

CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Eficacia y seguridad del uso de hierro en el tratamiento de la falla cardiaca: revisión sistemática



Yardany R. Méndez-Fandiño, Edgar Y. Caicedo-Ochoa, Daniel S. Fernández-Niño, Karen E. Reyes-Romero*, Sebastián L. Manrique-Mesa, Mayut D. Pedraza-Sierra y Grupo Epidemiología Clínica de Colombia (GRECO)

Escuela de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia

Recibido el 11 de junio de 2017; aceptado el 29 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 8 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Falla cardiaca;
Deficiencia de hierro;
Calidad de vida.

Resumen

Introducción: La falla cardiaca asociada a deficiencia de hierro se relaciona directamente con disminución de parámetros funcionales y, por ende, con deterioro de la calidad de vida y pobre pronóstico de los pacientes que la padecen. Se ha encontrado que la corrección de la deficiencia de hierro mejora a corto plazo la clase funcional y otros parámetros de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad del uso de hierro en el tratamiento de la falla cardiaca.

Métodos: De seleccionaron ensayos clínicos que evaluaran el uso de hierro en administración intravenosa u oral vs. placebo en el contexto de pacientes con falla cardíaca y a su vez se eligieron pacientes que concomitantemente sufrieran anemia ferropénica. En la búsqueda se incluyeron bases de datos como MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Clinical trials (CENTRAL), LILACS y WPRIM.

Resultados: De 10.729 títulos obtenidos 6 fueron elegibles con 835 pacientes, de los cuales 520 fueron tratados con terapia férrica y 315 con placebo o terapia convencional de falla cardiaca. Debido a la heterogeneidad de los resultados no fue posible hacer un metaanálisis.

Conclusión: Se identificó mejoría significativa en múltiples parámetros evaluados, tales como el test de caminata de 6 minutos, clase funcional de la *New York Heart Association*, consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx.) y valoración global subjetiva. Por consiguiente, la terapia férrica es una opción segura y eficaz en el manejo de pacientes con falla cardiaca ya que mejora significativamente su capacidad funcional, calidad de vida y múltiples parámetros paraclínicos.

© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: karenreyes-123@hotmail.com (K.E. Reyes-Romero).

KEYWORDS

Heart failure;
Iron deficiency;
Quality of life.

Efficacy and safety of the use of iron in the treatment of heart failure: A systematic review**Abstract**

Introduction: Heart failure combined with iron deficiency is directly related with the reduction in functional parameters and, as consequence, with a deterioration in the quality of life and poor prognosis in the patients that suffer from it. It has been found that correction of the iron deficiency improves the functional class and other parameters of the disease in the short-term. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of the use of iron in the treatment of heart failure.

Methods: Clinical trials were selected that evaluated the use of administering intravenous or oral iron vs. placebo in the context of patients with cardiac failure and at the same time, patients were selected that concomitantly suffered from iron deficiency anaemia. The search was made in data bases such as MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Clinical trials (CENTRAL), LILACS and WPRIM.

Results: Of the 10,729 articles obtained, only 6 were eligible with 835 patients, of which 520 were treated with iron therapy and 315 with a placebo or conventional heart failure therapy. Due to the heterogeneity of the results, it was not possible to perform a meta-analysis.

Conclusion: A significant improvement was identified in several of the parameters evaluated, such as the 6-minute walk test, the *New York Heart Association* functional class, maximum oxygen uptake ($VO_{2\text{ max.}}$), and an overall subjective evaluation. This showed that iron therapy is a safe and effective option in the management of patients with heart failure since there was a significant improvement in their functional capacity, quality of life, and several para-clinical parameters.

© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La falla cardíaca es el estadio final de la mayoría de formas de enfermedad cardiovascular. Pese a avances en el manejo farmacológico o quirúrgico los resultados en el paciente son pobres y las tasas de reingreso hospitalario son altas^{1,2}. Es una patología común, que va en aumento en casi todas las regiones del mundo y afecta aproximadamente a 26 millones de personas a un costo estimado de US\$108 billones al año², cifras que crecerán en un tiempo cercano debido a la expansión de la industrialización y el aumento de la esperanza de vida. El diagnóstico de falla cardíaca indica un incremento importante en la morbilidad del paciente, combinado con disminución marcada de su calidad de vida. La evolución de la enfermedad es variable dada la interacción de factores clínicos y demográficos que afectan el pronóstico, entre ellos la deficiencia de hierro y la anemia, o ambos^{3,4}.

La deficiencia de hierro está ampliamente ligada a la insuficiencia cardíaca. Los mecanismos implicados pueden variar desde depleción en las reservas de hierro, insuficiencia dietaria y malabsorción intestinal, hasta interacciones farmacológicas o alteraciones en los niveles de hepcidina, los cuales disminuyen con la progresión de la falla cardíaca^{5,6}. Esta deficiencia puede tener consecuencias clínicas con o sin la presencia de anemia⁷. La anemia es una comorbilidad frecuente en la falla cardíaca que reduce considerablemente la capacidad funcional y la calidad de vida

ya afectadas por la enfermedad de base. Su prevalencia es de 4% a 55% y varía ampliamente por los puntos de corte de hemoglobina usados en la población de estudio. Si bien la anemia es una entidad multifactorial, la causa más común es la deficiencia de hierro^{5,8}.

