



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
CARDIOLOGÍA
SEDE HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

Incidencia de déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca del Hospital Español de México

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
FERNANDO RIVERA THEUREL

Director de Tesis: Dr. José Benito Álvarez Mosquera
Jefe del servicio de Cardiología del Hospital Español de México. Cardiólogo Electrofisiólogo

Co-tutor: Dr. Juan Betuel Ivey Miranda
Cardiólogo adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social

Cd. Mx Octubre 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mis padres por su apoyo incondicional, por invertir en mí su tiempo, su cariño y su paciencia; que sin ellos nada de esto hubiera sido posible

Al Dr. Benito Álvarez Mosquera por su apoyo y enseñanzas a través de esta gran etapa formativa de mi vida

Al Dr. Juan Betuel Ivey Miranda por su apoyo en este trabajo, y sus enseñanzas para efectuar un estudio de calidad

Dedicatorias

A mi Madre que siempre ha sido un apoyo incondicional, sus enseñanzas siempre han sido parte de mis raíces y de mis fundamentos como persona y médico

A mi Padre, que ha sido un ejemplo de vida, una mezcla de amor, respeto, templanza y responsabilidad. Por el me enseñó el significado de esta hermosa profesión

A mi abuelo, que a través de su cariño fue una inspiración de bondad y del ejemplo de lo que significa ser médico.

Índice

Tabla de Contenido

I. Marco Teórico.....	4
Insuficiencia Cardiaca.....	4
Definición de Insuficiencia Cardiaca.....	4
Terminología	5
Evolución temporal de la insuficiencia cardiaca	6
Gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardiaca	6
Epidemiología	7
Pronostico.....	8
Diagnóstico.....	9
Evaluación de la función de sistólica ventricular izquierda	12
Evaluación de la función diastólica ventricular izquierda	12
Evaluación de la función ventricular derecha y la presión arterial pulmonar	12
Resonancia magnética cardiaca	13
Otras pruebas diagnósticas	14
Prevención en la progresión de IC	16
Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca.....	17
Seguimiento y monitorización.....	20
Homeostasis del hierro.....	20
Reserva de Hierro	25
Déficit de Hierro e Insuficiencia cardiaca.....	25
Prevalencia de Déficit de hierro en insuficiencia cardiaca.....	26
Justificación	29
Objetivos	30
Primario.....	30
Secundario.....	30
Metodología de la Investigación.....	30
Diseño	30
Método de recolección de datos	31
Población	31

Muestreo	31
Criterios de Inclusión	31
Criterios de Exclusión	31
Criterios de Eliminación	31
Definición de Variables	31
Aspectos Éticos	33
Análisis Estadístico	33
Resultados	34
Discusión	36
Conclusiones	37
Bibliografía	37

I. Marco Teórico

Insuficiencia Cardiaca

Definición de Insuficiencia Cardiaca

La IC la define la ESC como un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (por ejemplo, disnea, edema pre tibial y fatiga) que se acompaña por signos (por ejemplo, presión venosa yugular elevada, estertores pulmonares y edema periférico) causado por un daño cardíaco estructural y/o funcional, resultando en un gasto cardíaco disminuido o por aumento de las presiones intracardiacas en reposo o durante el estrés. La definición actual se restringe a etapas en los que los síntomas son aparentes, sin embargo, los pacientes pueden presentar anomalías estructurales o funcionales; como la disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, los cuales son precursores de la IC. Reconocer estos precursores toma importancia, ya que se relacionan con peores desenlaces, y al iniciar tratamiento en una etapa inicial de la patología, reducirá la mortalidad en pacientes asintomáticos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo⁶.

El demostrar una causa subyacente es fundamental para el diagnóstico y el abordaje de la IC. En la mayoría de los casos el daño miocárdico es intrínseco, sin embargo, existen múltiples causas específicas para IC, como anomalías en las

válvulas cardíacas, pericardio, endocardio, alteraciones en el ritmo cardíaco y en la conducción. Por lo tanto, identificar una causa específica es un problema crucial para determinar un tratamiento específico.

Terminología

Insuficiencia Cardíaca con fracción de expulsión preservada, de rango medio y disminuida⁶.

- Insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (IC-FEc): fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\geq 50\%$
- Insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión de rango medio (IC-FEm): fracción de expulsión del ventrículo izquierdo 40-49%
- Insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión disminuida (IC-FEr): fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$

Diferenciar a los pacientes dependiendo su fracción de expulsión es importante ya que existe variación entre etiologías, demografía, co-morbilidades y respuesta a tratamiento.

Existe un reto diagnóstico para identificar a los pacientes con IC-FEc, ya que no tienen dilatación de ventrículo izquierdo, en lugar a esto se encuentra aumentada la pared del ventrículo izquierdo, y/o un aumento en la aurícula izquierda; como signo de aumento de las presiones de llenado. Existe evidencia de disfunción diastólica, que en general es aceptado como causa de insuficiencia cardíaca en estos pacientes.

Definición de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, en rango medio y reducida

Tipo de IC	IC-FEr	IC-FEm	IC-FEc
CRITERIOS	1	1	1
	Síntomas \pm signos ^a	Síntomas \pm signos ^a	Síntomas \pm signos ^a
	2	2	2
	FEVI < 40%	FEVI 40-49%	FEVI $\geq 50\%$
	3	3	3
	—	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos natriuréticos elevados^b • Al menos un criterio adicional: <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAi). 2. Disfunción diastólica (véase la sección 4.3.2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos natriuréticos elevados^b • Al menos un criterio adicional: <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAi). 2. Disfunción diastólica (véase la sección 4.3.2).

BNP: péptido natriurético de tipo B; DAi: dilatación auricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FEm: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio; NT-proBNP: fracción N-terminal del propeptido natriurético cerebral.

^aLos signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados con diuréticos.

^bBNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml.

Tabla 1. Definición de la insuficiencia cardíaca⁶

Evolución temporal de la insuficiencia cardiaca

La IC se describe un síndrome sintomático, que se evalúa de acuerdo a la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) (tabla 2), sin embargo, un paciente con tratamiento adecuado y buena tolerancia puede mantenerse asintomático o clase I de la NYHA. Un paciente que nunca ha mostrado síntomas o signos típicos de IC, y tiene FEVI disminuida, se describe como disfunción sistólica del VI asintomática. Pacientes con IC que permanece durante un tiempo extendido se conoce como IC crónica. Paciente con signos y síntomas típicos de IC que no han cambiado durante 1 mes se conoce como paciente “estable”. Si existe deterioro de la IC estable crónica se describe como “descompensado”. Existe IC de nueva aparición o “de novo” que se puede presentar de forma aguda o subaguda, que frecuentemente tienen síntomas durante semanas o meses.

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

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

Tabla 2. Clasificación funcional de la NYHA⁶.

Gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardiaca

Generalmente se utiliza la clasificación funcional de la NYHA para describir la gravedad de los síntomas, sin embargo, esta no se correlaciona bien con algunos de los parámetros de la función ventricular izquierda, si existe una relación entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia del paciente.

La IC “avanzada” se emplea para describir a los pacientes con síntomas graves, descompensación recurrente y disfunción cardiaca grave.

La clasificación de Killip se utiliza en el contexto clínico agudo después de un infarto al miocardio, describiendo la gravedad de la enfermedad (Tabla 3).

CLASIFICACIÓN KILLIP	
Clase I	Infarto no complicado.
Clase II	Insuficiencia cardíaca moderada: estertores en bases pulmonares, galope por S3, taquicardia.
Clase III	Insuficiencia cardíaca grave con edema agudo de pulmón.
Clase IV	Shock cardiogénico.

Tabla 3. Clasificación Killip Kimbal

Epidemiología

La IC es uno de los problemas de salud pública más importantes, con una prevalencia de más de 5,8 millones en EUA. Y más de 23 millones alrededor del mundo¹. En general la prevalencia es del 1-2% de la población adulta en países desarrollados, y de más del 10% entre personas de 70 o más años de edad. Se calcula que entre los mayores de 65 años que se atienden por disnea durante el esfuerzo físico, 1 de cada 6 tendrá IC no reconocida³. El riesgo de IC en varones de 55 años es del 33% y en mujeres del 28%⁴

La etiología de la IC varía y es diversa dentro de cada región y entre distintas regiones del mundo. No existe acuerdo sobre un sistema único de clasificación de las causas y algunas categorías se superponen. En el contexto clínico de los pacientes con IC, se presentan con enfermedades diferentes, como cardiovasculares y no cardiovasculares, las interacciones de ellas dan pie a la IC. Por lo tanto, la identificación de estas afecciones precursoras forma parte del proceso diagnóstico, ya que pueden variar las opciones terapéuticas.

