

# Documento de consenso sobre la anemia y déficit de hierro en insuficiencia cardiaca: Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)

## Consensus document on anemia and iron deficiency in heart failure: Consejo Interamericano de Falla Cardiaca e Hipertensión Pulmonar (CIFACAH) of the Interamerican Society of Cardiology (IASC)

Mario Speranza<sup>1</sup>, Juan E. Gómez-Mesa<sup>2\*</sup>, Enrique Fairman<sup>3</sup>, Víctor Rosse<sup>4,5</sup>, Felipe N. Fernández<sup>6</sup>, Clara Saldarriaga<sup>7</sup>, Freddy Pow-Chon<sup>8,9</sup>, Daniel Quesada<sup>10</sup>, Carlos E. Ramos<sup>11</sup>, Iris Rodríguez<sup>12,13</sup>, Ana Jerez<sup>14</sup>, Adolfo Chávez<sup>15</sup>, Elaine Núñez<sup>16</sup>, Maximiliano Pereda<sup>17</sup>, Gerardo Chazzin<sup>18</sup>, María I. Sosa-Liprandi<sup>19</sup> y Alexander Romero<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica; <sup>2</sup>Departamento de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; <sup>3</sup>Departamento de Cardiología, Clínica Bazterrica, Buenos Aires, Argentina; <sup>4</sup>Departamento de Cardiología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile; <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; <sup>6</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay; <sup>7</sup>Departamento de Cardiología, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia; <sup>8</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador; <sup>9</sup>Departamento de Cardiología, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador; <sup>10</sup>Departamento de Cardiología, Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica; <sup>11</sup>Departamento de Cardiología, Instituto Nacional Cardiopulmonar, Tegucigalpa, Honduras; <sup>12</sup>Departamento de Cardiología, Grupo Hospitalario La Paz, Ciudad de Guatemala, Guatemala; <sup>13</sup>Departamento de Cardiología, Liga Guatemalteca del Corazón, Ciudad de Guatemala, Guatemala; <sup>14</sup>Departamento de Cardiología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba; <sup>15</sup>Departamento de Cardiología, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México; <sup>16</sup>Departamento de Cardiología, Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), Santo Domingo, República Dominicana; <sup>17</sup>Departamento de Cardiología, Médica Uruguaya, Montevideo, Uruguay; <sup>18</sup>Departamento de Cardiología, Centro Docente Prevalet, Valencia, Venezuela; <sup>19</sup>Departamento de Cardiología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina; <sup>20</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Santo Tomás, Panamá, Panamá

## Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología que afecta al 1% de la población y se encuentra acompañada de deficiencia de hierro como comorbilidad en el 50% de los casos. La anemia, por su parte, está presente en el 22-37% de los casos de IC. Este es un documento de consenso que busca sintetizar la información disponible sobre la anemia y la deficiencia de hierro, y su comportamiento en pacientes con IC, que se divide en fisiopatología, clasificación, escenarios clínicos y algoritmos (rutas de manejo), tratamiento y seguimiento. Este artículo integra las recomendaciones internacionales basadas en la evidencia y se presenta una síntesis de las estrategias de manejo.

**Palabras clave:** Deficiencias de hierro. Anemia. Insuficiencia cardíaca. Vías clínicas.

### \*Correspondencia:

Juan E. Gómez-Mesa  
E-mail: [juan.gomez.me@fvl.org.co](mailto:juan.gomez.me@fvl.org.co)

Fecha de recepción: 09-03-2023  
Fecha de aceptación: 28-03-2023  
DOI: 10.24875/ACM.23000060

Disponible en internet: 27-10-2023  
Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl):27-38  
[www.archivoscardiologia.com](http://www.archivoscardiologia.com)

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abstract

*Heart failure is a pathology that affects 1% of the population and is accompanied by iron deficiency as a comorbidity in 50% of cases. Anemia, meanwhile, is present between 22-37%. This is a consensus document that seeks to synthesize the information available on anemia and iron deficiency and its behavior in patients with HF, which is divided into pathophysiology, classification, clinical scenarios and algorithms (clinical pathways), treatment, and follow-up. This article integrates international recommendations based on evidence and presents a synthesis of management strategies.*

**Keywords:** Iron deficiencies. Anemia. Heart failure. Clinical pathways.

## Introducción

Conceptualmente se entiende por anemia la disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) por debajo de los límites aceptados como normales. A pesar de sus limitaciones, universalmente se continúa aceptando la definición de anemia brindada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace ya 50 años, y que la establece como una disminución de la concentración de Hb < 13 g/dl en los hombres y < 12 g/dl en las mujeres. Esta definición se aplica también para los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)<sup>1,2</sup>.

La deficiencia de hierro (DH) es una alteración en la cual la disponibilidad del hierro es insuficiente para cumplir con las necesidades del organismo en presencia o no de anemia. El nivel circulante de ferritina es útil para estimar la reserva de hierro. Sin embargo, en el paciente con IC es más complejo. La ferritina es una proteína transportadora de hierro, cuyo valor normal es > 30 µg/l. Este valor puede elevarse en presencia de citocinas proinflamatorias, como sucede en la IC, y su valor puede sobreestimar las reservas corporales de hierro. Esta es la razón por la cual en los pacientes con IC se considera que existe DH en aquellos con un valor de ferritina < 100 µg/l. También se consideran deficientes en hierro los pacientes con ferritina entre 100 y 300 µg/l y con saturación de transferrina < 20%<sup>3,4</sup>. En este contexto, el objetivo del presente documento es sintetizar la información disponible sobre la anemia y la DH, y su comportamiento en pacientes con IC, presentando de manera práctica las recomendaciones de manejo basadas en la evidencia científica.

## Epidemiología

La IC es una enfermedad de gran relevancia en términos de salud pública. Afecta al 1-2% de la población mundial<sup>5-7</sup>, y en América Latina se estima una incidencia de 137 a 557/100,000 personas-año y una prevalencia del 1%<sup>8</sup>. Además, la IC tiene unas altas tasas de mortalidad y morbilidad<sup>9</sup>. La comorbilidad afecta el

pronóstico y contribuye a empeorar los resultados en el seguimiento<sup>10</sup>.

La anemia y la DH son parte de la comorbilidad común en pacientes con IC aguda y crónica<sup>11-13</sup>, con función sistólica preservada o reducida, y en la actualidad son reconocidas como nuevos blancos terapéuticos de la enfermedad, ya que, por un lado, la reducción en los niveles de Hb y la DH son predictores de mortalidad<sup>14,15</sup>, y por otro lado existen tratamientos disponibles que han demostrado ser efectivos en diferentes estudios clínicos y que han sido incorporados en las guías respectivas<sup>16-20</sup>.