Los avances actuales en los tratamientos farmacológico y quirúrgico de la falla cardíaca han permitido ralentizar la evolución de la enfermedad y controlar la sintomatología; sin embargo, la calidad de vida de los pacientes, la tolerancia al ejercicio, su propia percepción de bienestar y su capacidad funcional cuantificada con la escala de la *New York Heart Association* (NYHA), se ven ampliamente afectadas, y a pesar del manejo farmacológico tradicional tienden a empeorar⁹.

Evidencia reciente sugiere que la deficiencia de hierro en pacientes con falla cardíaca se asocia con disminución de la capacidad de ejercicio, aumento en la severidad de la enfermedad y pobre pronóstico. De la misma manera, se ha encontrado que la corrección de la deficiencia de hierro mejora a corto plazo la calidad de vida, la clase funcional y otros parámetros de la enfermedad como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, posicionándose como una opción terapéutica esperanzadora^{5,9}. Por lo anterior, la presente investigación tuvo como objetivo efectuar una revisión sistemática de la literatura que evaluara la eficacia y la seguridad del uso de hierro en el tratamiento de la falla cardíaca.

Metodología

Registro

Se siguieron los lineamientos de la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para el desarrollo de revisiones sistemáticas y metaanálisis¹⁰.

Criterios de elegibilidad

Se seleccionaron ensayos clínicos que evaluaran el uso de hierro en administración intravenosa u oral vs. placebo en el contexto de pacientes con falla cardiaca, definida por una clase funcional *New York Heart Association* (NYHA) > II, y fracción de eyección (FE) o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor o igual al 45%. A su vez, se seleccionaron pacientes que concomitantemente sufrieran anemia ferropénica, definida por al menos uno de los siguientes criterios: Ferritina <100 mg/ml y/o porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) <20%. Además, se tuvo en cuenta el reporte de alguno de los siguientes resultados: cambio en la clase funcional, algún tipo de valoración global, resultados en pruebas de esfuerzo, cambios en los patrones paraclínicos de base, hospitalizaciones o muertes asociadas y efectos adversos con la prescripción de hierro. Se excluyeron estudios que evaluaran el uso de estimulantes de la eritropoyetina o uso simultáneo con terapia férrica. Se descartaron estudios de cohorte, casos y controles, reportes de casos y resúmenes de congresos.

Fuente de información

Para la búsqueda se incluyeron las bases de datos de MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Clinical trials (CENTRAL), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Western Pacific Region Index Medicus (WPRIM). La búsqueda se hizo entre el 10 de julio de 2016 hasta el 27 de julio de 2016. En caso de ampliar alguna información se intentó contactar a los autores.

Búsqueda

Se usaron como criterios de búsqueda: (Cardiac failure OR heart decompensation OR heart failure OR myocardial failure OR congestive heart failure) AND (iron OR ferrous fumarate OR ferrous sulfate OR ferrous gluconate OR iron dextran OR ferric gluconate OR iron sucrose OR carboxymaltose ferric). No hubo restricción de tiempo ni de idioma.

Selección de estudios

Los registros arrojados por cada base de datos fueron revisados por dos autores de manera independiente, y en caso de haber alguna discrepancia se consultó a un tercer revisor. Se obtuvo en primera medida el título y el resumen de los manuscritos de pacientes con falla cardiaca y terapia férrica. Los resultados obtenidos fueron consignados en una base de datos. Posteriormente, se realizó la búsqueda de los

artículos *in extenso* para verificar los criterios de inclusión y exclusión de la revisión sistemática.

Proceso de extracción de datos

De los estudios escogidos se evaluaron las siguientes variables: método diagnóstico de falla cardiaca y de anemia, tipo de estudio, medida de aplicación del hierro y su comparación, y resultados primarios y secundarios. La evaluación de sesgos se realizó según los lineamientos presentados por Higgins en el manual de desarrollo de revisiones sistemáticas y meta-análisis de la colaboración Cochrane¹¹.

Análisis

Después de evaluar los estudios encontrados, se observó gran discrepancia en aspectos como el tipo de tratamiento con hierro, su manera de administración y parámetros a tener en cuenta como resultados primarios o secundarios, por lo cual, no se contó con la validez para hacer un análisis de tipo estadístico o metaanálisis. Por consiguiente, la información fue analizada de manera cualitativa, teniendo en cuenta las características metodológicas de los estudios y los resultados reportados por cada uno de ellos. Los estudios se agruparon según el tipo de hierro administrado: sacarosa de hierro, carboximaltosa férrica y hierro oral.

Resultados

Selección de estudios

Se obtuvieron 10.729 registros provenientes de la búsqueda en las bases de datos. Varios de estos se descartaron en la primera selección y tan solo 38 estudios se extrajeron de la búsqueda. Se descartaron 26 manuscritos por tratarse duplicados o por ser subanálisis de estudios previos como el *Iron Deficiency and Chronic Heart Failure* (FAIR-HF), *Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure* (CONFIRM-HF), *Ferri-HF* y el *Iron-HF*¹²⁻¹⁵. Se analizaron 12 estudios en extenso; sin embargo, al revisar su texto se descartaron 6 de estos por las siguientes causas: Reed et al., Bolger et al. y Gaber et al., realizaron investigaciones en las que evaluaron el uso de hierro en un único brazo de estudio, sin tener algún grupo de comparación, tan solo un antes y después de la terapia¹⁶⁻¹⁸. Toblli et al., en 2007 publicaron resultados preliminares de un estudio piloto realizado; sin embargo, el estudio completo fue publicado posteriormente¹⁹. Silverber et al. y Freire et al., emplearon análogos de la eritropoyetina^{20,21}. Finalmente, se analizaron 6 estudios en esta revisión (fig. 1).