Etiologías de la insuficiencia cardíaca		
Miocardio enfermo		
Enfermedad cardíaca isquémica	Cicatriz miocárdica	
	Aturdimiento/hibernación miocárdica	
	Enfermedad arterial coronaria epicárdica	
	Microcirculación coronaria anormal	
	Disfunción endotelial	
Daño tóxico	Abuso de sustancias tóxicas de uso recreativo	Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos
	Metales pesados	Cobre, hierro, plomo, cobalto
	Medicación	Fármacos citostáticos (antraciclina), fármacos inmunomoduladores (anticuerpos monoclonales, interferones, como trastuzumab, cetuximab), antidepresivos, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos)
	Radiación	
Daño inmunomediado e inflamatorio	Relacionado con infección	Bacteriana, por espiroquetas, fúngica, protozoica, parasítica (enfermedad de Chagas), por raquitismo, viral (VIH/sida)
	No relacionado con infección	Miocarditis linfocítica/de células gigantes, enfermedades autoinmunitarias (enfermedad de Graves, artritis reumatoide, trastornos del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico), hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica (Churg-Strauss)
Infiltración	Relacionada con enfermedad maligna	Infiltraciones y metástasis directa

	No relacionada con enfermedad maligna	Amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis (hierro), enfermedad de depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe), enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Fabry)
Alteraciones metabólicas	Hormonales	Enfermedades de tiroides y paratiroides, acromegalia, deficiencia de GH, hipercortisolemia, enfermedad de Conn, enfermedad de Addison, diabetes, síndrome metabólico, feocromocitoma, enfermedades relacionadas con la gestación y el parto
	Nutricionales	Deficiencias en tiaminas, carnitina-L, selenio, hierro, fosfatos, calcio, desnutrición compleja (malignidad, sida, anorexia nerviosa), obesidad
Alteraciones genéticas	Diversas formas	MCH, MCD, VI no compactado, MAVD, miocardiopatía restrictiva (consulte literatura especializada), distrofias musculares y laminopatías
Condiciones de carga anormales		
Hipertensión		
Defectos estructurales de válvula o miocardio	Adquiridos	Valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar
	Congénitos	Comunicación interauricular o interventricular, otros (consulte literatura especializada)
Enfermedades pericárdicas y endomiocárdicas	Pericárdicas	Pericarditis constrictiva Derrame pericárdico
	Endomiocárdicas	SHE, FEM, fibroelastosis endomiocárdica
Estados de gasto elevado		Anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Pager, fistula arteriovenosa, embarazo
Sobrecarga de volumen		Insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos iatrogénica
Arritmias		
Taquiarritmias		Arritmias auriculares y ventriculares
Bradiarritmias		Disfunciones del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción

FEM: fibrosis endomiocárdica; GH: hormona del crecimiento; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrofica; SHE: síndrome hipereosinofílico; VI: ventrículo izquierdo; VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Tabla 4. Etiología Insuficiencia cardíaca⁶

En últimos años, los avances en los tratamientos y su implementación han mejorado la supervivencia de los pacientes con IC y se ha reducido la tasa de hospitalización en pacientes con IC-FEr. En el estudio ESC-HF demuestra que las tasas de mortalidad por todas las causas a los 12 meses de los pacientes hospitalizados o estables con IC son del 17 y 7% respectivamente, y las tasas de hospitalización a los 12 meses fueron del 44% y el 32%⁵. En este estudio se menciona que la mortalidad en pacientes con IC se debe a causas cardiovasculares, fundamentalmente muerte súbita y empeoramiento de la IC⁵.

Pronóstico

Muchos pacientes, posterior al diagnóstico pueden tener un periodo relativamente prolongado de estabilidad, incluso tener un falso pensamiento que la IC es benigna o que no requiere un manejo intensivo. Este periodo de estabilidad frecuentemente se ve interrumpido por un aumento de descompensaciones cada vez más frecuentes, cuando el control deficiente de los síntomas puede requerir un aumento en la intensidad del tratamiento y los episodios agudos frecuentes de IC pueden considerarse como un factor de mal pronóstico. Existe la oportunidad que el médico tratante inicie intervenciones tempranas en estas situaciones para reducir la gravedad de los episodios agudos, y potencialmente, evitar las admisiones hospitalarias.

Varios estudios de cohortes internacionales de gran tamaño han analizado el pronóstico de pacientes con CI crónica, ya sea en el entorno comunitario o ambulatorio, e informan una tasa de supervivencia a un año de alrededor del 80-90%, en comparación con el 97% en la población general⁷. Existe una concordancia similar a los 5 años con una supervivencia de alrededor del 50-60% en comparación con el 85% en la población general⁷. En el estudio ECHOES la supervivencia a 10 años para pacientes con IC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo fue del 27.4% comparado con el 75% para la población⁸.

En estudios posteriores al ingreso hospitalario con insuficiencia cardiaca aguda tiene una concordancia similar para la supervivencia después del alta a los 30 días; alrededor del 80%. En este estudio respalda la teoría de que el aumento de las recaídas sintomáticas es un marcador de la progresión de la insuficiencia cardiaca.

Los resultados de supervivencia a más largo plazo después de un ingreso son más heterogéneos, tal vez reflejando el patrón de recaídas con periodos de estabilidad de duración variable. Los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda tienden a ser mayores, con una mayor proporción de mujeres. Las características clínicas, incluidas las comorbilidades y la gravedad de la IC en el momento del diagnóstico, también son importantes para predecir la supervivencia.

Diagnóstico

Signos y síntomas

Los síntomas no son específicos, por tanto, no ayudan a discriminar entre la IC y otros problemas, sin embargo, si entendemos la fisiopatología de la IC, sabemos que la sintomatología se debe a la retención de líquidos y se puede resolver con tratamiento diurético. Los signos más específicos, como la presión venosa yugular elevada y el desplazamiento del impulso apical, son los más difíciles de detectar y menos reproducibles. Los signos pueden ser difíciles de identificar en personas obesas, ancianas o con enfermedad pulmonar crónica. Los pacientes más jóvenes con IC suelen presentarse con diferente etiología, presentación clínica y evolución, que los pacientes añosos.

Síntomas y signos típicos de insuficiencia cardíaca

Síntomas		Signos	
Típicos	Más específicos	Típicos	Más específicos
Disnea		Presión venosa yugular elevada	
Ortopnea		Reflujo hepatoyugular	
Disnea paroxística nocturna		Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante)	
Tolerancia al ejercicio disminuida		Impulso apical desplazado lateralmente	
Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio			
Inflamación de tobillos			
Menos típicos	Menos específicos	Menos típicos	Menos específicos
Tos nocturna		Aumento de peso (> 2 kg/semana)	
Sibilancias		Pérdida de peso (IC avanzada)	
Sensación de hinchazón		Pérdida de tejido (caquexia)	
Pérdida de apetito		Soplo cardíaco	
Confusión (especialmente en ancianos)		Edema periférico (tobillos, sacro, escroto)	
Decaimiento		Crepitantes pulmonares	
Palpitaciones		Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural)	
Mareo		Taquicardia	
Síncope		Pulso irregular	
Bendopnea ⁵³		Taquipnea	
		Respiración de Cheyne Stokes	
		Hepatomegalia	
		Ascitis	
		Extremidades frías	
		Oliguria	
		Presión de pulso estrecha	

IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 5. Síntomas y signos típicos de insuficiencia cardíaca⁶

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a identificar causas alternativas y potencialmente reversibles de insuficiencia cardíaca. Así como como causas de comorbilidades, que puedan agravar la gravedad de la enfermedad. Los niveles de BNP y pro-BNP N-terminal (el fragmento N-terminal inactivado del precursor del BNP) se pueden usar para evaluar a los pacientes con disnea por insuficiencia cardíaca. El BNP es secretado por las aurículas y los ventrículos en respuesta al estiramiento o al aumento de la tensión de la pared. Los niveles de BNP aumentan con la edad, son más altos en mujeres y en raza negra; y pueden elevarse en pacientes con insuficiencia renal. El BNP parece tener una mayor fiabilidad que pro-BNP N-terminal, especialmente en poblaciones de mayor edad. El BNP se utiliza como prueba diagnóstica inicial, si no se dispone de ecocardiografía. Los pacientes con concentraciones plasmáticas de BNP normal, puede discriminar a los pacientes que no tienen IC. El límite superior del BNP es pacientes en contexto no aguda es de 35pg/ml y para la fracción aminoterminal de propéptido natriurético de tipo B (NT-pro-BNP) es de 125pg/ml; en el contexto agudo deben emplearse títulos más altos (BNP < 100pg/ml, NT-proBNP < 300 pg/ml y región media del propéptido natriurético auricular de tipo A (MT-proANP) <120 pmol/l). Estos valores diagnósticos se utilizan y aplican de misma manera en paciente con IC-FEc e IC-FEr. La elevación del BNP puede ocurrir por múltiples causas, cardiovasculares y no cardiovasculares; Entre

ellas, la fibrilación auricular, edad y la insuficiencia renal son factores más importantes que impiden una adecuada interpretación del BNP.