De acuerdo con estos criterios de la OMS, diferentes registros, ensayos clínicos y metaanálisis han demostrado que la anemia es altamente prevalente, pues se encuentra presente en el 22-37% de todos los pacientes con IC<sup>21,22</sup>, con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados que en ambulatorios, y en IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada. La anemia es considerada un factor de riesgo de mortalidad en esta población, aumentando las tasas en alrededor de 1.5 veces<sup>13</sup>. La anemia en estos pacientes está asociada con reducción de la capacidad de ejercicio, deterioro de la calidad de vida y mayor número de hospitalizaciones<sup>14</sup>.

La DH es frecuente en los pacientes con IC (afecta aproximadamente al 50%), siendo particularmente común en los ancianos y en los pacientes con ciertas enfermedades crónicas; en pacientes ambulatorios su frecuencia ronda el 40-50%<sup>23-27</sup>. La prevalencia de la DH es mayor en las etapas más avanzadas de la IC, en las mujeres y en los pacientes con biomarcadores elevados<sup>25,28</sup>, pero incluso en los pacientes de bajo riesgo se mantiene por encima del 30%<sup>23,25,26</sup>.

Los estudios han demostrado que la DH en los pacientes con IC se asocia a mayor mortalidad, peor clase funcional, disminución de la capacidad máxima de esfuerzo y mala calidad de vida; y este efecto es independiente de que esté o no presente la anemia, por la disfunción muscular a la que predispone la DH<sup>24,26,29,30</sup>. Tales hallazgos han permitido formular la

hipótesis de que la anemia en los pacientes con IC es secundaria a la DH y que la DH es en sí misma una comorbilidad como entidad propia, empeorando el pronóstico de los pacientes con IC<sup>23,29,31</sup>.

Nanas et al.<sup>32</sup> observaron que, a pesar de parecer adecuadas las reservas de hierro evaluadas por los niveles de hierro y la ferritina, más del 73% de los pacientes con anemia, función renal normal e IC avanzada presentaban DH de acuerdo con la evaluación de la aspiración de médula ósea. Este estudio demostró que los niveles séricos de hierro y la ferritina no son confiables para identificar la DH.

## Fisiopatología

La presencia de anemia en los pacientes con IC es multifactorial y se explica por varias alteraciones, como la DH, la expresión de mediadores de inflamación crónica, la disminución de la producción de eritropoyetina (EPO), especialmente en pacientes que tienen enfermedad renal concomitante, y la resistencia a su efecto por parte de la médula ósea. Adicionalmente, la hipervolemia genera anemia dilucional y se discute el efecto de los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad y su efecto en la disminución de la Hb y el hematocrito<sup>33,34</sup>. A continuación, se describe la importancia de cada una de estas alteraciones y su contribución al desarrollo de anemia:

- DH: la prevalencia reportada de DH como causa de anemia en la IC es del 32% en los estudios que han evaluado los valores de ferritina < 100 µg/l o de 100-300 µg/l con saturación de transferrina < 20%<sup>25</sup>. Sin embargo, este porcentaje alcanza el 73% en los estudios que han evaluado biopsias de médula ósea<sup>32</sup>. El hierro es indispensable para la producción de glóbulos rojos, y la disminución de su aporte a los eritroblastos y reticulocitos limita la eritropoyesis, y por ello la DH es la causa más frecuente de anemia<sup>35,36</sup>.
  - Inflamación: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucinas 1 y 6 se incrementan en las enfermedades crónicas y tienen efectos directos sobre la función de la médula ósea, generando una reducción en el número y en la capacidad de proliferación de células progenitoras e incrementando la apoptosis. Estos fenómenos generan una reducción en la producción de glóbulos rojos<sup>37</sup>.
  - EPO: la presencia de citocinas inflamatorias genera resistencia a la acción de la EPO en los pacientes con IC. Por esta razón, en la medida en que progresa la gravedad de la enfermedad, se encuentra una mayor cantidad circulante de EPO<sup>38,39</sup>.
  - Hipervolemia: la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona genera retención de sodio y agua como mecanismo maladaptativo, que a su vez genera el fenómeno de disminución de la Hb y del hematocrito por efecto dilucional<sup>40</sup>.
  - Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): los medicamentos que hacen parte de este grupo farmacológico generan una disminución en los niveles circulantes de EPO, siendo este efecto más notorio durante los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento<sup>41,42</sup>.
  - Sangrado: el uso concomitante de medicamentos que lesionan la mucosa gástrica, como los antiagregantes plaquetarios, incrementa la probabilidad de pérdidas sanguíneas por el tracto gastrointestinal, y por ello es siempre indispensable evaluar la posibilidad de anemia por pérdidas en el paciente con IC, buscar la causa y tratarla<sup>11</sup>.
- De otro lado, la DH, independientemente de la presencia de anemia, genera alteraciones en la energética, el metabolismo oxidativo y la disminución de los depósitos de oxígeno de la mioglobina, que genera una disfunción mitocondrial en la célula miocárdica. A continuación, se describen los principales mecanismos fisiopatológicos que generan la DH absoluta y relativa:
- Disminución en la ingesta: la pobre ingesta es un hallazgo frecuente en los pacientes con IC avanzada. Los estudios nutricionales han mostrado que la ingesta de hierro es un 46% menor en comparación con la población sana, en especial en aquellos pacientes con IC en clase funcional III y IV de la New York Heart Association (NYHA)<sup>43,44</sup>.
  - Pobre absorción gastrointestinal: existen alteraciones en las proteínas de membrana que se encargan de transportar el hierro al interior del enterocito y luego exportarlo a la circulación, fenómeno que se explica por el incremento de la hepcidina en la circulación<sup>45,46</sup>. La hepcidina es una hormona peptídica sintetizada principalmente por los hepatocitos y es la encargada de la regulación del metabolismo del hierro a través de su interacción con la ferroportina, que es un receptor transmembrana. La hepcidina reduce la expresión de proteínas involucradas en la absorción intestinal de hierro en el enterocito, disminuyendo de esta manera su absorción<sup>47,48</sup>.
  - Inflamación: la IC se caracteriza por ser un estado proinflamatorio en el cual se observa una elevación

del TNF- $\alpha$ , de la proteína C reactiva y de la interleucina 6. Esta producción de marcadores inflamatorios se plantea como el mecanismo implicado en la deficiencia funcional de hierro, y a su vez puede relacionarse con la coexistencia de otras afecciones, como enfermedad renal crónica (ERC). En este contexto de inflamación sistémica, la hepcidina desempeña un papel muy importante, pues en estadios iniciales de la enfermedad se observa una elevación en sus concentraciones plasmáticas, mientras que en sujetos con IC avanzada se aprecia una disminución en su circulación como manifestación de un estado de depleción grave de hierro, asociada a mal pronóstico<sup>16,49</sup>.