Características de los estudios

De los 6 estudios seleccionados^{12-15,22,23}, las investigaciones de Okonko et al. fueron simple ciego y Manjunath et al. fue un estudio abierto, las demás investigaciones fueron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego^{15,23}. El estudio de Toblli et al. incluyó dentro de su población a pacientes con falla cardiaca, con o sin anemia y enfermedad renal

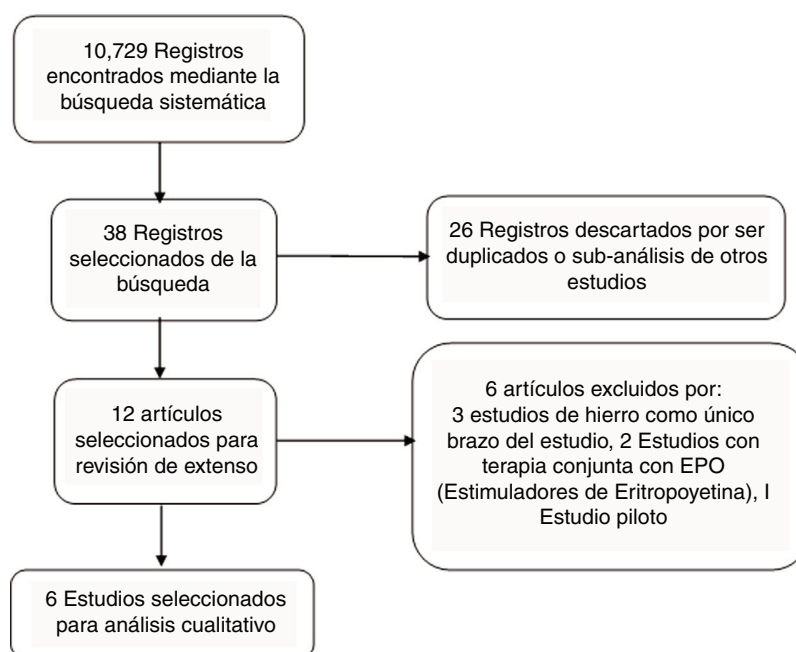


Figura 1 Diagrama de flujo de los estudios seleccionados.

crónica, los demás estudios sólo incluyeron pacientes con falla cardíaca y con o sin anemia²². Toblli et al., Okonko et al. y Beck da Silva et al., realizaron sus estudios con sacarosa de hierro intravenoso^{13,15,22}. Ponikowski et al. y Anker et al. emplearon carboximaltosa férrica intravenosa^{12,14}. Manjunath y Beck da Silva, emplearon hierro oral mediante sulfato ferroso^{13,23}. Por otro lado, como placebo se usó solución salina en los estudios de Toblli et al., Ponikowski et al. y Anker et al.^{12,14,22} mientras Okonko et al. y Manjunath et al. solo compararon a los pacientes con terapia convencional de falla cardíaca^{15,23}. En total los 6 estudios incluyen 835 pacientes, de los cuales 520 fueron tratados con alguna terapia férrica y 315 con placebo o terapia convencional de falla cardíaca. Los demás aspectos metodológicos de los estudios se pueden consultar en la [tabla 1](#).

Calidad de los estudios

Los sesgos de los estudios se evaluaron siguiendo los lineamientos de la colaboración Cochrane; el estudio de Manjunath et al., presenta varios elementos de posibles sesgos en su metodología, debido a la omisión de mención de secuencias de aleatorización²³. Los estudios de Anker et al. y Ponikowski et al. presentan sus resultados con métodos estadísticos que no facilitan la comparación temporal de la intervención, pues tan solo muestran los promedios de cambio entre los puntos de cohorte inicial y final^{12,14}. Los demás posibles sesgos están representados en la [figura 2](#).

Resultados

La información concluida por los diferentes estudios fue agrupada por principio activo de la siguiente manera:

Sacarosa de hierro

El estudio Okonko et al.¹⁵ no presenta diferencias importantes en las características demográficas de su población de estudio. La dosis administrada en promedio fue de 1433 ± 365 mg. Su resultado principal fue el cambio de consumo máximo de oxígeno $VO_{2\text{ máx.}}$ (ml/min) a las 18 semanas, al cabo de lo cual se observó una mejoría importante en los puntos de corte al periodo de seguimiento (p 0,08), al igual que en la escala de valoración funcional de la NYHA (p 0,007); sin embargo, las valoraciones de fatiga y la puntuación en escalas de calidad de vida en el periodo de seguimiento no presentaron cambios significativos. Dentro de los parámetros paraclínicos, la transferrina y el porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) tuvieron elevaciones importantes en el grupo al que le fue administrado hierro ($p < 0,001$ y p 0,001 respectivamente); pese a haber ascendido en el grupo de hierro, la hemoglobina no presentó diferencia relevante con el grupo placebo (p 0,87); la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no mostró una diferencia significativa (p 0,66). Los efectos adversos reportados más comunes con la terapia fueron el dolor abdominal y síntomas de rinitis en 2 pacientes.

