje uso también de betabloqueadores en el 81%, diurético de asa en el 87% y antagonistas mineralocorticoides en tercera medida con el 67% (26,31), siendo concordante con el estudio realizado.

Adicional a lo anterior mencionado del tratamiento farmacológico, en el estudio que se realizó se incluyó el uso de iSGLT2 y de sacubitrilo/Valsartán dado que son terapias emergentes recientes que han mostrado impacto en la reducción de mortalidad y numero de hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardiaca, estando presentes en el 24.6% y 7%, respectivamente.

Unos de los parámetros pilares de todos los estudios realizados para el tratamiento de la ferropenia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que cursen con o sin anemia, ya sea con hierro sacarosa o carboximaltosa, es el perfil del metabolismo del hierro en el cual se basa el diagnostico de ferropenia, en donde se ha demostrado que estos pacientes tienen hemoglobina promedio de 12.3 g/dl, con

ferritina sérica promedio de 83.9 mcg/l y niveles promedio de saturación de transferrina menores al 17.7% (12,26,31), en nuestro estudio estos valores fueron una hemoglobina promedio de 12.5 g/dl, un promedio de ferritina sérica de 81.7 mcg/l y de saturación de transferrina del 18.5%.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo cabe mencionar el número reducido de pacientes que cumplieron con los criterios de selección a pesar del tiempo tenido en cuenta para seleccionar los pacientes, sumado a que desde la fecha que se indicó como inicial para el periodo de recolección de datos se estaba empezando a tener en cuenta la importancia de la aplicación de hierro carboximaltosa en este tipo de pacientes. Es importante especificar que estudios internacionales han presentado muestras mayores en comparación con nuestro trabajo.

Por otro lado, las limitaciones propias de un estudio observacional descriptivo, el cual no permite realizar seguimiento de la muestra, así como establecer eventualmente relaciones causales.

A pesar de lo anterior, este estudio tiene varias fortalezas, se logra describir más variables clínicas de los pacientes que otros trabajos, demuestra tratamientos más recientes que han impactado en la enfermedad y logra describir las otras cardiopatías no isquémicas de manera más detallada que son omitidas en los diferentes estudios a la fecha y por último y no menos importante se logra hacer un comparativo bastante minucioso sobre nuestra población con respecto a la de otros estudios evidenciando que tenemos grandes similitudes lo cual nos indica que pueden ser equiparables y son correctamente categorizados para recibir este tipo de terapia farmacológica como es la administración de hierro carboximaltosa parenteral.

11. Conclusiones

La insuficiencia cardiaca es una condición con una alta prevalencia en la edad adulta avanzada, la cual ha venido con aumento exponencial dado que la población viene con mayores tasas de envejecimiento creando así una alta carga de gastos para los sistemas de salud a nivel mundial, con similar comportamiento en nuestro medio.

Los antecedentes patológicos que aumentan la carga de morbilidad siguen siendo los clásicos a nivel cardiovascular, en donde la hipertensión arterial, arritmias, dislipidemia y diabetes mellitus fueron los principales encontrados en este estudio, lo cual se traduce en que se debe hacer un llamado a los programas de riesgo cardiovascular en nuestro país para lograr así un mejor control y disminuir el riesgo de progresión de cardiopatías.

En nuestra población se evidencian proporciones similares a las encontradas en los grandes estudios internacionales con respecto a la etiología de la cardiopatía que conlleva a la insuficiencia cardiaca, siendo la más prevalente la isquémica por lo que es de especial interés este grupo de pacientes posterior al evento índice.

Sumado a lo anterior vemos como el tratamiento farmacológico se ha venido optimizando a medida que se han propuesto nuevos medicamentos con el paso de los años como es el ejemplo de sacubitrilo/valsartán y los iSGLT2 los cuales impactan positivamente en el desarrollo de la enfermedad.

Al revisar el perfil de metabolismo de hierro de los pacientes estudiados, se concluye que tenemos valores muy similares a los reportados en la literatura internacional indicando que la clínica de insuficiencia cardiaca ha logrado identificar de

manera correcta a la población que mejor se beneficia de la terapia parenteral con hierro carboximaltosa y ya con esta estudio descriptivo de base, se pueden plantear nuevos estudios a futuro en donde logremos ver el impacto posterior a la aplicación de este medicamento con respecto a su clase funcional y calidad de vida entre otras variables a largo plazo.

12. Referencias Bibliográficas

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139–596 p.
2. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):782–93.
3. Torres A. Capítulo 1. Introducción. *Rev Colomb Cardiol [Internet]*. 2015;23:4–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.01.003>
4. Gómez E. Capítulo 2. Introducción, epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol [Internet]*. 2015;23:6–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.01.004>
5. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787–847.
6. Urbich M, Globe G, Pantiri K, Heisen M, Bennison C, Wirtz HS, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014–2020). *Pharmacoeconomics [Internet]*. 2020;38(11):1219–36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00952-0>
7. Torres A. Capítulo3. Unidades de falla cardiaca: una propuesta para el sistema

de salud colombiano. Rev Colomb Cardiol. 2016;23:13–9.

8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
9. Drazner MH, Lindenfeld J, Peterson PN, Westlake C. 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure. 2017;137–61.
10. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS. Anemia in severe heart failure patients : does it predict prognosis ? 2017;1–7.
11. Magrì D, De Martino F, Moscucci F, Agostoni P, Sciomer S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Clinical and Prognostic Role. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2019;15(3):359–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.02.005>
12. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–48.
13. Jankowska EA, Haehling S Von, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. New drugs Iron deficiency and heart failure : diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. 2013;816–26.
14. 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.

15. Bakogiannis C, Briasoulis A, Mouselimis D, Tsarouchas A, Papageorgiou N, Papadopoulos C, et al. Iron deficiency as therapeutic target in heart failure: a translational approach. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):173–82.
16. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFT. *Circulation.* 2005;112(8):1121–7.
17. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018;138(1):80–98.
18. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(21):2232–7.
19. Van Der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TDJ, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;44(1):63–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.052>
20. Beladan CC, Botezatu SB. Anemia and Management of Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2021;17(2):195–206. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.12.002>
21. Kang CK, Pope M, Lang CC, Kalra PR. Iron deficiency in heart failure: Efficacy

- and safety of intravenous iron therapy. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(6):1–8.
22. Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. *JACC Basic to Transl Sci*. 2020;5(3):300–13.
 23. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J* [Internet]. 2013;165(4):575-582.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.017>
 24. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol* [Internet]. 2018;73(2):115–23. Available from: <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1351239>
 25. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna sobre el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2017;217(1):35–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.08.001>
 26. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*.

2020;396(10266):1895–904.

27. Khan MS, Usman MS, von Haehling S, Doehner W, Stewart Coats AJ. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Hear Fail.* 2020;7(6):3392–400.
28. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):125–33.
29. Theresa, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: Intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):248–62.
30. Pezel T, Audureau E, Mansourati J, Baudry G, Ben Driss A, Durup F, et al. Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency in Heart Failure: OFICSeI study by the French Heart Failure Working Group. *ESC Hear Fail.* 2021;8(2):1509–21.
31. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657–68.
32. Farre N, Moliner-borja P. ´ nica : impacto Estado del hierro en la insuficiencia cardiaca cro ´ ntomas , clase funcional y capacidad de ejercicio subma ´ xima en si. 2018;69(3):247–55.

13. Anexos

Anexo 1. Base de datos