## Clasificación

La clasificación de las anemias se realiza en función de criterios etiopatogénicos o bajo un punto de vista morfológico.

### Clasificación etiopatogénica

El número de eritrocitos circulantes depende de un equilibrio entre la producción y la liberación a la circulación y su destrucción o pérdida. Por lo tanto, la anemia se puede producir por alteración en la producción (anemias centrales), en la destrucción o pérdidas (anemias periféricas) o en ambas. Las anemias centrales o por defecto en la producción, también llamadas arregenerativas, se caracterizan por tener reticulocitos bajos. De otro lado, las anemias periféricas, por destrucción o pérdidas, se caracterizan por tener reticulocitos altos<sup>50</sup>. Dentro de las anemias arregenerativas se encuentran condiciones en las que hay una menor producción de precursores en la médula ósea, alteraciones en la maduración celular o infiltración medular<sup>51</sup>. La causa más frecuente de anemia arregenerativa es la DH<sup>52</sup>.

### Clasificación morfológica

La clasificación morfológica se basa en los cambios característicos que ocurren en el tamaño de los eritrocitos y en su contenido de hemoglobina (Tabla 1). Dichos cambios son detectados por los contadores automáticos y confirmados al frotis sanguíneo<sup>50</sup>. Sin embargo, estas detecciones automáticas pueden omitir datos relevantes de las características morfológicas específicas de los glóbulos rojos<sup>53</sup>. En esta clasificación se incluyen aquellas anemias con glóbulos más

**Tabla 1.** Clasificación morfológica de las anemias

| Macrocíticas                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Megaloblásticas:<br>– Déficit de vitamina B12, anemia perniciosa<br>– Déficit de ácido fólico: nutricional o alcoholismo<br>– Alteraciones hereditarias en la síntesis de ADN<br>– Alteración de la síntesis de ADN por fármacos como la quimioterapia o hidroxiurea | No megaloblásticas:<br>– Eritropoyesis acelerada <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemias hemolíticas con reticulocitosis</li> <li>• Respuesta a hemorragia aguda o tratamiento con hematínicos con reticulocitosis</li> </ul> – Superficie aumentada de la membrana <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad hepática</li> <li>• Posesplenectomía</li> </ul> – Causa no claramente establecida <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Anemias aplásicas/síndromes mielodisplásicos</li> </ul> |
| Microcíticas                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| – Alteraciones del metabolismo del hierro<br>– Anemia ferropénica<br>– Anemia de trastorno crónico<br>– Atransferrinemia<br>– Alteraciones de la síntesis de la globina<br>– Síndromes talasémicos                                                                   | – Alteraciones en la síntesis de porfirinas y grupo hemo: anemia sideroblástica<br>– Déficit enzimáticos<br>– Intoxicación por plomo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Normocíticas                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| – Anemia de enfermedad crónica<br>– Anemias hemolíticas o por hemorragia sin reticulocitosis                                                                                                                                                                         | – Anemia aplásica<br>– Infiltración medular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

grandes de lo normal (macrocíticas) y que se definen por un volumen corpuscular medio alto, y aquellas que tiene un volumen corpuscular medio bajo (microcíticas)<sup>50</sup>.

La DH es una condición que puede existir aunque el paciente no tenga anemia. La corrección de esta condición secundaria en los pacientes con IC logra disminuir la morbimortalidad, por lo que es importante conocer su existencia y evaluarla en el paciente con IC. La evaluación del metabolismo del hierro requiere la medición del hierro sérico, de la transferrina, de la saturación de transferrina y de la ferritina (Tabla 2). Varios estudios han ido ayudando a separar el concepto de anemia de la DH. El estudio FAIR-HF (*Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure*) mostró que la administración de hierro en pacientes con DH mejoraba la clase funcional, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio en pacientes con IC. Los resultados con la administración

**Tabla 2.** Variables analíticas del metabolismo del hierro

| Variable                         | Normal       | DH funcional        | DH verdadera o absoluta |
|----------------------------------|--------------|---------------------|-------------------------|
| Hierro                           | 6-27 mmol/l  | Disminuido          | Disminuida              |
| Transferrina                     | 25-45 mmol/l | Normal o disminuida | Aumentada               |
| Saturación de transferrina       | 20-45%       | Disminuida          | Disminuida              |
| Ferritina                        | 100-300 mg/l | Normal              | Disminuida              |
| Hepcidina                        |              | Disminuida          | Normal o aumentada      |
| Depósitos de hierro en la médula |              | Aumentados          | Disminuidos             |

DH: deficiencia de hierro.

de darbepoetina en el estudio RED-HF (*Reduction of Events by Darbepoetin alpha in Heart Failure*)<sup>54</sup> fueron neutros. El estudio CONFIRM-HF (*Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients with Iron Deficiency in Combination with Chronic Heart Failure*)<sup>18</sup> mostró nuevamente que administrar hierro carboximaltosa (HCM) tenía resultados positivos.

Puede existir DH de tipo absoluta o verdadera y DH de tipo funcional. La DH absoluta o verdadera es aquella se produce en los depósitos e impide satisfacer las necesidades del organismo. La DH funcional tiene que ver con una disminución del hierro disponible, pues existe hierro, pero no es entregado adecuadamente a la médula para su uso; generalmente es secundaria a un proceso inflamatorio en el cual se encuentran involucradas sustancias como la hepcidina<sup>49</sup>.

## Escenarios clínicos y algoritmos

Al abordar el diagnóstico de la anemia en la IC hay que tener en cuenta que se trata de un fenómeno multifactorial, que en la mayoría de los casos es consecuencia de la propia enfermedad crónica (58%) y de una DH absoluta o relativa (21%), que puede acentuarse por otros factores sobreañadidos, como pérdidas aumentadas por uso de antiagregación, anticoagulación o antiinflamatorios no esteroideos (13%). Si además se asocia a IC derecha, puede favorecer la absorción deficiente y el déficit nutricional de elementos necesarios para la maduración eritroide, como la vitamina B12, el ácido fólico y el propio hierro (8%). No se dispone de estudios recientes acerca de la prevalencia del déficit de vitaminas en individuos con IC, pero la apreciación

actual es que se trata de elementos patogénicos de anemia poco importantes en este contexto. De esta manera, todas estas condiciones determinarían diversos escenarios clínicos que habrá que abordar de forma individualizada.