Por otra parte, Beck da Silva et al.¹³, realizaron su estudio con tres grupos de pacientes, a los que les administraron sacarosa de hierro intravenoso, hierro oral (descrito más adelante) y placebo respectivamente. No hubo diferencias significativas en las características de los pacientes. La dosis total fue de 1.000 mg de hierro en 5 semanas para el grupo de sacarosa de hierro. Su resultado principal fue el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{ máx.}}$), el cual tuvo mejores resultados en el grupo de hierro intravenoso (p 0,339). La escala de la NYHA no presentó cambios significativos y los parámetros bioquímicos tuvieron variaciones hacia la mejoría con el uso de hierro, representado en los resultados de ferritina y el

Tabla 1 Resumen de las características de los estudios seleccionados

Autor / año / lugar	Tipo de estudio	Criterios de inclusión		Criterios de exclusión	Intervención (presentación y dosis hierro)	Comparación	Seguimiento	Grupo de hierro		Grupo placebo	
		Diagnóstico de falla cardíaca	Diagnóstico de anemia					TOTAL / MASCULINO (%)	Edad	TOTAL / MASCULINO (%)	Edad
Tobilli (2015) Buenos Aires, Argentina	Ensayo clínico doble ciego, controlado, aleatorizado	FEVI <35%, NYHA II a IV. Enfermedad renal crónica (CrCl < 90 ml/min)	Hb <12.5 g/dl (hombres) o <11.5 (mujeres), Ferritina <100 ng/ml y/o TSAT <20%	Pacientes en hemodiálisis, Anemia no relacionada con deficiencia de hierro, historia médica de alergia a suplementos de hierro, infecciones bacterianas agudas, parasitosis o neoplasias en las últimas 4 semanas, enfermedades digestivas crónicas, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, terapia previa con hierro o eritropoyetina en las últimas 4 semanas, historia de hospitalización en las últimas 4 semanas	200 mg / 200 ml Hierro Sacarosa IV cada semana por 5 semanas	200 ml de SSN	Desde la 5ª semana al 6º mes, se hizo mensual seguimiento con examen físico, evaluación de síntomas (NYHA) y paraclínicos (Hb, Ferritina, TSAT, Cuadro hemático, Creatinina sérica y NT-pro-BNP), y PCR cada 3 meses	30 / 14 (46%)	75.4 ± 6	30 / 13 (43%)	74.7 ± 7
Ponikowski (2015) 41 centros en 9 países europeos	Ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado	FEVI <45%, NYHA II o III, BNP >100 pg/mL y/o (NT-proBNP) >400 pg/mL	Ferritina <100 ng/ml o entre 100 y 300 si la TSAT <20% y Hb <15 g/dl	Hipertensión no controlada, infección, evidencia clínica de malignidad o función renal o hepática significativamente comprometida	Carboximaltosa férrica como bolo IV (10-20 ml, equivalentes a 500 o 1000 mg de hierro) en menos de 1 minuto en las semanas 1, 6, 12, 24, 36	10-20 ml de SSN	Medición de 6 MWT, Escala de fatiga (1 a 10), NYHA, Evaluación global y el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas (KCCQ), Y cuestionario europeo sobre calidad de vida 5 dimensiones (EQ-5D) en las semanas 6, 12, 24, 36 y 52	150 / 83 (55%)	68.8 ± 9.5	151 / 77 (51%)	69.5 ± 9.3

Tabla 1 (continuación)

Autor / año / lugar	Tipo de estudio	Criterios de inclusión		Criterios de exclusión	Intervención (presentación y dosis hierro)	Comparación	Seguimiento	Grupo de hierro		Grupo placebo	
		Diagnóstico de falla cardíaca	Diagnóstico de anemia					TOTAL / MASCULINO (%)	Edad	TOTAL / MASCULINO (%)	Edad
Beck-da-Silva (2013) Brasil	Ensayo clínico aleatorizado, controlado Multicéntrico, prospectivo, doble ciego	Por historia clínica de al menos 3 meses antes en seguimientos por clínicas de 3er nivel, NYHA II-IV, FEVI <40% en los últimos 6 meses, Terapia para FC adecuada sin cambiar dosis por 3 meses	Hb <12 y >9 mg/dl, (TSAT) <20% y transferrina <500 mcg/L	<18 años, Cualquier sangrado clínico activo (gastrointestinal, hipermenorrea, historia de úlcera péptica o enfermedad inflamatoria intestinal en curación), Hipotiroidismo no corregido, otra enfermedad neoplásica, inflamatoria o infecciosa, CrS >1.5mg/dl, Intolerancia a hierro elemental oral, FC debida a cardiomiopatía alcohólica, actual bebedor de bebidas alcohólicas, historia de FC periparto. Reciente hospitalización por FC descompensada, Revascularización cardíaca en los últimos 3 meses, IAM-ATI-ACV en los 3 meses previos, paciente en lista de trasplante, embarazo o lactante, premenopáusicas que no usan métodos anticonceptivos, pacientes en rehabilitación cardiovascular, pacientes con marcapasos o desfibrilador implantado	Grupo 1: Hierro Sacarosa 200 mg IV, una vez por semana infusión de 30 minutos por 5 semanas y placebo 3 veces al día por 8 semanas	Placebo VO, 3 veces al día por 8 semanas y placebo IV semanal por 5 semanas	Espirometría, Hb, (TSAT) y ferritina a los 90 días de terminar terapia	Hierro IV: 10 / 7 (70%)	66.9 ± 8.3	6 / 4 (66%)	68.9 ± 10.1
					GRUPO 2: Sulfato ferroso 200 mg VO, 3 veces al día por 8 semanas y placebo IV cada semana por 5 semanas			Hierro VO: 7 / 5 (71%)	63.5 ± 16.2		