Electrocardiografía

El electrocardiograma (ECG) es un estudio inicial e indispensable en la IC, un ECG anormal aumenta la probabilidad del diagnóstico de IC, sin embargo, este estudio tiene una especificidad baja. El ECG nos orienta sobre la etiología de la IC (p. ej., cardiopatía isquémica) y existen hallazgos que nos proporcionan indicaciones terapéuticas (p. ej., Fibrilación auricular, bradicardia). Es improbable encontrar un ECG normal en un paciente con IC. El ECG toma un papel importante fundamentalmente para descartar el diagnóstico de IC.

Radiografía torácica

El uso de la radiografía es indispensable en pacientes para la evaluación de la disnea. Por su bajo costo, rapidez, y requiere una cantidad mínima de radiación, representa un estudio de primera línea, y puede ayudar a diferenciar la IC de una enfermedad pulmonar. Dentro de los hallazgos que se pueden encontrar con una radiografía de tórax en un paciente con IC son: cardiomegalia, líneas B de Kerley, cefalización de flujo y derrame pleural. Además, variaciones en la forma cardíaca y su tamaño puede revelar signos de una enfermedad valvular o anomalía congénita. Sin embargo, ninguno de los hallazgos, ya sea solo o en asociación puede establecer o excluir el diagnóstico de falla cardíaca. Se acepta que redistribución de flujo sanguíneo y la cardiomegalia son los mejores hallazgos para el diagnóstico de precarga aumentada y fracción de expulsión disminuida respectivamente. Ninguno puede excluir o confirmar adecuadamente la disfunción del ventrículo izquierdo⁹.

En el seguimiento clínico, la radiografía de tórax juega un papel importante para identificar signos de IC descompensada. El derrame pleural y la congestión pulmonar, son signos de sobrecarga de volumen.

Ecocardiografía transtorácica

El ecocardiograma transtorácico es la técnica de elección para evaluar la función miocárdica sistólica y diastólica de los ventrículos derecho e izquierdo⁶. Esto se

debe a que es un estudio confiable, reproducible y de bajo costo, que permite una buena evaluación anatómica y funcional del corazón.

El ecocardiograma evalúa los volúmenes del ventrículo y función, válvulas, anomalías pericárdicas, volúmenes y tamaño auricular. Responde tres preguntas fundamentales que podrían explicar la presentación clínica: 1) ¿Se encuentra conservada la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo?, 2) ¿la estructura del ventrículo izquierdo es normal y es adecuada su movilidad? 3) ¿Existen otras anomalías estructurales como la función valvular, el pericardio y el ventrículo derecho?

Evaluación de la función de sistólica ventricular izquierda

El método recomendado para medir la FEVI es el método Simpson biplano modificado. El volumen telediastólico ventricular izquierdo y el volumen telesistólico ventricular izquierdo se obtienen con proyecciones apicales de 4 o 2 cámaras. Este método depende de un rastreo preciso del borde endocárdico⁶. La identificación de anomalías en la contractilidad de la pared es importante en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria o miocarditis.

La ecocardiografía tridimensional de calidad adecuada mejora la cuantificación de los volúmenes del VI y el cálculo de la FEVI y es la técnica más precisa.

Las técnicas Doppler permiten calcular variables hemodinámicas, como el índice de volumen latido y el gasto cardiaco, basadas en la integral velocidad tiempo en el área del tracto de salida del VI.

Evaluación de la función diastólica ventricular izquierda

Se considera que la disfunción diastólica del VI es la anomalía fisiopatológica subyacente en la IC-FEc, y quizá también en la IC-FEm, y por esa razón identificarla es muy importante para el diagnóstico. La ecocardiografía es la única técnica de imagen que permite el diagnóstico de disfunción diastólica.

Evaluación de la función ventricular derecha y la presión arterial pulmonar

Toda evaluación ecocardiográfica debe incluir la estructura y a función del ventrículo derecho, que incluya las dimensiones del VD y de la aurícula derecha, una

estimación de la función sistólica del VD y la presión arterial pulmonar. Para evaluar la función sistólica del VD, se tienen que tomar en cuenta las siguientes mediciones: la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (una TAPSE anormal < 17 mm indica disfunción sistólica del VD) y la velocidad sistólica del anillo tricuspídeo lateral derivada de Doppler tisular (velocidad $s < 9,5$ cm/s indica disfunción sistólica del VD)⁶.

La PA pulmonar sistólica se deriva del registro óptimo de la velocidad máxima del chorro de regurgitación tricuspídea del gradiente sistólico tricuspídeo, junto con la estimación de la presión de la aurícula derecha según el tamaño de la vena cava inferior y su colapso relacionado con la respiración⁶.

En el informe debe incluir parámetros cualitativos y cuantitativos. En servicios con experiencia en ecocardiografía tridimensional, se recomienda la medición tridimensional de los volúmenes del VD, siempre que estos datos tengan importancia clínica.

Resonancia magnética cardiaca

La resonancia magnética cardiaca (RMC) es considerada una de las técnicas más útiles en la evaluación de sospecha de IC. Puede proporcionar toda la anatomía y parámetros funcionales que la ecocardiografía puede proporcionar, con una resolución espacial y caracterización de los tejidos. Además la RMC se considera como el estándar de oro con respecto a la precisión y la reproducibilidad de volúmenes, masa y movimiento de la pared⁶.

La RMC es la técnica de imagen preferida para evaluar la fibrosis miocárdica mediante realce tardío de gadolinio y mapeo de T1, y puede ser útil para establecer la etiología de la IC.

La RMC también puede emplearse para la evaluación de la isquemia miocárdica y la viabilidad en pacientes con IC y EAC (considerados aptos para revascularización coronaria). Sin embargo, los datos de ECDA no han demostrado que la viabilidad evaluada por RMC u otros medios permita identificar a los pacientes que se beneficiarían de la revascularización.

Las limitaciones de la RMC son su dependencia de la experiencia del centro, la menor disponibilidad y el mayor coste que los de la ecocardiografía, las dudas sobre su seguridad para los pacientes con implantes metálicos (incluidos dispositivos cardiacos) y unas determinaciones menos fiables en pacientes con taquiarritmias. La claustrofobia es otra limitación importante de la RMC. Los medios de contraste basados en gadolinio lineal están contraindicados para individuos con tasa de filtrado glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m² porque pueden desencadenar fibrosis sistémica nefrogénica

Otras pruebas diagnósticas

La evaluación de pacientes con IC, además de la historia médica, la exploración física y las adecuadas técnicas de imagen, incluye una serie de pruebas adicionales, entre las que se incluyen variables de laboratorio, ECG, radiografía torácica, prueba de esfuerzo, valoración hemodinámica invasiva y biopsia endomiocárdica.

Aunque se han investigado ampliamente los biomarcadores en IC (p. ej., ST2, galectina 3, copeptina, adrenomedulina), no se dispone de suficiente evidencia para recomendar este tipo de pruebas en la práctica clínica.

Recomendaciones sobre pruebas diagnósticas para pacientes con insuficiencia cardiaca

Se recomienda o se debe considerar las siguientes pruebas diagnósticas en la evaluación inicial del paciente con IC de nuevo diagnóstico para determinar si requiere tratamientos específicos y detectar causas reversibles o tratables de la IC y las comorbilidades que interfieren con esta⁶:

- Biometría Hemática
- Sodio, potasio, urea, creatinina
- Función hepática
- HbA1c
- Perfil lipídico
- TSH
- Ferritina
- Péptidos natriurético

Se debe considerar otras pruebas diagnósticas adicionales para identificar otras etiologías de la IC y comorbilidades en pacientes individuales con IC cuando haya sospecha clínica de alguna etiología concreta (IIa)⁶

Se recomienda el ECG de 12 derivaciones de todo paciente con IC para determinar el ritmo cardiaco, la frecuencia cardiaca y la morfología y la duración del QRS y detectar otras anomalías importantes. Esta información es necesaria para planificar y monitorizar el tratamiento. (I C)⁶

Prueba de esfuerzo en pacientes con IC:

- Se recomienda como parte de la evaluación para trasplante cardiaco y para asistencia mecánica circulatoria (prueba de esfuerzo cardiopulmonar) (Clase I C)⁶
- Se debe considerar para optimizar la prescripción de entrenamiento físico (preferiblemente una prueba de esfuerzo cardiopulmonar) (IIa C)⁶
- Se debe considerar para identificar la causa de la disnea no explicada (IIa C)⁶
- Se puede considerar para detectar isquemia miocárdica reversible (IIb C)⁶

Se recomienda la radiografía de tórax para pacientes con IC para detectar/descartar enfermedades pulmonares u otras que puedan contribuir a la disnea. También permite detectar congestión/edema pulmonar y es más útil en pacientes con sospecha de IC en un contexto agudo (I C)⁶

Cateterismo de corazón derecho con catéter arterial pulmonar:

- Se recomienda para pacientes con IC grave evaluados para trasplante cardiaco o asistencia mecánica circulatoria (I C)⁶
- Se debe considerar para pacientes con hipertensión pulmonar probable diagnosticada mediante ecocardiografía, a efectos de confirmar su presencia y su reversibilidad antes de la corrección de la enfermedad cardiaca estructural o valvular (IIa C)⁶

- Se puede considerar para ajustar el tratamiento de pacientes con IC que siguen muy sintomáticos a pesar del tratamiento estándar inicial y cuyo estado hemodinámico sea incierto (IIb C)⁶

Prevención en la progresión de IC

Se ha demostrado que el control de la hipertensión arterial retrasa la manifestación de la IC, incluso mejorando la sobrevida, buscando mantener cifras tensionales <120 mmHg en pacientes hipertensos de edad >75 años o hipertensos de alto riesgo reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, muerte y hospitalización por IC¹⁰.