La anemia es considerada dentro de la comorbilidad más frecuente en la IC, a menudo junto con ERC, otra comorbilidad importante en los estadios avanzados de la enfermedad. Dos aspectos de la nueva epidemiología de la ERC tienen consecuencias directas sobre los enfermos de IC: el gran incremento del número de pacientes con ERC, incluidas sus formas más graves, y el cambio significativo en las causas, con un creciente predominio de las enfermedades vasculares, dentro del complejo arteriosclerosis-hipertensión-diabetes.

De máximo interés es que las condiciones que llevan a ERC son básicamente superponibles a las que favorecen la IC y la cardiopatía isquémica, de manera que se obtiene un marco en el que pueden coexistir varias patologías y condicionar la presencia de anemia.

El síndrome cardiorenal anémico se basa en el supuesto teórico de que los fallos crónicos del corazón y del riñón tienen una influencia desfavorable mutua. Esta insuficiencia cardiorenal, en la que la anemia será un agravante, implica cambios sustanciales en el enfoque terapéutico tradicional. El grado de asociación entre estas tres afecciones es tal que se ha señalado que la anemia es un marcador de ERC subclínica en los pacientes con IC. Sin embargo, en la práctica clínica persisten dudas sobre hasta qué punto la anemia es un marcador de ERC o de IC más intensa, o si es por sí misma un factor de riesgo cardiovascular. Un dato con consecuencias prácticas para la IC es que la anemia es una complicación temprana de la ERC; incluso con valores de creatinina < 2 mg/dl, el 45% de los pacientes tienen un hematocrito < 36%.

En la patogenia de la anemia en la IC se encuentran ciertos fármacos que han sido piedra angular en el tratamiento de la IC, como los IECA y los ARA II. Los estudios han comprobado un descenso de los valores de EPO circulante en pacientes tratados con IECA. La inhibición farmacológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir un descenso del hematocrito, imperceptible en los pacientes con función renal normal<sup>55</sup>, pero más marcado en los individuos con ERC<sup>56</sup>. El descenso del hematocrito como consecuencia del uso de IECA llega a su nadir en los primeros 3 meses de tratamiento, pero tiende a permanecer estable a largo plazo. La suspensión de estos fármacos lleva a la normalización del hematocrito en 3-4 meses.

Las prostaglandinas tienen un efecto estimulador de la eritropoyesis, y por lo tanto, la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede facilitar la anemia por causas distintas de las pérdidas hemáticas crónicas que también ocasionan estos fármacos y el papel proanémico de la aspirina (Tabla 3).

El algoritmo diagnóstico propuesto para la anemia en la IC se presenta en la figura 1.

Los síntomas asociados a la DH en la IC son inespecíficos, como disminución de la capacidad de ejercicio, empeoramiento de la clase funcional, alteraciones cognitivas y del comportamiento, o agravamiento de síntomas depresivos<sup>19,30</sup>.

Previo a referenciar el algoritmo diagnóstico de la DH, es importante citar las definiciones básicas de los tipos de DH encontrados en la práctica médica, así como los parámetros humorales que permiten hacer el diagnóstico (Tabla 4):

- Hemograma: la eritropoyesis con DH es la reducción del contenido de hemoglobina de los reticulocitos (< 28 pg), marcador precoz de respuesta a la ferropenia. Tardíamente aparecen un aumento del porcentaje de hematíes hipocrómicos<sup>32,56</sup>, una disminución del volumen corpuscular medio, una disminución de la hemoglobina corpuscular media y una disminución de la concentración de hemoglobina corpuscular media y de la hemoglobina. De forma práctica, se sospechará DH si disminuye el volumen corpuscular medio<sup>57</sup>.
- Ferritina sérica: unos valores < 100 µg/l, o bien entre 100 y 300 µg/l con una saturación de transferrina < 20% son diagnósticos de DH<sup>19</sup>.
- Hecpidina: su comportamiento es similar al de la ferritina y su disminución refleja una depleción de los depósitos de hierro. Una cifra de hepcidina < 14.5 ng/ml es compatible con DH absoluta<sup>3</sup>.

El algoritmo diagnóstico de la DH en la IC propuesto se presenta en la figura 2.

## Tratamiento

La prevalencia de anemia en los pacientes con IC en la literatura varía desde el 4% hasta más del 80% según los numerosos estudios, y depende del momento en la evolución de la enfermedad, de la gravedad de la IC, de la presencia de comorbilidad (como ERC) y también del sexo<sup>58</sup>.

La definición de anemia según la OMS no es concordante con las publicaciones que basan su definición en la distribución de los niveles de Hb de su población, haciendo que la anemia, que pareciera ser un

**Tabla 3.** Anemia en insuficiencia cardíaca: diferentes escenarios

| Anemia por enfermedad crónica    | DH                         | ERC                                |
|----------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Síndrome cardiorenal             | Deficiencias nutricionales | Sangrado crónico                   |
| IC derecha                       | Cardiopatía isquémica      | Fármacos                           |
| Disminución de producción de EPO | Proteinuria                | Aumento de citocinas inflamatorias |

DH: deficiencia de hierro; EPO: eritropoyetina; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca.