Tabla 1 (continuación)

Autor / año / lugar	Tipo de estudio	Criterios de inclusión		Criterios de exclusión	Intervención (presentación y dosis hierro)	Comparación	Seguimiento	Grupo de hierro		Grupo placebo	
		Diagnóstico de falla cardíaca	Diagnóstico de anemia					TOTAL / MASCULINO (%)	Edad	TOTAL / MASCULINO (%)	Edad
Anker (2009) 75 centros en 11 países europeos	Estudio Multicén- trico, aleatori- zado, doble ciego	FEVI <40%, NYHA II-III	Hb 95-135 g/l, Ferritina <100 mcg/l o 100-299 si la TSAT es <20%	Hipertensión no controlada, otras enfermedades cardíacas significativas, inflamación o compromiso renal o hepático significativo	Carboximaltosa férrica 4 ml bolo (200 mg de hierro) IV semanalmente hasta la repleción de hierro, luego mensualmente hasta las 24 semanas	SSN	Se midió la valoración global del paciente (PGA), NYHA, 6 MWT, KCCQ, EQ-5D y escala análoga de fatiga en semanas 4, 12 y 24	304 / 145 (48%)	67.8 ± 10.3	155 / 70 (45%)	67.4 ± 11.1
Okonko (2007) Reino Unido y Polonia	Ensayo multicén- trico aleatori- zado, controlado y observador- ciego,	NYHA II o III, VO2 máx /kg 18 ml/kg/min, FEVI <20%	Hb <12.5 g/dl. Ferritina <100 mcg/l o entre 100 y 300 con TSAT <20%	Hipertensos no controlados, Causas de anemia no relacionadas con deficiencia de hierro, uso de EPO, Transfusión en los últimos 30 días, historia de sobrecarga de hierro adquirida o hemocromatosis, hipersensibilidad a hierro parenteral o historia de alergias, infección activa, sangrado, malignidad o anemia hemolítica, presencia de cualquier condición que no permita la prueba de ejercicio como falla cardíaca descompensada, enfermedad músculo esquelética significante, angina inestable, cardiomiopatía obstructiva, enfermedad valvular severa no corregida o bradi-taquiarritmias no controladas, terapia inmunosupresora o de reemplazo renal, y enfermedad hepática crónica	Hierro Sacarosa IV ampollas de 5 ml (20 mg hierro/ml) semanal hasta alcanzar ferritina >500 ng/ml, luego a las 4, 8, 12 y 16 semanas, dosis calculada según peso y nivel de Hb + Tratamiento de base de FC	Tratamiento de base de FC	Examen clínico (NYHA) en prueba de ejercicio, Cuestionario de calidad de vida con falla cardíaca de Minnesota (MLHFQ), Escala de fatiga, espirometría, paraclínicos (Hb, Urea, CrS, ALT, PRC, Fe sérico, Ferritina, Transferrina cálculo TSAT). En las semanas 1, 4, 8, 12, 16, y 18	24 / 17 (71%)	64 ± 14	11 / 8 (73%)	62 ± 11

Tabla 1 (continuación)

Autor / año / lugar	Tipo de estudio	Criterios de inclusión		Criterios de exclusión	Intervención (presentación y dosis hierro)	Comparación	Seguimiento	Grupo de hierro		Grupo placebo	
		Diagnóstico de falla cardíaca	Diagnóstico de anemia					TOTAL / MASCULINO (%)	Edad	TOTAL / MASCULINO (%)	Edad
Manjunath (2013) Haryana, India	Estudio prospectivo controlado, abierto y comparativo	NYHA II y III, 6 MWT <375 metros, FEVI <40%	Hb 8-11g/dl	<18 años, Infección severa en el mes previo, enfermedad valvular no corregida, miocarditis activa o pericarditis constrictiva, historia de IAM o taquicardia o fibrilación en el último año, angina inestable, revascularización cardíaca, historia de ACV, historia de alergia al hierro y PAS <85 o >160 mm Hg, PAD >89 mm Hg	Sulfato ferroso VO 100 mg 2 veces al día por 3 meses + tratamiento estándar para FV	Tratamiento estándar para FC	Cuestionario de calidad de vida con FC de Minnesota (MLHFQ), Escala de Borge para disnea y fatiga, clínica de anemia, cuadro hemático antes del tratamiento y en los días 15, 45 y 90	30 / 23 (76%)	55.63 ± 1.73	30 / 22 (73%)	57.73 ± 2.38



Figura 2 Resumen de riesgo de sesgos de estudios incluidos.

porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) (p 0,005 y p 0,018, respectivamente). En este estudio no hubo reporte de efectos adversos.

Toblli et al.²², por su parte, realizaron un estudio que incluyó a pacientes con enfermedad renal crónica sin terapia dialítica, a quienes se les administró una dosis promedio de 1.000 mg de hierro en 5 semanas. Su resultado principal fue el cambio en la FEVI, la cual mostró mejoría significativa (p 0,001), similar al diámetro de ventrículo izquierdo durante la sístole y la diástole, siendo igualmente estadísticamente significativos. La escala de la NYHA también presentó una reducción significativa (p 0,001). La hemoglobina, la ferritina y el porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) aumentaron de manera considerable; los pacientes no tuvieron hospitalizaciones asociadas a la falla cardíaca comparados con el placebo. Los efectos adversos fueron mínimos; tan solo un paciente refirió cefalea, *rash* y náuseas.