Recientemente se ha demostrado que la empaglifozina (un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2) mejora los resultados (como reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones por IC) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹¹.

La asociación entre la ingesta de alcohol y el riesgo de aparición de IC de novo tiene forma de U, con el menor riesgo asociado al consumo moderado de alcohol (hasta 7 bebidas por semana)

En individuos de 40 o más años con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular (pero sin disfunción asintomática del VI ni IC manifiesta), la atención guiada por la concentración de BNP, colaborativa entre el médico de atención primaria y el servicio de cardiología, puede reducir las tasas combinadas de disfunción sistólica del VI e IC manifiesta

Las estatinas reducen la tasa de complicaciones cardiovasculares y la mortalidad; asimismo hay pruebas razonables de que pueden prevenir o retrasar la aparición de IC⁶

El aumento a dosis máximas toleradas de antagonistas del sistema renina-angiotensina puede mejorar la evolución, incluida la IC, de los pacientes con concentraciones plasmáticas de NP aumentadas⁶

Para pacientes asintomáticos con FEVI crónicamente reducida, independientemente de su etiología, un IECA puede reducir el riesgo de IC que requiere hospitalización⁶

Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca

Objetivos de tratamiento

- Mejorar el estado clínico
- Mejorar la capacidad funcional
- Mejorar la calidad de vida
- Prevenir hospitalizaciones
- Reducción de la mortalidad

Fracción de eyección reducida

Se ha demostrado que los antagonistas neurohormonales (IECA, ARM y bloqueadores beta) mejoran la supervivencia de los pacientes con IC-FEr y se recomienda tratar a todo paciente con IC-FEr, salvo contraindicaciones o intolerancia. Un nuevo compuesto (LCZ696) que

combina un ARA-II (valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo) recientemente se ha demostrado superior a un IECA (enalapril) para la reducción del riesgo de muerte y hospitalización por IC en un solo estudio con estrictos criterios de inclusión y exclusión^{6, 12}

La medicación descrita debe emplearse combinada con diuréticos en pacientes con síntomas o signos de congestión. El uso de diuréticos debe modularse según el estado clínico del paciente.

Los ARM (espironolactona y eplerenona) bloquean los receptores que fijan la aldosterona y, con diferente grado de afinidad, otros receptores de hormonas esteroideas (p. ej., corticoides, andrógenos). Se recomienda espironolactona o eplerenona para todo paciente con IC-FEr sintomático (a pesar del tratamiento con un IECA y un bloqueador beta) y FEVI \leq 35%, para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC⁶

Tratamientos farmacológicos indicados para pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA II-IV) con fracción de eyección reducida

Recomendaciones	Clase*	Nivel [†]	Ref [‡]
Se recomienda un IECA combinado con un bloqueador beta para pacientes sintomáticos con IC-FEr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A	2, 163-165
Se recomienda un bloqueador beta combinado con un IECA [§] para pacientes con IC-FEr sintomática estable para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A	167-173
Se recomienda administrar un ARM a los pacientes con IC-FEr que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con un IECA [§] y un bloqueador beta para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A	174,175

ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; IC: insuficiencia cardiaca; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

*Clase de recomendación.

[†]Nivel de evidencia.

[‡]Referencias que respaldan las recomendaciones.

[§]0 un antagonista del receptor de la angiotensina II si no se tolera el IECA o está contraindicado.

Tabla 6. Tratamientos farmacológicos de insuficiencia cardiaca

Los diuréticos están recomendados para reducir los signos y síntomas de congestión de los pacientes con IC-FEr. Los diuréticos de asa producen una diuresis más intensa y corta que las tiacidas, aunque actúan de manera sinérgica y la combinación de ambos puede emplearse para tratar el edema resistente. Sin embargo, los efectos adversos son más probables y esta combinación solo debe emplearse con precaución. El objetivo del tratamiento diurético es alcanzar y mantener la euvolemia con la dosis más baja posible.

La ivabradina ralentiza la frecuencia cardiaca inhibiendo el canal If en el nódulo sinusal, por lo que solo se debe emplear en pacientes en ritmo sinusal. La ivabradina redujo la variable combinada de mortalidad y hospitalización por IC en pacientes con IC-FEr sintomática y FEVI \leq 35%, en ritmo sinusal y con frecuencia cardiaca \geq 70 lpm hospitalizados por IC en los 12 meses previos y tratados con dosis de bloqueadores beta basadas en la evidencia (o dosis máxima tolerada), un IECA (o ARA-II) y un ARM¹³

Se puede considerar la administración de digoxina a pacientes sintomáticos en ritmo sinusal a pesar del tratamiento con un IECA (o ARA-II), un bloqueador beta y un ARM para reducir el riesgo de hospitalización (por IC y por todas las causas)

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

Se debe enfocar el tratamiento de comorbilidades cardiovasculares, como la hipertensión, la EAC y la FA, o la extrapolación de los resultados de estudios sobre esas afecciones que muestran una reducción de la IC de nueva aparición

Hasta la fecha no se ha demostrado de modo convincente que ningún tratamiento reduzca la morbimortalidad de los pacientes con IC-FEc o IC-FEm. Sin embargo, dado que estos pacientes suelen ser mayores y muy sintomáticos y frecuentemente tienen mala calidad de vida, un objetivo importante del tratamiento es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Los diuréticos normalmente mejoran la congestión cuando la hay y, por lo tanto, los síntomas y signos de la IC. Se ha demostrado que los diuréticos mejoran los síntomas de modo similar en todo el espectro de la FEVI.

No hay pruebas de que los bloqueadores beta y los ARM mejoren los síntomas de estos pacientes. Sobre los pacientes tratados con ARA-II (solo con el candesartán se demostró una mejoría en la clase de la NYHA) e IECA, la evidencia de una mejoría de los síntomas es inconsistente.

Los pacientes con IC-FEc e IC-FEm tienen reducida la tolerancia al ejercicio, generalmente acompañada de un aumento de la tensión arterial como respuesta al ejercicio e incompetencia cronotrópica. El ejercicio combinado de resistencia e intensidad parece seguro para los pacientes con IC-FEc e IC-FEm y mejora la capacidad de ejercicio⁶.

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada o en rango medio

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Para los pacientes con IC-FEc o IC-FEm, se recomienda detectar las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares que, si están presentes, se debe tratar siempre que haya tratamientos seguros y efectivos para mejorar los síntomas, el bienestar y el pronóstico	I	C	
Se recomiendan los diuréticos para los pacientes congestionados con IC-FEc o IC-FEm para aliviar los síntomas y signos	I	B	178,179

IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEm: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Tabla 7. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada o en rango medio

Seguimiento y monitorización

Los pacientes con IC se benefician de un seguimiento regular y de la monitorización de parámetros biomédicos para garantizar la seguridad y la optimización del tratamiento médico, además de detectar la aparición de complicaciones o el progreso de la enfermedad que podrían requerir la modificación del tratamiento

Homeostasis del hierro

El hierro tiene una función esencial en el metabolismo de los mamíferos, por su capacidad para aceptar y ceder electrones, como componente fundamental del grupo hemo de la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos y otras enzimas. Por otro lado, el hierro reacciona con el oxígeno formando radicales hidroxilo y anión superóxido, que causan daño oxidativo al interactuar con moléculas biológicas tales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos¹⁴

El control de los niveles sistémicos de hierro se logra mediante la regulación de su absorción y almacenamiento. No se conocen mecanismos que regulen su excreción, pero se sabe que hay una pequeña pérdida fisiológica¹⁴

En un adulto normal la cantidad total de hierro es 4 a 5 g. Aproximadamente 2,5 g se encuentran en la hemoglobina. El hierro de los hematíes es reciclado por los macrófagos tisulares cuando se produce la eritrosis o apoptosis de los eritrocitos. En este proceso se recuperan entre 25 y 30 mg de hierro por día, cantidad necesaria para la eritropoyesis diaria

Por otra parte, el hierro eliminado principalmente por exfoliación de las células intestinales y las pérdidas menstruales, es compensado por la absorción intestinal. Ésta provee 1-2 mg por día, cantidad que puede aumentar en respuesta a deficiencia de hierro, hipoxia o incremento de la eritropoyesis.