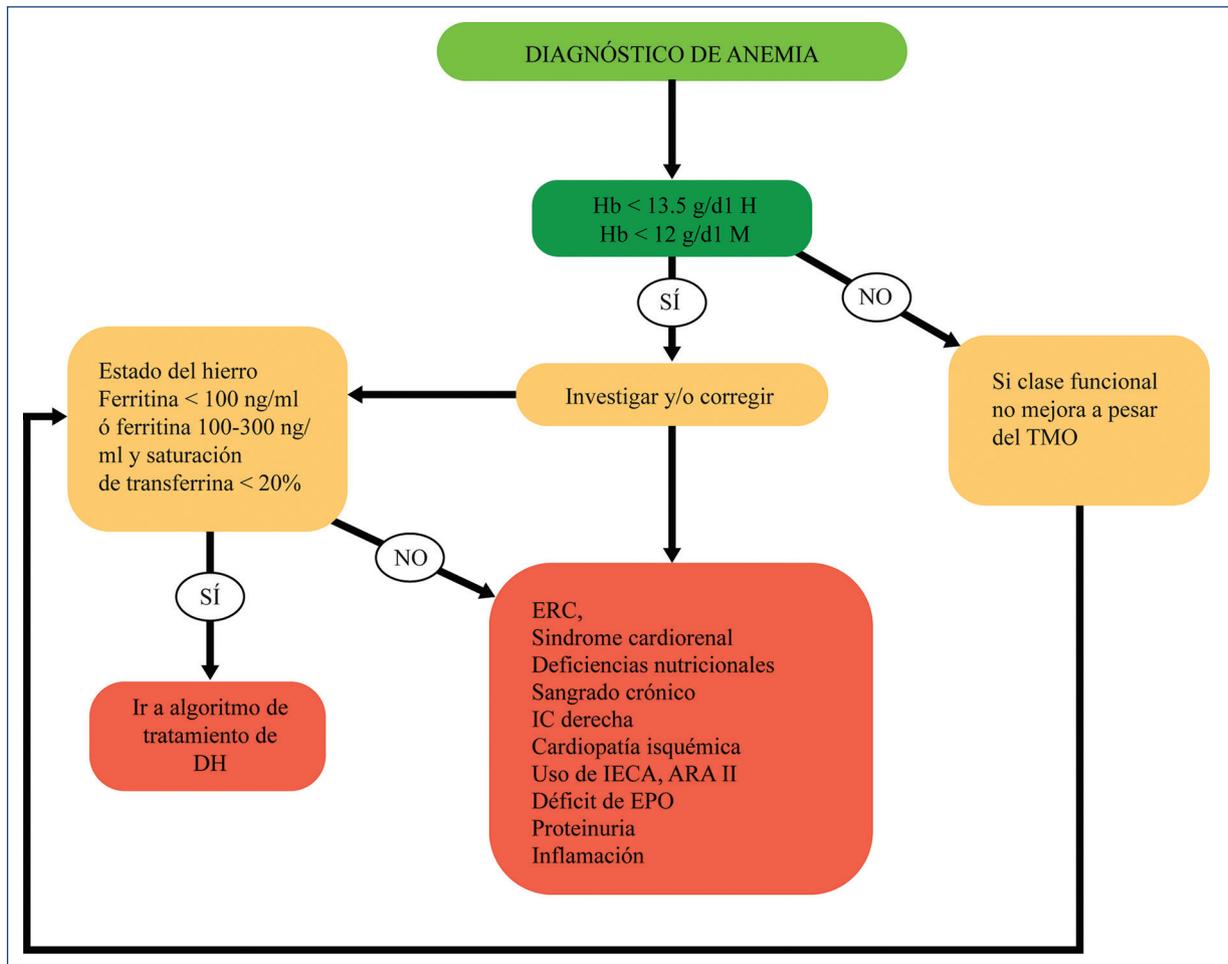
**Tabla 4.** Estudios analíticos para diagnóstico diferencial entre DH absoluta y DH funcional

| Estudio analítico   | DH absoluta | DH funcional        |
|---------------------|-------------|---------------------|
| Hierro sérico       | Disminuido  | Disminuido          |
| Ferritina           | Disminuida  | Normal o aumentada  |
| Transferrina        | Disminuida  | Normal o aumentada  |
| IST                 | Disminuido  | Normal o disminuido |
| TIBC                | Aumentada   | Disminuida          |
| sTfR                | Aumentado   | Normal o disminuido |
| Hepcidina           | Disminuida  | Normal o aumentada  |
| Depósitos medulares | Disminuidos | Aumentados          |

DH: deficiencia de hierro; IST: índice de saturación de la transferrina; sTfR: receptor soluble de transferrina; TIBC: capacidad total de fijación del hierro.

diagnóstico sencillo de establecer basándose únicamente en los niveles volumétricos de Hb en gramos por decilitro, o con la medición del hematocrito por medio del porcentaje de glóbulos rojos por unidad de volumen, no sea suficiente en presencia de IC, entre otros motivos por el aumento del volumen plasmático (hemodilución), también favorecido por el tratamiento crónico con diuréticos, los cuales, a través de la reducción del volumen plasmático, incrementan el hematocrito, pero sin aumentar la masa eritrocitaria total<sup>59</sup>.

Típicamente la anemia de la enfermedad crónica es normocítica; sin embargo, en un 20-50% de los casos suele tener un volumen corpuscular medio que asemeja a la anemia por DH, pero que no es confiable para su correlación. La medición de la concentración sérica de ferritina es el mejor indicador bioquímico para determinar los niveles reticuloendoteliales de almacenamiento



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de anemia en la insuficiencia cardíaca.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DH: deficiencia de hierro; EPO: eritropoyetina; ERC: enfermedad renal crónica; H: hombres; Hb: hemoglobina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; M: mujeres; TMO: tratamiento médico óptimo.

de hierro, y está comúnmente elevada en los pacientes con anemia de enfermedad crónica<sup>60,61</sup>.

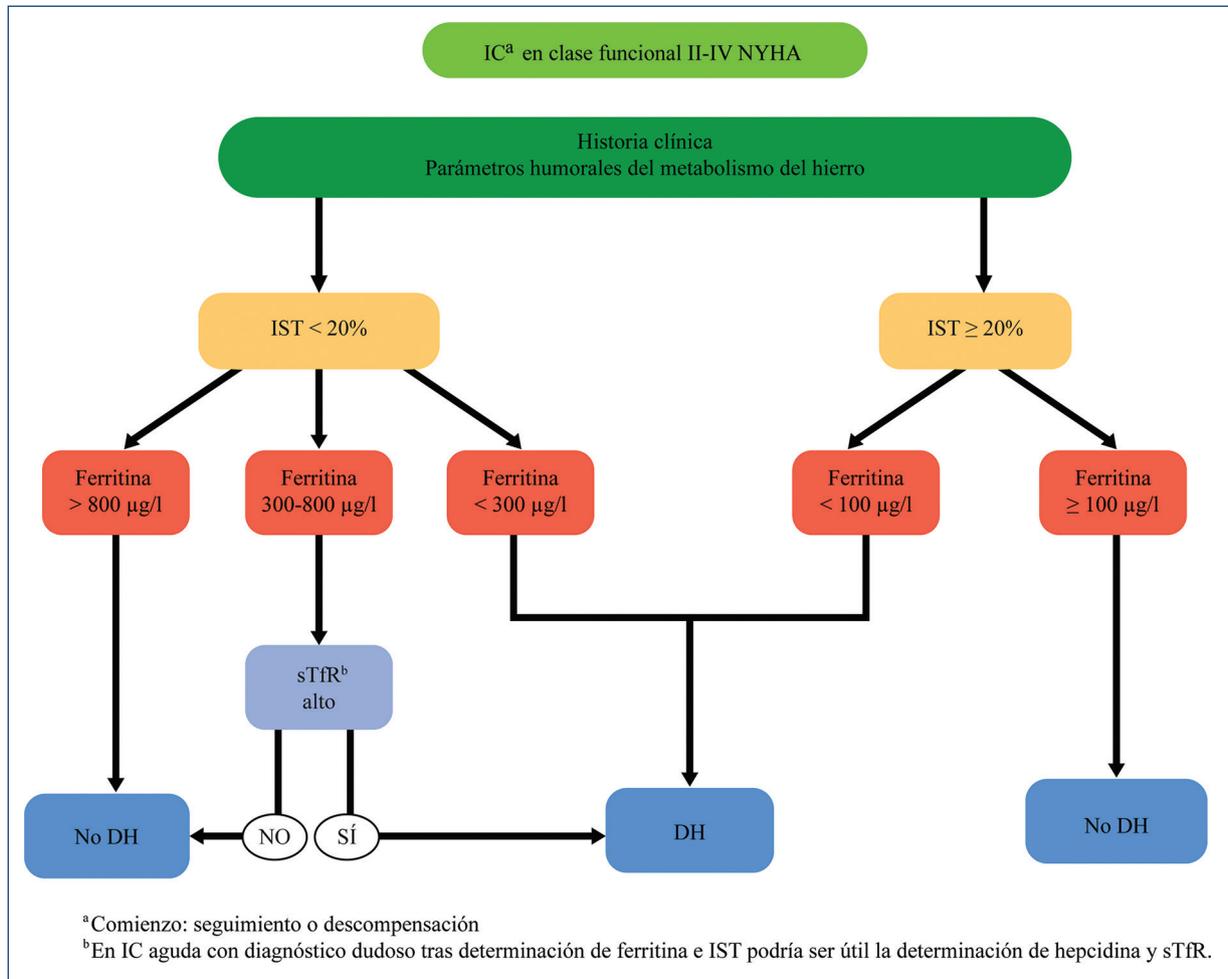
La DH está presente en alrededor del 50% de los pacientes con IC, incluso sin anemia, lo que sugiere que la DH tiene una participación directa en la fisiología de la IC por sus funciones extrahematopoyéticas, como es su participación en procesos de generación de energía en la cadena respiratoria mitocondrial<sup>62</sup>.