Carboximaltosa férrica

El ensayo de Ponikowski et al.¹², fue uno de los estudios con mayor cantidad de pacientes, pues incluyó 150 en el grupo de hierro. Emplearon inyecciones de 10-20 ml de carboximaltosa férrica equivalentes a 500 a 1.000 mg de hierro, siguiendo protocolos hasta corregir valores de hemoglobina y continuando con dosis de mantenimiento. Su resultado principal fue el aumento significativo de la distancia en la prueba de caminata de 6 minutos (p 0,002) en el grupo que utilizó hierro; la valoración global subjetiva mejoró, igual que la escala funcional de la NYHA, y la percepción de fatiga y de calidad de vida. Dentro de los parámetros paraclínicos, la hemoglobina, la ferritina y el porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) aumentaron en la terapia de corrección. Por otra parte, hubo una reducción en el riesgo de hospitalización [HR 0,53 IC 95% (0,30-0,95) p 0,03]. La mortalidad de los pacientes con la terapia de hierro fue del 8,9% comparado con un 9,9% de pacientes con placebo. Varios pacientes desarrollaron efectos adversos con la terapia, sin embargo, el más común se asocia con problemas en el sitio de administración.

Anker et al.¹⁴, llevaron a cabo el estudio con mayor cantidad de pacientes que se encontró en la revisión, con 304 para el grupo de pacientes tratados con hierro y 155 con placebo. Se administraron 4 ml de carboximaltosa férrica, es decir 200 mg de hierro, siguiendo protocolos de dosis inicial de corrección de hemoglobina con posterior mantenimiento. El resultado principal fue la evaluación global subjetiva, la cual presentó una mejoría significativa en los pacientes tratados con hierro, resultado similar al hallado en la escala funcional de la NYHA. Otros parámetros, como la distancia media de caminata a los 6 minutos y la calidad de vida, también tuvieron mejoría. Los parámetros de ferritina, el porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) y la hemoglobina aumentaron en pacientes con suplemento férrico. En cuanto a hospitalizaciones y mortalidad no hubo diferencias importantes entre los grupos. El efecto adverso más reportado en el grupo de hierro fue la agudización de trastornos cardíacos, seguido de problemas en el sitio de administración.

Hierro oral

Manjunath et al.²³ evaluaron el uso de sulfato ferroso en dosis de 200 mg día durante tres meses. Su resultado principal fue el cambio en la puntuación de calidad de vida mediante el cuestionario de Minnesota, el cual mejoró a los 90 días del tratamiento de manera estadísticamente significativa (p < 0,01) en el grupo intervenido. Por otro lado, valoró el grado de disnea con la escala de Borg presentando igualmente una mejoría importante (p < 0,01). Pese a ello, no se observaron cambios en la hemoglobina o el volumen corpuscular. Los efectos adversos reportados no son exactos y tan solo mencionan náuseas y diarrea.

Beck da Silva et al.¹³, en uno de sus grupos de estudio, evaluaron la administración de hierro oral con sulfato ferroso 600 mg al día por 8 semanas. Contrario a los demás hallazgos, el consumo máximo de oxígeno $VO_{2\text{máx}}$ reportado como el resultado principal, presentó reducción en este grupo. Dentro de las variables de laboratorio, la hemoglobina, la ferritina y el porcentaje de saturación de transferrina reportaron mejoría; similar a esto, se encontraron más pacientes con evolución favorable en la escala funcional de la NYHA. No se reportaron efectos adversos relacionados con el uso de hierro oral.

Discusión

Este estudio recopiló todos los ensayos clínicos que evaluaran el uso de hierro en administración intravenosa u oral vs. placebo en el contexto de pacientes con insuficiencia cardíaca y deficiencia de hierro, comprobando que la implementación de la terapia férrica como parte del tratamiento de esta enfermedad tiende a mejorar la capacidad funcional, reduce síntomas que expresan deterioro de la capacidad de tolerancia al ejercicio y mejora parámetros paraclínicos. No fue posible hacer un metaanálisis, dada la heterogeneidad significativa entre cada uno de los ensayos clínicos analizados.

Esta revisión sistemática muestra que la terapia farmacológica con hierro se asocia con una mejoría de parámetros como: valoración global o calidad de vida; clase funcional, medida a través de la escala de la NYHA, consumo máximo de oxígeno $VO_{2\text{máx}}$ (ml/min) y pruebas de caminata de 6 minutos; cambios en las reservas de hierro, evidenciadas por los niveles de ferritina y porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) para todos los pacientes, independientemente de un cambio o no en los niveles de hemoglobina en la mayoría de ellos. Sin embargo, aunque se han observado cambios positivos en todos los parámetros evaluados en los ensayos clínicos recopilados, no todos ellos alcanzaron una significancia estadística.

La administración de sacarosa de hierro intravenosa, evidenció como resultado principal el cambio del consumo máximo de oxígeno $VO_{2\text{ máx}}$ (ml/min) a las 18 semanas, seguido del aumento de parámetros paraclínicos como transferrina, porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) y en último lugar, hemoglobina. Por otro lado, la escala de valoración funcional de la NYHA tuvo mejoría significativa (p 0,007) en los estudios de Okonko et al. y Toblli et al. (p 0,001).