El hierro en el organismo se encuentra formando parte de dos compartimientos: uno funcional, que incluye los diversos compuestos celulares que contienen o requieren hierro, y otro de depósito, el cual constituye la reserva corporal del metal. El

transporte de hierro unido a la Tf (transferrina) plasmática facilita el intercambio del metal entre ambos compartimientos. El exceso de hierro se deposita intracelularmente asociado a ferritina y hemosiderina, fundamentalmente en el sistema a monocito- macrófago del bazo, el hígado y la médula ósea¹⁵.

El hierro en solución puede encontrarse en dos estados de oxidación, ferroso (Fe^{2+}) y férrico (Fe^{3+}), y es muy poco soluble a pH fisiológico. Por este motivo, los organismos vivos se valen de proteínas para transportarlo y almacenarlo de manera que no sea tóxico¹⁵.

Absorción intestinal

La absorción de hierro se define como el pasaje desde la luz intestinal hacia la circulación a través de los enterocitos. Se realiza principalmente en el duodeno y el yeyuno proximal, cuyas mucosas poseen microvellosidades que maximizan la superficie absorptiva. Allí también existen integrinas que facilitan la unión y la posterior transferencia del metal al interior de las células¹⁶

El hierro de los alimentos se encuentra en forma hemínica (10%) y no hemínica o iónica (90%). El mecanismo de absorción del hierro hemínico permanece aún poco conocido. Se sabe que el complejo hierro-protoporfirina ingresa al enterocito en forma directa, y en su interior el hemo es clivado enzimáticamente por la hemoxigenasa (HO1). el hierro así liberado ingresa a una vía común con el hierro no hemínico.

El mecanismo de absorción del hierro iónico ha sido bien estudiado. Se sabe que su pasaje a través de las membranas celulares requiere cambios en el estado de oxidación, y que los mismos son catalizados por diversas enzimas fundamentales para su transporte al interior del organismo¹⁵

El hierro de la luz intestinal debe encontrarse en estado ferroso (Fe^{2+}) para poder atravesar la membrana apical del epitelio de la mucosa intestinal. Para ello, el ion férrico (Fe^{3+}) de los alimentos es reducido por una enzima que se encuentra en dicha membrana, llamada citocromo B duodenal (DCYTB = duodenal cytochrome B). Esta enzima utiliza los electrones del NADP^+ citosólico para dicha reacción.

El hierro reducido es transportado al interior del enterocito por la proteína conocida como transportador de metales divalentes (DMT1 = divalent metal transporter-1). La síntesis de DMT1 y de DCYTB es fuertemente inducida por la deficiencia de hierro, a través de los elementos respondedores al hierro (IRE = iron responsive element) de sus respectivos ARNm^{3, 9, 10}. El factor inducible por la hipoxia (HIF = hypoxia inducible factor), por la vía de HIF-2a, activa la expresión de DCYTB y DMT1 en el duodeno para aumentar la absorción de hierro. DMT1 es el único importador de hierro conocido. Se expresa en la membrana exterior de los enterocitos y en la membrana de los endosomas de todas las células¹⁵.

Una vez en el interior del enterocito, el hierro se une a la proteína citosólica duodenal mobilferrina. A partir de allí puede ser exportado al plasma donde es captado por la transferrina, que es su proteína de transporte, o ser incorporado a la ferritina intracelular para su almacenamiento.

La salida del hierro al compartimiento extracelular se realiza por medio de la ferroportina (FPN), única proteína exportadora conocida. Se encuentra en todas las células que deben exportar hierro, incluyendo la mucosa duodenal, los macrófagos esplénicos y hepáticos, y las células placentarias¹⁵

Existe una importante relación entre la FPN y una familia de oxidasas que convierten el Fe²⁺ en Fe³⁺, para que éste pueda unirse a la transferrina. Estas ferroxidasas contienen cobre en su estructura y usan oxígeno como aceptor de electrones para oxidar el hierro¹⁵

Regulación de la Hecpidina

No existe un mecanismo por el cual los organismos puedan eliminar el hierro en exceso, por lo tanto, la sobrecarga del mismo sólo puede ser evitada mediante una delicada regulación de la absorción intestinal y del reciclaje que realizan los macrófagos

La hepcidina es una molécula reguladora central de la homeostasis sistémica del hierro. La hepcidina es una hormona sintetizada principal pero no exclusivamente en el hígado. Circula en el plasma unida a alfa-2-macroglobulina y se elimina con la

orina. produce una disminución del hierro plasmático porque inhibe su liberación por las células, especialmente enterocitos y macrófagos. Cuando la hepcidina se une a la ferroportina hace que ésta sea fosforilada, internalizada, ubiquitinizada y posteriormente degradada en los lisosomas. Así se produce la remoción del exportador del hierro, y éste debe permanecer en la célula almacenado como ferritina. La expresión del gen de la hepcidina aumenta en la inflamación y en la sobrecarga de hierro, y disminuye en la anemia, en deficiencia de hierro y cuando aumenta la eritropoyesis.

La sobrecarga de hierro induce un aumento en la síntesis de hepcidina. Otra forma de activación de la transcripción de hepcidina ocurre en la inflamación, con la consiguiente disminución de la absorción intestinal de hierro y retención del mismo en los macrófagos

Las características de la anemia de la inflamación, con disminución de la absorción intestinal de hierro, ferremia baja y aumento de hierro en los macrófagos, son consecuencia del aumento en la producción de hepcidina. El aumento de la actividad eritropoyética es un potente inhibidor de la síntesis de hepcidina, sin embargo, no es la eritropoyetina la que ejerce directamente dicho efecto.

HIF tiene un papel preponderante en la absorción intestinal de hierro. En la ferropenia, HIF activa la expresión de DCYTB y DMT1 en el duodeno para aumentar la absorción de hierro. En condiciones normales, la presencia de suficiente cantidad de oxígeno hace que propilhidroxilasas dependientes de hierro modifiquen el HIF. En condiciones de hipoxia HIF no es degradado porque las propilhidroxilasas están inhibidas, entonces se trasloca al núcleo del hepatocito y se une al promotor de la hepcidina (HAMP) para suprimir su expresión. De este modo también aumenta la absorción y la movilización de hierro, independientemente del estado de las reservas en el organismo.

Es posible que el efecto principal de la hipoxia en la homeostasis del hierro sea aumentar la producción de eritropoyetina, con el consiguiente estímulo para el desarrollo de la progenie eritroide e inhibición de la síntesis de hepcidina por los factores GDF15 y TWSG1 sintetizados por los eritroblastos

Eriptosis y reciclaje del hierro

rojos senescentes, constituye la fuente principal de hierro para la eritropoyesis. Los macrófagos hepáticos y esplénicos son los encargados de esta tarea. La eriptosis se caracteriza por contracción de la membrana del eritrocito y externalización de fosfatidilserina, que es reconocida por su receptor específico en la membrana de los macrófagos

Transferrina y receptores de transferrina

El hierro que es exportado de las células (enterocitos, macrófagos, hepatocitos, etc.) por la FPN se une a la Tf plasmática. La función principal de la Tf es transportar hierro férrico (Fe^{3+}), al que se une en forma fuerte pero reversible. La unión es favorecida por un pH alcalino que se logra con la presencia de un anión, carbonato o bicarbonato. La Tf tiene la capacidad de unir dos átomos de Fe^{3+} , y esto provoca un cambio conformacional en la proteína.

Una forma de medir la Tf del plasma es cuantificar el hierro que se une a ella. La suma de la ferremia y la capacidad de transporte de la Tf insaturada (UIBC = unsaturated iron-binding capacity) es la capacidad total de transporte de hierro de la Tf (TIBC = total iron-binding capacity), equivalente a la concentración de esta proteína en el plasma. La TIBC aumenta en la deficiencia de hierro y en el embarazo, y disminuye en los procesos inflamatorios e infecciosos, enfermedades malignas y renales.

En las células eritroides, la mayor parte del hierro exportado de los endosomas se destina a la mitocondria. La mitoferrina es la responsable de transportar el hierro a través de la membrana mitocondrial interna, para que sea utilizado en la síntesis del grupo hemo y de los complejos hierro-sulfuro (ISC = iron sulfur clusters), así como formar parte de la ferritina mitocondrial.

La síntesis del hemo se realiza con la participación de ocho enzimas, algunas localizadas en la mitocondria y otras en el citosol.