La DH se relaciona con reducción de la capacidad de ejercicio y empeoramiento de la clase funcional y de la calidad de vida, siendo considerada como un fuerte predictor de mortalidad. Se ha relacionado también con alteraciones cognitivas y del comportamiento, y con agravamiento de síntomas depresivos<sup>63</sup>.

La ferritina es, junto con la saturación de transferrina, el parámetro más empleado para confirmar la

sospecha de DH. La transferrina es una proteína de síntesis hepática, principal transportadora del hierro desde las células liberadoras de hierro (intestinales y macrófagos) hasta los receptores específicos (p. ej., eritroblastos). La falta de hierro estimula la síntesis de transferrina y eleva sus concentraciones plasmáticas. Un parámetro similar es la capacidad total del suero para fijar hierro, que indica la capacidad de las proteínas sanguíneas para unirse al hierro.

La DH puede detectarse antes que aparezca la anemia, facilitando un abordaje temprano en los pacientes con IC<sup>64</sup>. Su tratamiento tiene efectos positivos sobre la calidad de vida, las concentraciones de creatinina, la clase funcional, la capacidad de ejercicio y el consumo de oxígeno, y disminuye los ingresos hospitalarios<sup>65</sup>. No obstante, dicho tratamiento



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de deficiencia de hierro (DH) en la insuficiencia cardiaca (IC) (modificada de Jankowska et al.<sup>3</sup>). IST: índice de saturación de transferrina; NYHA: New York Heart Association; sTfR: receptor soluble de transferrina.

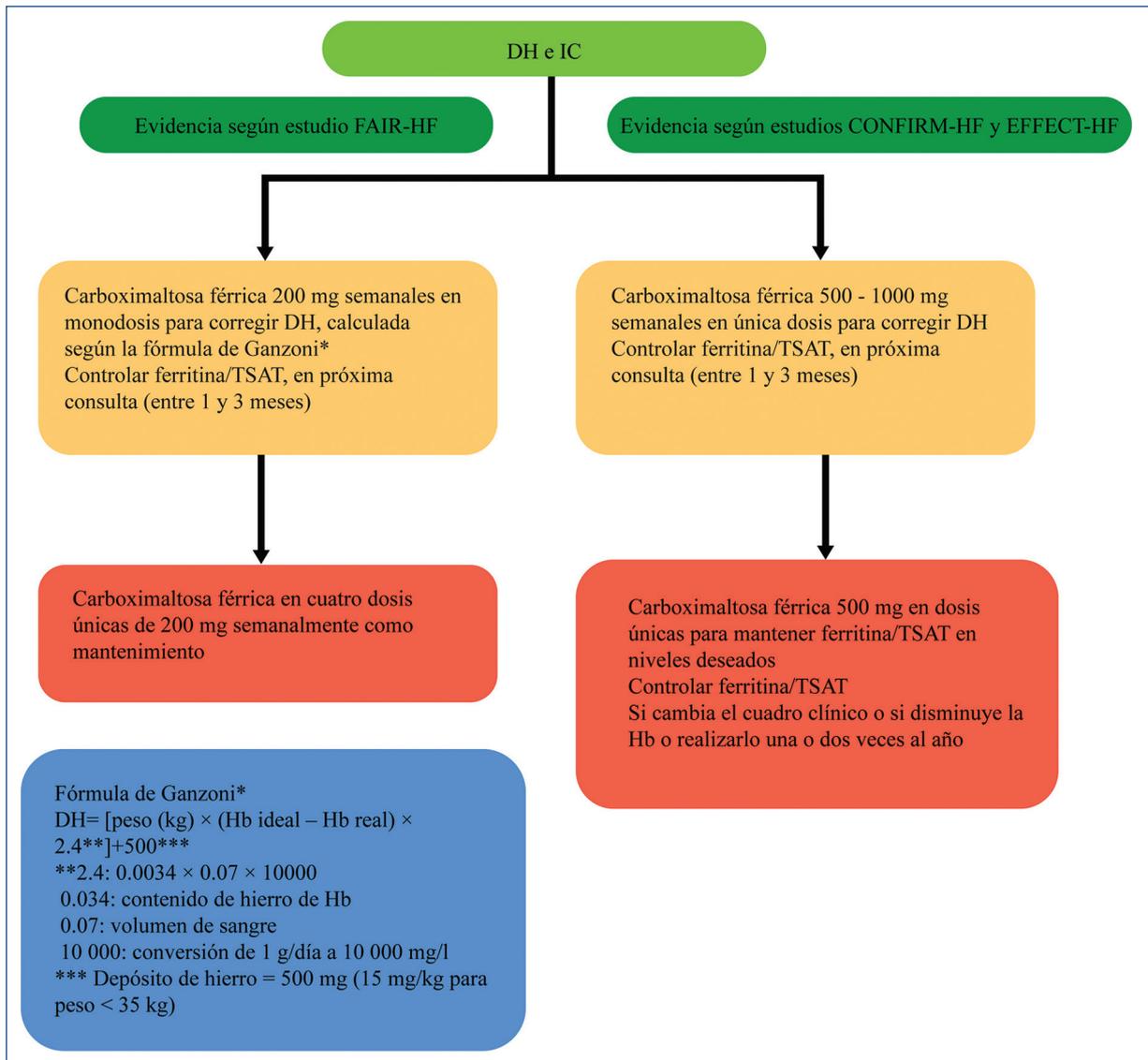
tiene ciertas limitaciones, debido a que solo se absorbe el 10% del hierro ingerido por vía oral, además de la mala tolerancia gastrointestinal que presentan los pacientes con IC. El hierro parenteral es más eficaz en la corrección de la anemia y la ferropenia que las preparaciones orales<sup>66</sup>.