El uso de carboximaltosa férrica se aplicó a estudios con mayor número de pacientes como el de Ponikowski et al. y Anker et al.¹². Los resultados principales fueron la mejoría significativa de la distancia en la prueba de caminata de 6 minutos (p 0,002) en el grupo que utilizó hierro; la autoevaluación global subjetiva, igual que la escala funcional de la NYHA, y la percepción de fatiga y calidad de vida. Dentro de los parámetros paraclínicos, la hemoglobina, la ferritina y el porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) aumentaron en la terapia de corrección, dado que en los pacientes hospitalizados con o sin anemia, la deficiencia de hierro atenúa el desempeño aeróbico y se acompaña de estados de fatiga e intolerancia al ejercicio²⁴, e igualmente deteriora la capacidad oxidante y oxidativa del oxígeno, traduciéndose en disminución del consumo máximo de oxígeno y capacidad para soportar el esfuerzo submáximo²⁵. Estudios como el *Iron Deficiency and Chronic Heart Failure FAIR-HF* demostraron que en pacientes ambulatorios estables, sintomáticos, con insuficiencia cardíaca crónica, fracción de eyección ventricular izquierda debilitada y deficiencia de hierro, el tratamiento con carboximaltosa férrica durante 24 semanas mejora los síntomas, el rendimiento físico y la calidad de vida¹⁴.

El hierro oral es más económico, más fácil de administrar y puede ser más seguro. Sin embargo, la absorción de hierro puede verse afectada debido a una posible enfermedad en el tracto gastrointestinal y la fisiopatología de la anemia en falla cardíaca congestiva es en parte similar a una condición inflamatoria crónica, lo cual resulta en la expresión de un péptido regulador, la hepcidina, que puede bloquear la absorción de hierro y el plomo a un estado de eritropoyesis restringida por hierro²⁶. Acerca del tipo de preparación de hierro, de los 6 ensayos incluidos, se administraron 2 con sacarosa de hierro, 2 con carboximaltosa férrica administrada, 1 con hierro oral y 1 que fue conjunto entre hierro oral y sacarosa de hierro.

Al comparar los parámetros evaluados en los estudios con uso de terapia férrica, vale la pena resaltar que los resultados de las pruebas de caminata demostraron evolución favorable a través de la medición de ítems como el aumento del tiempo en segundos de duración del ejercicio por 18 semanas (Okonko: 45 ± 84 vs. -15 ± 109 placebo), con administración de sacarosa férrica, y duración del recorrido en metros durante 24 semanas (Ponikowski: (19 vs. -14) p 0,001) y (Anker (313 ± 7 vs. 277 ± 10) $p < 0,001$) con administración de carboximaltosa férrica. Aunque los tres estudios son concluyentes, debe tenerse en cuenta que aquellos que administraron carboximaltosa férrica tienen mayor significancia frente al uso de sacarosa o de hierro oral, además tuvieron mayor duración de semanas de estudio.

En cuanto a los eventos adversos, aquellos evidenciados en los pacientes con terapia de hierro oral estuvieron asociados con alteraciones gastrointestinales y cefalea, mientras que los ensayos con terapia de hierro intravenoso, específicamente la carboximaltosa férrica, tuvieron efectos asociados a reacciones cutáneas en el sitio de administración del medicamento, *rash*, cefalea, eventos neurológicos, cardíacos y vasculares por cuanto debe aclararse que no es muy clara la comparación de efectos adversos entre la carboximaltosa y la sacarosa de hierro debido a que los tamaños de las muestras de población intervenidos en cada estudio no son los mismos. En general, el uso de hierro influye sobre

la sensación de fatiga de los pacientes; no obstante, existe mejoría en la calidad de vida, a un plazo de 6 meses con terapias intravenosas y una reducción de la clase funcional de la NYHA con cualesquiera de las terapias.

Una vez planteados los beneficios de la terapia férrica en el manejo de la falla cardíaca, se hará énfasis principalmente en el tratamiento con carboximaltosa férrica, ya que mejora los síntomas, el rendimiento físico y la calidad de vida, y aunque tiene efectos secundarios como alteraciones neurológicas, cardíacas y vasculares y efectos adversos tales como descompensación de la falla cardíaca, tiene mejores tasas de efectividad comparadas con el uso de placebo u otras terapias férricas, además de beneficios tanto en pacientes con anemia como en aquellos sin ésta^{14,27}, y adicionalmente es útil para una rápida reposición de las reservas de hierro agotadas en tiempos relativamente cortos (6, 12, 24 semanas)²⁸ y reduce las consultas de emergencia, así como las admisiones hospitalarias por descompensación aguda de la falla cardíaca en el seguimiento a mediano plazo²⁹.

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología considera la administración intravenosa de carboximaltosa férrica a los pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y déficit de hierro (ferritina sérica $< 100 \mu\text{g/l}$ o de $100\text{-}299 \mu\text{g/l}$ con saturación de transferrina $< 20\%$) para aliviar los síntomas de IC y mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, como una recomendación con nivel de evidencia³⁰; por el momento se deja a deliberación de los clínicos el uso o no de la terapia férrica.

Esta revisión sistemática proporciona una base sólida para el uso de hierro en sus diferentes presentaciones en pacientes con falla cardíaca y anemia, tiene en cuenta las comorbilidades presentadas por los pacientes, parámetros de importancia como calidad de vida, aumento de función cardíaca (disnea, fatiga) y de igual forma mejoría en paraclínicos como hemoglobina, transferrina y FEVI. Sin embargo, las limitaciones del estudio se relacionan principalmente con la falta de claridad metodológica y la heterogeneidad de los estudios seleccionados en cuanto a la posología, efectos secundarios, reacciones adversas y tiempo de seguimiento en la administración de hierro ya sea oral o intravenoso.