Reserva de Hierro

Los macrófagos son células capaces de almacenar el hierro proveniente de eritrocitos senescentes, de células apoptóticas, del plasma y también de bacterias. El hierro se almacena en el citosol de los macrófagos en forma de ferritina, y la degradación de ésta en los lisosomas da origen a la hemosiderina. La ferritina se encuentra dentro de las células y también en el plasma. La apoferritina se compone de 24 subunidades, siendo éstas de tipo H y L, en cantidades relativas que dependen de cada tejido. En corazón y riñones es rica en subunidades H, en cambio predominan las subunidades L en hígado y en bazo. Estas relaciones pueden modificarse en la inflamación u otras patologías. Sólo la cadena H tiene actividad de ferroxidasa. La ferritina permite que el hierro esté disponible para los procesos celulares, y al mismo tiempo mantiene protegidos a los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas de los efectos tóxicos de este metal. La concentración plasmática de ferritina es un parámetro de referencia útil para estimar la cantidad del hierro de reserva. Por tratarse de un reactante de fase aguda, su concentración aumenta en los procesos inflamatorios y tumorales

Excreción y pérdida de hierro

En condiciones fisiológicas se excretan 1-2 mg de hierro por día. Las pérdidas normales se producen por descamación de las células epiteliales del tubo digestivo (principalmente) y de la piel, el sudor y la orina, la menstruación y la lactancia. La pérdida de sangre en una menstruación normal es aproximadamente 30 ml, pero puede llegar a 118 ml en algunas mujeres. En 100 ml de sangre hay 40-50 mg de hierro, y la pérdida menstrual excesiva suele ser causa de ferropenia en mujeres jóvenes que no tienen un aporte alimentario de hierro adecuado.

En los adultos la causa más frecuente de ferropenias la pérdida crónica de sangre. Las repetidas extracciones de sangre para análisis deben ser tenidas en cuenta como causa de ferropenia, especialmente en los niños

Déficit de Hierro e Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca crónica es considerada, cada vez más, como una enfermedad multisistémica que, más allá del deterioro de la función cardíaca,

también afecta a la capacidad funcional de otros órganos, especialmente, los riñones y el músculo esquelético.

La anemia y la enfermedad renal crónica (ERC) son las comorbilidades más prevalentes en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca y ambas confieren, independientemente, un peor pronóstico¹⁷

A pesar de que la deficiencia de hierro ahora se reconoce como una importante comorbilidad, a menudo se ignora o explora solo en el contexto de la anemia. Hay múltiples causas de la deficiencia de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluidos pérdida de sangre gastrointestinal relacionada con el uso de aspirina y anticoagulación oral, mala nutrición y malabsorción

La importancia fundamental del hierro se basa en su papel esencial en el transporte de oxígeno y su papel central en los procesos que mantienen la energía celular en tejidos de alta energía exigente como el músculo cardíaco.

Prevalencia de Déficit de hierro en insuficiencia cardíaca

En diferentes estudios se reporta una prevalencia de un 30%-50%, incluso en ausencia de anemia¹⁷⁻¹⁸. En un estudio más grande de 955 pacientes con IC, 43% de los pacientes anémicos y 15% de los pacientes no anémicos tenían deficiencia de hierro¹⁷. En un estudio que incluyó a 37 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, la anemia por déficit de hierro se diagnosticó por aspirado de médula ósea hasta en un 73% de los pacientes¹⁸. En un estudio de cohorte de 1506 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la prevalencia de déficit de hierro fue del 50%, incluyendo 45.6% entre pacientes sin anemia.

La prevalencia del DH es mayor en las etapas más avanzadas de la IC (CF III y IV según NYHA), en las mujeres y en pacientes con altos niveles de marcadores inflamatorios (tales como la proteína C reactiva), así como con aumento de los niveles de NT-proBNP; pero, incluso en pacientes de bajo riesgo, como en CF I ó II (NYHA), la prevalencia se mantiene >30%¹⁹⁻²⁰.

El déficit de hierro juega un papel principal en la anemia de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y puede contribuir a la resistencia de la EPO, como es la falta

de respuesta de la médula ósea a la EPO, en ausencia de una adecuada reserva de hierro²¹

Estas estimaciones incluyen tanto a la DH absoluta (cuando las reservas de hierro son bajas) como a la DH funcional (cuando el aporte de hierro es insuficiente para satisfacer la demanda de la eritropoyesis y otras funciones celulares normales a pesar tener abundante hierro corporal). Los dos estados tienen diferentes etiologías

Existen múltiples cambios fisiopatológicos en la insuficiencia cardiaca que predisponen el déficit de hierro, parte de las principales causas como un consumo inadecuado de hierro, baja disponibilidad de hierro, o la absorción intestinal alterada (como consecuencia de del edema intersticial intestinal), uso de medicamentos que reducen el pH gástrico como en omeprazol u otros inhibidores del receptor H2, el uso de medicamentos que reducen la absorción del hierro, como el calcio, taninos, oxalatos y fosfatos. La pérdida de hierro puede aumentar en el curso de trastornos gastrointestinales (úlceras pépticas, esofagitis, gastritis y duodenitis), pérdida de sangre menstrual, toma de muestras sanguíneas excesivas; entre otras. Por último, la administración de fármacos antiplaquetarios o agentes anticoagulantes incrementa la susceptibilidad a la hemorragia, con la consiguiente pérdida hemática. La DH funcional, por el contrario, surge del estado inflamatorio generalizado que caracteriza a la IC. Se exponen en la tabla 7 la etiología con su respectivo mecanismo.

Etiología de la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca	
Causa	Mecanismo
Ingesta de hierro reducida	Anorexia
	Dieta en baja en proteínas
Alteración de la absorción intestinal	Edema de la mucosa
	Disminución de vaciado gástrico
	Alteración de la motilidad intestinal
	Reducción del flujo sanguíneo intestinal de vellosidades y/o mesentérica
	Reducción del flujo sanguíneo portal

	Proceso de captación de hierro alterado
Daños tracto gastrointestinal	Gastritis
	Úlceras
Uremia	Pérdida de hierro en proteínas
Medicación	Antiplaquetarios
	Anticoagulantes
	Agentes estimulantes de eritropoyesis
Venopunción	Venopunción frecuente para análisis de sangre
Inflamación crónica	Alteración en la liberación de hierro de las células de almacenamiento

Tabla 8. Etiología del déficit de hierro¹⁸

El déficit de hierro se define con una ferritina sérica <100ug/l p ferritina entre 100 y 299 ug/l y saturación de transferrina <20%. Sin embargo se ha observado que, a pesar de parecer adecuadas las reservas de hierro evaluados por la ferremia y la ferritina, más del 73% de los pacientes con anemia, función renal normal e insuficiencia cardiaca crónica avanzada presentaba déficit de hierro de acuerdo con la evaluación de la aspiración de médula ósea. Mostrando que los niveles de hierro sérico, ni los de ferritina son 100% confiables para identificar el déficit de hierro¹⁸.

La causa de estos niveles de ferritina sérica puede corresponder a mediadores de la inflamación que acompañan a la insuficiencia cardiaca, y esto se debe a que en estos pacientes un mayor valor de ferritina (<100ug/L) define a la deficiencia de hierro absoluta²².

El déficit de hierro funcional se define generalmente en la insuficiencia cardiaca como una ferritina <300ug/L con TSAT <20%.

El déficit de hierro se identifica basada en la clínica, en los niveles de ferritina y de TSAT, debido a su facilidad de uso y amplia disponibilidad, hay que señalar que, o bien la inflamación o estrés oxidativo pueden aumentar artificialmente las concentraciones de ferritina, independientemente del estado de hierro real. Se debe

tener en cuenta un estado inflamatorio crónico cuando el umbral de ferritina (que define el almacenamiento en la deficiencia de hierro) aumenta a más de 100 µg/L en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En diferentes estudios se confirma los resultados beneficiosos (FAIR-HF y CONFIRM-HF) cuando la ferritina y la TSAT son utilizados para definir criterios de inclusión y los umbrales para el tratamiento de mantenimiento^{21,23}.

Por lo tanto, el diagnóstico basado en la ferritina y la TSAT puede ser inadecuado en la enfermedad avanzada o en la insuficiencia cardíaca aguda, cuando la ferritina se convierte en un marcador poco confiable. Por esta razón el déficit de hierro puede ser infra diagnosticada en este tipo de pacientes.

Por lo tanto, la medición de los receptores de transferrina soluble, la hepcidina, o la hemoglobina contenida en los reticulocitos puede ofrecer una evaluación más sensible de los niveles de hierro y de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, su accesibilidad a estas pruebas no es adecuada, pero serán las técnicas más ampliamente aceptadas en el futuro.

Existe una relación estrecha con niveles bajos de hemoglobina con el déficit de hierro, en pacientes con insuficiencia cardíaca. Ezekowitz y col. Sugieren que la anemia por enfermedad crónica es predominante, seguida de la anemia por deficiencia de hierro, igualmente ambos sugieren que la deficiencia de hierro disponible para la hematopoyesis en los eritrocitos es la causa de la anemia²⁴.