En los pacientes con DH e IC con fracción de eyección reducida, el hierro oral a dosis altas aumentó en una proporción muy baja las reservas de hierro y no mejoró la capacidad de ejercicio durante 16 semanas<sup>67</sup>. Estos resultados no apoyan el uso de suplementos orales de hierro para tratar la DH en pacientes con IC con fracción de eyección reducida.

Existen diversas presentaciones de hierro para uso intravenoso que difieren en sus características físicas y bioquímicas. El HCM es un complejo férrico con polímeros de hidratos de carbono, el cual se distribuye

rápidamente hacia la médula ósea y se deposita en el hígado y el bazo, con una vida media de 7-12 h y una eliminación renal mínima. Posee un mejor perfil de seguridad y permite administrar dosis mayores de hierro, de hasta 20 mg/kg (máximo 1000 mg por sesión a la semana), con un menor tiempo de infusión, y presenta una baja tasa de eventos adversos graves<sup>68</sup>.

Según los datos aportados por un metaanálisis que incluyó cuatro estudios (FERCARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF y CONFIRM-HF) con 839 pacientes tratados con HCM en comparación con placebo, hubo una reducción significativa del 41% en la mortalidad de causa cardiovascular y en las hospitalizaciones de causa cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 0.59; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.40-0.88; p = 0.009) con el HCM. También se redujeron de manera significativa, en un 59%, las hospitalizaciones



**Figura 3.** Algoritmo terapéutico de la deficiencia de hierro (DH) en la insuficiencia cardíaca (IC). Hb: hemoglobina; TSAT: saturación de transferrina.

por IC (RR: 0.41; IC95%: 0.23-0.73;  $p = 0.003$ ). En el análisis de seguridad no se reportaron reacciones de hipersensibilidad graves<sup>69</sup>.

Según los protocolos de los estudios FAIR-HF y CONFIRM-HF, existen dos esquemas de tratamiento de la DH:

- 200 mg a la semana hasta corregir el déficit calculado por la fórmula de Ganzoni (déficit de hierro (mg) = peso (kg) × [hemoglobina diana (g/dl) – hemoglobina actual (g/dl)] × 2.4 + 500), seguido de 200 mg al mes como mantenimiento.
- 1000 mg como dosis inicial, más 500 mg a los 7 días en algunos casos según el déficit calculado en la fórmula simplificada, seguidos de 500 mg cada 3 meses.

En ambos casos, la dosis de mantenimiento se basará en los valores del hemograma y la ferrocínica previos a la nueva dosis<sup>30</sup>.

Las guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología otorgan una recomendación de clase IIa y un nivel de evidencia A al tratamiento con HCM para pacientes con IC con fracción de eyección reducida sintomáticos y DH para aliviar los síntomas y mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, siendo la concentración de Hb reticulocitaria (< 30 pg) el método más confiable para el seguimiento del tratamiento con hierro intravenoso<sup>19</sup>.

El estudio AFFIRM-HF<sup>70</sup> incluyó pacientes hospitalizados con IC aguda asociada a DH y FEVI < 50% que

antes del alta hospitalaria recibieron de manera aleatorizada HCM (558 pacientes) o placebo (550 pacientes), y fueron seguidos por 52 semanas. El punto final primario fue la hospitalización total por IC y la muerte de causa cardiovascular a las 52 semanas (*hazard ratio* [HR]: 0.79; IC95%: 0.62-1.01;  $p = 0.059$ ). Sus resultados mostraron que la hospitalización se redujo de manera significativa (HR: 0.74; IC95%: 0.58-0.94;  $p = 0.013$ ), pero no así la muerte de causa cardiovascular (HR: 0.96; IC95%: 0.70-1.32;  $p = 0.809$ ).

La Sociedad Europea de Cardiología, en sus guías más recientes para el diagnóstico y el tratamiento de la IC aguda y crónica<sup>71</sup>, agrega con recomendación de clase IIa y nivel de evidencia B el uso de la frecuencia cardíaca máxima en los pacientes con IC más DH con FEVI < 50% para reducir el riesgo de rehospitalización por IC.

El algoritmo terapéutico propuesto para la DH y la IC se presenta en la [figura 3](#).

## Seguimiento

Los síntomas de la IC (fatiga, disnea y edema) son signos clásicos que hay que vigilar, pero además hay que controlar los micronutrientes, como el hierro, cuyo déficit empeora la IC. En el mismo orden de ideas, la DH es la comorbilidad más prevalente en la IC, pues afecta al 50% de los pacientes<sup>72</sup>. Los estudios CONFIRM-HF, FAIR-HF y EFFECT-HF (*Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*)<sup>67</sup> demostraron que la administración de HCM por vía intravenosa proporciona beneficios en la capacidad funcional y los síntomas, y disminuye el empeoramiento de la IC.