Se sugiere llevar a cabo investigaciones con ensayos clínicos controlados aleatorizados, que evalúen gran cantidad de pacientes con falla cardíaca y anemia, y comparen la administración de hierro intravenoso vs. oral, teniendo en cuenta una mayor rigurosidad en la posología de administración del hierro, mayor vigilancia de los efectos adversos presentes y mayor seguimiento a corto, mediano y largo plazo de los parámetros clínicos tanto de falla cardíaca como de anemia, de tal manera que se pueda evaluar a largo plazo el impacto del manejo de la falla cardíaca con la terapia férrica.

Conclusión

Con base en los estudios revisados y los resultados anteriores, la terapia férrica en el manejo de la falla cardíaca tiene alta eficacia y seguridad en el paciente anémico o no; tiende a mejorar la calidad de vida y la funcionalidad y mejora parámetros paraclínicos. Por consiguiente, el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca que tengan

anemia por deficiencia de hierro, debe ser considerado dentro del manejo estándar el uso de hierro intravenoso.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Bibliografía

- Blair JEA, Huffman M, Shah SJ. Heart Failure in North America. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2013;9:128–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597296>.
- Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd;. 2014;171:368–76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398230>.
- Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* [Internet]. 2006;27:1441–6. A Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717081>.
- Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra P, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2003;90:303–8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527302005740>.
- Gil VM, Ferreira JS. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Rev Port Cardiol (English Ed)* [Internet]. Sociedade Portuguesa de Cardiologia;. 2014;33:39–44. Disponible en: <http://www.elsevier.pt/en/revistas/revista-portuguesa-cardiologia-334/artigo/anemia-iron-deficiency-in-heart-failure-S2174204913002638/>.
- Jankowska EA, Von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* [Internet]. 2013;34:816–26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596759/>.
- 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* [Internet]. 2010;31:1872–80. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq158>.
- Arora NP, Ghali JK. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. Elsevier Inc;. 2014;10:281–94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656105>.
- Comín-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* [Internet]. 2013;15:1164–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782146/>.
- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010;135:507–11. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-declaracion-prisma-una-propuesta-mejorar-S0025775310001454>.
- Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. Cochrane. 2011;1–639. Disponible en: chrome-extension://oemmdcbldboiebnladdacbfmadadm/https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf.
- 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* [Internet]. 2015 Mar;36:657–68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4359359/>.
- Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Oct;168:3439–42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680589>.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society;. 2009 Dec 17;361:2436–48 [cited 2017 Apr 13] Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0908355>.
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Jan;51:103–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191732>.
- Gaber R, Kotb NA, Ghazy M, Nagy HM, Salama M, Elhendy A. Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography* [Internet]. 2012 Jan;29:13–8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1540-8175.2011.01532.x/Abstract>.
- Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous Iron Alone for the Treatment of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006;48:1225–7 [cited 2016 Jul 30] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1697901018>.
- Reed BN, Blair EA, Thudium EM, Waters SB, Sueta CA, Jensen BC, et al. Effects of an accelerated intravenous iron regimen in hospitalized patients with advanced heart failure and iron deficiency. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2015 Jan;35:64–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556867>.
- Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007;50:1657–65 [cited 2016 Jul 30] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950147>.
- Freire PM, Cobos MR, Miranda DT. Uso de hierro endovenoso y eritropoyetina subcutánea para el manejo de anemia en la insuficiencia cardíaca. *Rev Med* [Internet]. 2011;16:217–22. Disponible en: <http://rmedicina.ucsg.edu.ec/index.php/ucsg-medicina/article/view/70/32>.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 Jun;37:1775–80. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109701012487>.
- Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. *Hear Lung Circ* [Internet]. 2015;24:686–95 [cited 2016 Jul 28] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25666998>.
- SM M, Singh J, Laller K. Impact of oral iron therapy on quality of life in patients with heart failure. *Int J*

- Basic Clin Pharmacol [Internet]. 2013;2:43–6. Disponible en: <http://www.scopemed.org/?mno=32062>.
24. Dallman PR. Iron deficiency: does it matter? *J Intern Med* [Internet]. 1989;226:367–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2681513>.
 25. Avni T, Leibovici L, Gafer-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2012;14:423–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348897>.
 26. 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* [Internet]. 2005 Sep 29;26:2232–7 [cited 2017 Jun 10] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987710>.
 27. Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, Ozawa S, Takere J, Henry D, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol* [Internet]. 2017 Jan;92:88–93 [cited 2017 Apr 13] Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24595>.
 28. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron Therapy in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency: Review of Iron Preparations for Practitioners. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet], 17. Springer International Publishing; 2017 Dec 30. p. 183–201, 3 [cited 2017 Apr 13] Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40256-016-0211-2>.
 29. Robles-Mezcua A, González-Cruces N, Ruiz-Salas A, Morcillo-Hidalgo L, Robledo-Carmona J, Gómez-Doblas JJ, et al. Efficacy, safety and prognostic benefit of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;202:118–20 [cited 2017 Apr 13] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527315304332>.
 30. Ponikowski A, del G. de TP., Voors AA, Anker SD, Bueno H, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Española Cardiol* [Internet], Elsevier. 2016 Dec 1;69, 1167.e1-1167.e85. [cited 2018 Jun 26] Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893216305541>.