Justificación

La insuficiencia cardíaca es un problema endémico en la población mexicana, su alta prevalencia en los diferentes grupos etarios, requiere una atención prioritaria enfocada en disminuir los factores de riesgo que la producen, así como atención a sus comorbilidades, para una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes, y efectuar las medidas necesarias para reducir su mortalidad.

La medición de las ferrocinéticas y la ferritina, para identificar pacientes con déficit de hierro, con o sin anemia; ha tomado un papel importante en el abordaje de falla cardiaca, ya que la corrección de este problema clínico, ha demostrado una mejoría en el pronóstico, y en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

No existen estudios en nuestra población que analice la incidencia de déficit de hierro e insuficiencia cardiaca

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el porcentaje de ferropenia en pacientes con insuficiencia cardiaca del Hospital Español de México?

Objetivos

Primario

Determinar los niveles de ferritina y ferrocinéticas en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca clínica, para identificar la relación que existe entre ambas situaciones clínicas

Secundario

- Determinar las comorbilidades de pacientes con déficit de hierro
- Determinar si existe una relación del déficit de hierro con la clase funcional de los pacientes con insuficiencia cardiaca clínica
- Determinar la relación de déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

Metodología de la Investigación

Diseño

- Por tipo de intervención: Observacional
- Por el número de grupos: Analítico
- Por la direccionalidad: Transversal
- Por la recolección de la información: Prolectivo

Método de recolección de datos

Se realizó una base de datos utilizando el programa Excel de Office 2017 para vaciar la información obtenida. Se almacenó la información a través de recolección directa en los expedientes y el sistema de laboratorios Labcore del Hospital Español, durante el periodo de abril de 2017 a Abril de 2018.

Población

Población Universo: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Insuficiencia cardíaca

Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca que fueron ingresados al Hospital Español de abril 2017 a abril 2018

Muestreo

No probabilístico secuencial

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores a 18 años
- Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca
- Contar con determinación de ferrocinéticas y ferritina sérica

Criterios de Exclusión

- Pacientes con transfusión sanguínea en los últimos dos meses
- Expediente clínico incompleto

Definición de Variables

Variable	Definición universal	Definición operacional	Tipo	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Se revisó el expediente electrónico y se obtuvo la edad de acuerdo a la nota de ingreso de cuando el paciente se hospitalizó por insuficiencia cardíaca	Cuantitativa	Años cumplidos

Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Se revisó el expediente electrónico y se revisó el género de acuerdo a lo escrito en la nota de ingreso.	Cualitativa	Femenino/masculino
Diabetes Mellitus tipo 2	La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce Glucosa en ayuno > 126 mg/dl (ayuno mayor a 8 hrs) Glucemia > 200 mg/dl a las hrs durante Curva de tolerancia oral a la glucosa. (75 gr glucosa) H1AC > 6.5% Glucemia aleatoria > 200 mg/dl + síntomas	Antecedente personal patológico de Diabetes Mellitus	Cualitativa	Si/No
Hipertensión Arterial Sistémica	Presión arterial es el estrés que produce la columna de sangre contra la pared endotelial arterial. Se considera Hipertensión cuando esta se encuentra por arriba de 140(90 mmhg	Antecedente personal patológico de Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa	Si/No
Tabaquismo	Enfermedad adictiva, crónica que evoluciona con recaídas, la nicotina es la sustancia responsable que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central	Antecedente personal de consumo de tabaco	Cualitativa	Si/No
Dislipidemia	Condiciones patológicas en las que se encuentra alterado el metabolismo de los lípidos	Antecedente personal de dislipidemia	Cualitativa	Si/No
Enfermedad renal crónica	La troponina es una proteína que colabora en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular. Comprende tres subunidades denominadas troponina T, troponina I y troponina C	Cifra de troponina mas elevada durante el internamiento	Cuantitativa	pg/nl
Cardiopatía Isquémica	Conjunto de trastornos que involucran entre el suministro de oxígeno y sustratos con la demanda cardíaca	Antecedente personal patológico de cardiopatía isquémica	Cualitativa	Si/No
Fibrilación Auricular	Condición patológica que condiciona latidos auriculares incoordinados y desorganizados, produciendo un ritmo cardíaco rápido e irregular	Antecedente personal o de reciente inicio de fibrilación auricular	Cualitativa	Si/No
NYHA	Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca	Clasificación se divide en 4 estadios	Cualitativa	I/II/III/IV
Creatinina	Sustancia generada por el metabolismo de los músculos. Esta molécula orgánica es filtrada por los riñones y desechada a través de la orina: por eso, un nivel elevado de creatinina en la sangre revela un trastorno renal, mientras que un nivel reducido suele asociarse a la malnutrición	Cifra de creatinina al ingreso	Cuantitativa	mg/dl
Hemoglobina	Proteína globular contenida en los eritrocitos ,encargada del aporte de Oxígeno hacia los tejidos	Valor de hemoglobina al ingreso entre 11-22 g/dl	Cuantitativa	Gramo/dl
BNP	Péptido Natriurético cerebral	Valores normales <150 y 300	Cuantitativa	Pg/ml
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo=Volumen tele diastólico- volumen telesistólico / volumen telediastólico x 100	Valor en porcentaje	Cuantitativa	Porcentaje
Ferropenia	Disminución en las concentraciones de ferritina, suficiente para satisfacer las demandas del cuerpo	Se consideró ferropenia si	Cualitativa	Si/No

		las concentraciones de ferritina eran menores a 100, o entre 100 y 299 pero con un porcentaje de saturación menor al 20%		
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Tabla 8. Definición de variables

Aspectos Éticos

Según la NOM 012-SSA3-2012 no se requirió de consentimiento informado, ya que este estudio no implicó ninguna maniobra. De acuerdo al mismo documento, este estudio se consideró “Sin Riesgo”, ya que en la presente tesis únicamente se recolectaron datos del expediente clínico, por lo cuál no se requirió consentimiento informado. De acuerdo a las guías internacionales (Declaración de Helsinki), este estudio estuvo apegado a los principios éticos, prueba de ello es que, se recibió autorización por parte del comité de ética del Hospital Español de México para la revisión de expedientes clínicos.

Análisis Estadístico

Se evaluó la base de datos para detectar valores perdidos, valores atípicos. Se realizó imputación simple cuando los datos perdidos fueron menos del 10%.

Se realizó estadística descriptiva con mediana y rango intercuartílico para variables cuantitativas y con frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas.

La comparación entre grupos se realizó de la siguiente manera: variables cuantitativas con U de Mann-Whitney; variables cualitativas con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas <5.

Se realizó un modelo de regresión logística simple para determinar la fuerza de asociación entre variables clínicas con ferropenia.

Se realizó prueba de correlación de Pearson para evaluar la asociación de variables cuantitativas continuas.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ a 2 colas. Para el análisis estadístico se usó Stata SE, versión 14.0.

Resultados

De los 37 pacientes incluidos, el 76% tuvo ferropenia (IC 95% 59-87%).

Ninguna variable se asoció de manera estadísticamente significativa con el hecho de tener ferropenia, sin embargo, las siguientes variables mostraron una fuerte tendencia: Diabetes mellitus, uso de IECA o ARA2, uso de Calcio-antagonista, VCM, HCM y BNP. Ver tabla 9

El análisis de regresión logística mostró que, de las variables anteriores, el BNP mayor a 500 mostró la mayor tendencia a la significancia estadística con un OR de 4.2. Ver tabla 10.

Si al aumentar el tamaño de la muestra se confirma esta asociación, esta información podría sugerir que los pacientes con BNP >500, tienen 4 veces el riesgo de tener ferropenia, en comparación con los pacientes con BNP más bajo.

Sin embargo, la proporción de pacientes con ferropenia es muy alto, prácticamente 3 de cada 4 pacientes cumple criterios de ferropenia, por lo cual en nuestra población debería de solicitarse de manera rutinaria en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Tabla 9. Características basales de la población y comparación de acuerdo a la presencia o no de ferropenia.