El estudio IRONOUT-HF (*Iron Repletion effects on Oxygen Uptake in Heart Failure*)<sup>73</sup> evaluó el beneficio del hierro por vía oral en la capacidad de ejercicio por 16 semanas en pacientes con IC crónica estables con tratamiento médico, con fracción de eyección < 40%, en clase III-IV de la NYHA, con DH (ferritina < 100 ng/ml, o 100-299 ng/ml y saturación de transferrina < 20%), y con Hb 9-12.5 g/dl en hombres y 9-13.5 g/dl en mujeres. El punto final primario fue el cambio en el consumo máximo de oxígeno, que es la prueba de referencia para determinar la capacidad funcional en la IC. Para la evaluación de parámetros secundarios se realizó: 1) capacidad de ejercicio submáxima, medida por la cinética de captación de oxígeno; 2) eficiencia ventilatoria, medida por la relación entre la ventilación minuto y la producción de CO<sub>2</sub>; 3) test de la marcha de 6 minutos; 4) niveles de fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; 5) cuestionario sobre calidad de

vida; y 6) niveles de homeostasia férrica. El estudio no halló diferencia estadísticamente significativa para el punto primario en ambos grupos en cuanto a cambios del consumo máximo de oxígeno, y en los parámetros secundarios tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

## Conclusiones

La anemia forma parte de la comorbilidad más frecuente en la IC. Su prevalencia es similar en los pacientes con FE preservada o reducida. Se asocia con mayor sintomatología, empeoramiento de la clase funcional, mayor riesgo de hospitalización por IC y disminución de la supervivencia.

La DH también es una comorbilidad asociada a la IC. Es una causa muy habitual de anemia, pero puede estar presente sin ella, y tiene consecuencias clínicas y pronósticas más desfavorables que la misma anemia.

La terapia con hierro intravenoso en los pacientes con DH mejora los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida, y reduce las hospitalizaciones por IC. Es común que en estos pacientes exista un subdiagnóstico, lo que conlleva un mayor riesgo de múltiples hospitalizaciones y un aumento de la mortalidad.

Dentro del manejo de la IC avanzada, la determinación de la existencia de DH, con o sin anemia, es fundamental para iniciar su tratamiento, con la consecuente mejoría clínica, de calidad de vida y de capacidad funcional. La ferroterapia intravenosa con HCM es la opción más segura y efectiva en estos pacientes, y ha demostrado mejoría clínica, de calidad de vida y de capacidad funcional, además de reducir las hospitalizaciones por IC en el paciente recientemente descompensado o ambulatorio, y está incluida en las guías de tratamiento de la IC con un nivel de recomendación moderado.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Stewart S, Ekman I, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1162309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:573-80.
- Rathi S, Deedwania PC. The epidemiology and pathophysiology of heart failure. *Med Clin North Am*. 2012;96:881-90.
- Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, 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. *Eur Heart J*. 2014;35:2468-76.
- Haehling S. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:827-34.
- Díaz Lazo AV. Factores de pronóstico de mortalidad hospitalaria en pobladores de altura con insuficiencia cardíaca congestiva. *SPMI*. 2016;29:137-44.
- Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001;2:623-6.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991;121:951-7.
- Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardíaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1051-60.
- Martínez J. Insuficiencia cardíaca: nuevos marcadores. *Rev Soc Per Med Intern*. 2002;6(2).
- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:103-11.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107:223-5.
- Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcao L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: a contemporary review on intertwined conditions. *Eur J Intern Med*. 2018;52:1-7.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
- Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact in the clinical outcomes. *Heart Fail Rev*. 2008;13:387-92.
- He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Fail*. 2009;15:123-30.
- Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138:80-98.
- Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1267-76.
- 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;36:657-68.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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 the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, 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 Card Fail*. 2017;23:628-51.
- Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol*. 2016;1:539-47.
- von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schon N, Taggesele J, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:436-43.
- Perel C, Bevacqua RJ. Deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia Cardíaca*. 2016;11:78-97.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1164-72.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80.
- 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*. 2013;165:575-82.e3.
- Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart Lung Circ*. 2016;25:209-16.
- de Silva R, Rigby AS, Witte KKA, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:391-8.
- Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. 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 Heart Fail*. 2011;4:599-606.
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:816-26.
- Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:827-34.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2485-9.
- Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:569-76.
- Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Fløenæs B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:371-8.
- Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(Suppl 1):S4-S8.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116:4754-61.
- Jurkovic Z, Abramson J, McClellan WM. Anemia and cardiovascular and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:117-22.
- 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;26:2232-7.
- Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18:555-9.
- Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1021-8.
- Sica DS. Pharmacotherapy in congestive heart failure: ACE inhibitors and anemia in congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 2000;6:330-2.
- Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2015;108:879-84.
- Hughes CM, Woodside JV, McGartland C, Roberts MJ, Nicholls DP, McKeown PP. Nutritional intake and oxidative stress in chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:376-82.
- Lourenço BH, Vieira LP, Macedo A, Nakasato M, Marucci M de FN, Bocchi EA. Nutritional status and adequacy of energy and nutrient intakes among heart failure patients. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:541-8.
- Naito Y, Tsujino T, Fujimori Y, Sawada H, Akahori H, Hirotsani S, et al. Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats. *J Hypertens*. 2011;29:741-8.
- Simpson RJ, McKie AT. Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control? *Cell Metab*. 2009;10:84-7.
- Viatte L, Vaulont S. Hcpidin, the iron watcher. *Biochimie*. 2009;91:1223-8.
- Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122:78-86.
- van der Putten K, Jie KE, van den Broek D, Kraaijenhagen RJ, Laarakkers C, Swinkels DW, et al. Hcpidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:943-50.
- Sánchez Godoy P, Sánchez Salinas A, Moraleda Jiménez JM. *Pregrado de Hematología*. 4.ª ed. Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia. Madrid: Luzan; 2017.

51. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. Hematology: basic principles and practice. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2018.
52. Kelly A, Munan L. Hematologic profile of natural populations: red cell parameters. *Br J Haematol.* 1977;35:153.
53. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016;38(Suppl 1):123-32.
54. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210-9.
55. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1159-62.
56. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:1585-94.
57. Dugdale AE. Predicting iron and folate deficiency anaemias from standard blood testing: the mechanism and implications for clinical medicine and public health in developing countries. *Theor Biol Med Model.* 2006;3:34.
58. Spence RK. The economic burden of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6:373-83.
59. Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J.* 2008;29:2343-50.
60. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
61. Means Jr RT. Hepcidin and anaemia. *Blood Rev.* 2004;18:219-25.
62. Schultz IJ, Chen C, Paw BH, Hamza I. Iron and porphyrin trafficking in heme biogenesis. *J Biol Chem.* 2010;285:26753-9.
63. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268-75.
64. 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.* 2017;217:35-45.
65. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:329-39.
66. Comín-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, 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. *Eur Heart J.* 2013;34:30-8.
67. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017;136:1374-83.
68. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs.* 2015;75:101-27.
69. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comín-Colet J, Ruschitzka F, et al. Ferric carboxymaltose in iron deficient heart failure patients: a metaanalysis on individual patient data. *Eur Heart J.* 2015;36:494(P2796).
70. 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;396:1895-904.
71. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726.
72. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relations to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1241-51.
73. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRO-NOUT HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:1958-66.