Variable	Población total (n=37)	No ferropenia (n=9)	Ferropenia (n=28)	p
Edad (años)	77±13	74±17	78±12	0.423
Sexo masculino	14 (38%)	4 (44%)	10 (36%)	0.705
Tabaquismo	19 (51%)	5 (56%)	14 (50%)	1.0
Diabetes mellitus	14 (38%)	1 (11%)	13 (46%)	0.112
HAS	27 (73%)	6 (67%)	21 (75%)	0.679
Dislipidemia	21 (57%)	7 (78%)	14 (50%)	0.248
Cardiopatía isquémica	14 (38%)	4 (44%)	10 (36%)	0.705
IRC	5 (14%)	2 (22%)	3 (11%)	0.577
EVC	1 (3%)	0	1 (4%)	1.0
FA	12 (32%)	4 (44%)	8 (29%)	0.432

NYHA				0.511
1	4 (11%)	2 (22%)	2 (7%)	
2	14 (38%)	3 (33%)	11 (39%)	
3	15 (40%)	4 (45%)	11 (39%)	
4	4 (11%)	0	4 (14%)	
FEVI (%)	42±18	48±19	40±18	0.265
IECA o ARA	24 (65%)	4 (44%)	20 (71%)	0.229
Beta-bloqueador	12 (32%)	3 (33%)	9 (32%)	1.0
Calcio-antag	11 (30%)	1 (11%)	10 (36%)	0.229
Aspirina	21 (57%)	4 (44%)	17 (61%)	0.458
Otro antiagregante	4 (11%)	1 (11%)	3 (11%)	0.690
Anticoagulante	20 (54%)	6 (67%)	14 (50%)	0.462
Hgb (g/dl)	12.4±2.1	12.3±1.9	12.4±2.2	0.909
VCM	88±15	93±8	86±16	0.217
HCM	29±3	30±3	28±4	0.194
Leu	8.8±2.8	8.2±1.8	9.0±3.0	0.466
Plaq	206±75	231±105	198±61	0.251
Creatinina	1.59±1.0	1.61±1.5	1.58±0.8	0.947
BNP	842±857	427±256	974±941	0.096

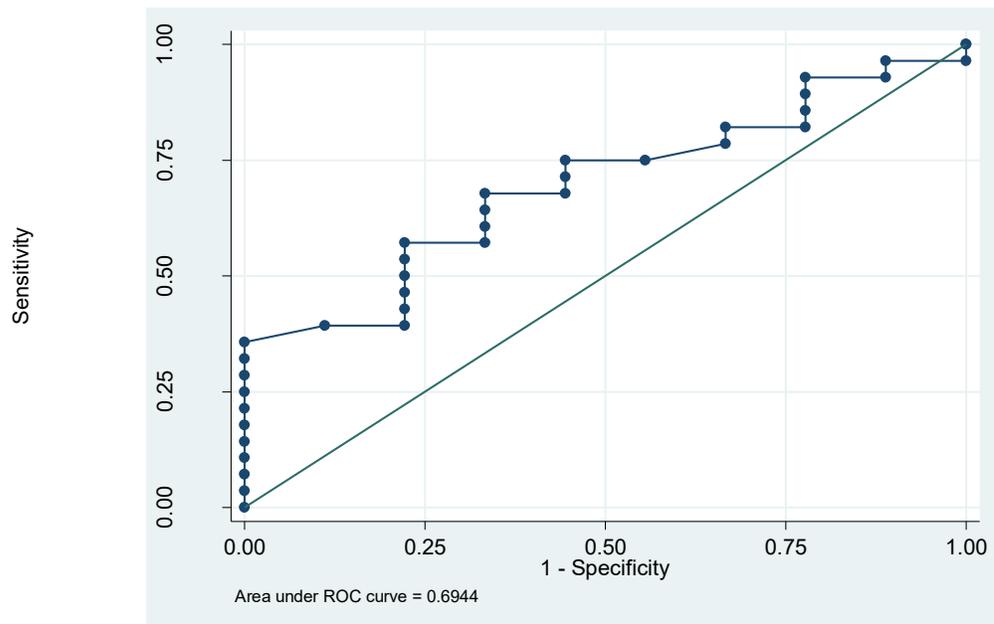
Tabla 10. Regresión logística univariada en la predicción de ferropenia

Variable	OR	IC 95%	p
Diabetes mellitus	6.9	0.76-63	0.086
IECA o ARA2	3.1	0.66-14.7	0.150
Calcio-antagonista	4.4	0.48-40	0.187
VCM	3.1	0.64-15	0.162
HCM >30	3.1	0.64-15.0	0.162
BNP >500	4.2	0.86-20.8	0.077

Tabla 11. Análisis de correlación entre variables clínicas/paraclínicas y los niveles de ferritina

Variable	R	p
Edad (años)	-0.28	0.092
NYHA	-0.27	0.107
FEVI (%)	0.11	0.521
Hgb (g/dl)	0.10	0.560
VCM	0.21	0.212
HCM	0.218	0.195
Leu	0.028	0.871
Plaq	0.245	0.143
Creatinina	-0.016	0.925
BNP	-0.268	0.109

Figura 1. Curva ROC de BNP en la predicción de ferropenia.



La tabla 11 muestra que las variables cuantitativas estudiadas, la edad fue la que tuvo la mayor correlación con los niveles de ferritina, siendo esta correlación negativa, lo que es consistente con otros trabajos publicados anteriormente, y traduce que los pacientes de mayor edad tienen menores valores de ferritina.

Finalmente, la figura 1 muestra el análisis de la curva ROC con la cual el BNP predice la presencia de ferropenia. Tal como se muestra, con un valor de corte de 500 de BNP, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en la predicción de ferropenia fue de 68%, 67%, 86%, 40%.

Discusión

La población estudiada con insuficiencia cardiaca en este estudio, muestra una tendencia a ser pacientes de mayor edad, múltiples factores de riesgo, por lo tanto debemos entender la importancia de mantener a los pacientes en las mejores condiciones clínicas, disminuyendo sus comorbilidades e intentando tener una mejoría óptima de la sintomatología, llevando a la mejoría en la clase funcional. Con la evidencia en los estudios internacionales tenemos que tener en cuenta la obligación de realizar pruebas ferrocínéticas y ferritina a los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca.

En el análisis de este estudio se encontró una prevalencia importante de ferropenia en los pacientes con insuficiencia cardiaca, lo que nos apoya a seguir estudiando y buscando la ferropenia en estos pacientes, sin importar sus niveles de hemoglobina.

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas y la ferropenia, esto lo atribuimos al tamaño de la muestra que resultó insuficiente para lograr este resultado; que podríamos atribuir como una debilidad de este estudio. Sin embargo, se encuentra una fuerte tendencia entre los niveles mayores de BNP (>500) y la ferropenia.

Lo que nos hace pensar que pacientes que independientemente su clase funcional, existe una relación entre el nivel de BNP y la incidencia de ferropenia, esto se puede atribuir, ya que sabemos la relación que existe entre los niveles más altos de BNP y la función ventricular disminuida; llevando a un deterioro sistémico progresivo²⁵.

Conclusiones

La ferropenia es un problema de suma importancia en los pacientes diagnosticados con insuficiencia cardiaca, sin importar que sea de reciente diagnóstico o que ya encuentren en tratamiento. En nuestro centro la población con insuficiencia cardiaca tiende a ser mayor de 70 años, y presenta múltiples comorbilidades, por lo tanto, para lograr un control y una estabilidad en estos pacientes, debemos reconocer la ferropenia como una entidad añadida, que al corregirla mejoraremos la evolución y el pronóstico de estos pacientes.

Se requiere una muestra más grande para determinar, la relación de las variables con la ferropenia.

Debemos tomar en cuenta los niveles de BNP, no solamente para el diagnóstico y seguimiento de nuestros pacientes, si no para además determinar el deterioro ventricular izquierdo y las comorbilidades que se encuentran asociadas.

Bibliografía

1. Heart disease and stroke statistics. 2004 Update. American Heart Association. www.aha.org

2. Causas de mortalidad en México 2000. estadísticas de Mortalidad, Secretaría de Salud. <http://www.ssa.gob.mx>.
3. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194–202.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England*. 2004;25:1614–9.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozdz J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808–17.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 Heart J* 2016;37:2129–200.
7. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22(15): 1318–1327. doi: 10.1053/euhj.2000.2533
8. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, et al. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(2): 176–184. doi: 10.1093/eurjhf/hfr170

9. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, Ramirez G. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med.* 1996;11(10):625–34. Epub 1996/10/01.
10. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco M V, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT, SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103–16.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875–85.
14. De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9: 72-81, 2008.
15. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. European School of Haematology, Forum Service Editor. 2009.
16. García N, Eandi S, Torres A. Conceptos actuales sobre fisiología y patología del hierro. *Hematología*, Vol 14 N2: 48-57 Mayo- Agosto, 2010.

17. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, Bhandari S, Clark AL, Cleland JG. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:391-398.
18. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485–9.
19. Klip IT, Comín-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-582.
20. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-1880.
21. Anker S, von Haehling S. *Anaemia in Chronic Heart Failure*. 1st ed. Bremen: International Medical Publishers; 2009.
22. Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart RB, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361: 2436-2448
23. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; for the CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-668.
24. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong FW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-225.

25. Bethell HJ, Glover JD, Evans JA, Turner SC, Mehta RL, Mulle MA. The relationship between BNP and risk assessment in cardiac rehabilitation patients. *Br J Cardiol* 2008;15:161–65