

**EVALUACIÓN DE COSTO EFECTIVIDAD DEL USO DEL HIERRO
CARBOXIMALTOSA VERSUS HIERRO SACARATO PARA EL TRATAMIENTO
DE LA FERROPENIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA EN
COLOMBIA.**

CARLOS ANDRÉS ARIAS BARRERA
MARÍA ALEJANDRA PALACIOS ARIZA

UNIVERSIDAD CES - UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA
SEÑORA DEL ROSARIO
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2018

**EVALUACIÓN DE COSTO EFECTIVIDAD DEL USO DEL HIERRO
CARBOXIMALTOSA VERSUS HIERRO SACARATO PARA EL TRATAMIENTO
DE LA FERROPENIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA EN
COLOMBIA.**

CARLOS ANDRÉS ARIAS BARRERA
MARÍA ALEJANDRA PALACIOS ARIZA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de:

Magister en epidemiología

Asesor metodológico:

Carlos Arturo Álvarez Moreno.

UNIVERSIDAD CES - UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA
SEÑORA DEL ROSARIO

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ D.C.

2018

“La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velaran por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

FICHA TÉCNICA

AUTORES:

Carlos Andrés Arias Barrera. Médico y cirujano Pontificia Universidad Javeriana. Especialización en Medicina Interna Pontificia Universidad Javeriana. Supra especialización en Cardiología Pontificia Universidad Javeriana. Fellowship en Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Universidad Autónoma de Barcelona. Estudiante Maestría en Epidemiología Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario en convenio con el CES. carlosand.arias@urosario.edu.co

María Alejandra Palacios Ariza. Médico y cirujano Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Especialista en Epidemiología Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario en convenio con el CES. Estudiante Maestría en Epidemiología Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario en convenio con el CES. mariaa.palacios@urosario.edu.co

ASESOR:

Carlos Arturo Álvarez Moreno. Médico y cirujano Universidad Nacional de Colombia. Especialización en Infectología Universidad Nacional de Colombia. Maestría en Epidemiología Clínica Pontificia Universidad Javeriana. Tutor metodológico afiliado a Organización Sanitas Internacional.

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

Universidad Colegio Mayor De Nuestra Señora Del Rosario.

Universidad CES de Medellín.

Organización Sanitas Internacional – Fundación Universitaria Sanitas.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	6
LISTA DE ILUSTRACIONES	7
LISTA DE ANEXOS	8
ABREVIACIONES	9
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1. FORMULACION DEL PROBLEMA	13
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.2. JUSTIFICACIÓN	16
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1. ANEMIA, DEFICIENCIA DE HIERRO Y FALLA CARDIACA	19
2.2. MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA ANEMIA Y FERROPENIA EN FALLA CARDIACA	23
2.3. CAMINATA DE SEIS MINUTOS Y ESCALA DE MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA (EQ5D) COMO DESENLACES DE INTERÉS	25
2.4. EL POR QUÉ DE UNA EVALUACIÓN FÁRMACO-ECONOMICA EN EL TRATAMIENTO DE LA FERROPENIA EN FALLA CARDIACA	27
3. HIPÓTESIS	30

4. OBJETIVOS	31
4.1. OBJETIVO GENERAL	31
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
5. METODOLOGÍA	32
5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO	32
5.2. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	32
5.3. POBLACIÓN	32
5.3.1 DISEÑO MUESTRAL	33
5.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	34
5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
5.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	34
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	35
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	39
5.6.1 FUENTES DE INFORMACIÓN	39
5.6.2 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN, ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS DE INFORMACIÓN	39
5.6.3 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	39
5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	40
5.7.1 SESGOS DE INFORMACIÓN	40
5.7.2 SESGOS DEL OBSERVADOR	41
5.7.3 SESGOS DE CONFUSIÓN	41
5.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS	42
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	45

7. RESULTADOS	46
8. DISCUSIÓN	51
9. CONCLUSIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS. GRÁFICOS ACÍCLICOS DIRIGIDOS (DAGS).	66

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Escala de Borg.....	26
Tabla 2. Tabla de variables del estudio	37
Tabla 3. Control de Sesgos	40
Tabla 4. Análisis Estadístico	44
Tabla 5. Caracterización sociodemográfica y clínica de ICC y ferropenia por grupo de tratamiento.	46
Tabla 6. Análisis bivariado desenlaces paraclínicos	48
Tabla 7. Análisis bivariado desenlaces clínicos	49
Tabla 8. Razones de disparidad crudas.....	49
Tabla 9. Modelos de regresión logística para mejorías clínicamente significativas en variables de interés.....	50
Tabla 10. Costos directos perspectiva pagador	50

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Planteamiento del problema	15
Ilustración 2. Estrategia PICO para preguntas de investigación	18
Ilustración 3. Población Universo, Blanco y Accesible del estudio.....	33
Ilustración 4. Diagrama de variables.....	36
Ilustración 5. Distribución de cambios absolutos en variables de interés	47

LISTA DE ANEXOS

Gráfico Acíclico Dirigido 1. Para desenlace prueba caminata 6 minutos.	66
Gráfico Acíclico Dirigido 2. Para desenlace escala EQ5D	66
Gráfico Acíclico Dirigido 3. Para desenlace Clase Funcional NYHA.....	67
Gráfico Acíclico Dirigido 4. Para desenlace NT Pro-BNP	67
Gráfico Acíclico Dirigido 5. Para desenlace Ferritina	68
Gráfico Acíclico Dirigido 6. Para desenlace hemoglobina.....	68

ABREVIACIONES

6MWT: Prueba de caminata de seis minutos

COP: Pesos Colombianos

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

DAGs: Gráficos acíclicos dirigidos

DM: Diabetes Mellitus tipo 2

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EQ5D: EuroQol-5D

EVA: Escala Visual Analógica

FEVI: Fracción de eyección de Ventrículo Izquierdo

HTA: Hipertensión arterial

ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica

IL-6: Interleucina 6

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

IV: Intravenoso

MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure

NT Pro-BNP: Péptido Natriurético Cerebral

NYHA: New York Heart Association

OR: Razón de disparidad

PBS: Plan de Beneficios de Salud

PCR: Proteína C Reactiva

PIB: Producto Interno Bruto

SISMED: Sistema de Información de Precios de Medicamentos

SpO₂: Saturación de Oxígeno de Pulso

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

UPC: Unidad de Pago por Cápite

VO₂: Volumen de oxígeno espiratorio pico

RESUMEN

Objetivo: Comparar el impacto del uso de hierro carboximaltosa y hierro sacarato en los desenlaces clínicos y paraclínicos de pacientes con falla cardíaca y ferropenia.

Métodos: Se revisaron registros de historia clínica de un centro de referencia para pacientes con falla cardíaca en Bogotá. Se buscaron registros con un seguimiento de al menos 2 años. Se consideraron como desenlaces primarios los resultados de la escala EQ5D, la clase funcional NYHA, la distancia de caminata de 6 minutos, resolución de la ferropenia, y costos directos del tratamiento.

Resultados: Se obtuvieron datos de 119 pacientes con una mediana de edad de 69 años y una mediana de fracción de eyección ventricular izquierda del 35%. Todos los pacientes cumplieron criterios establecidos de ferropenia, y el 58% de ellos fueron manejados con hierro carboximaltosa. Se encontró una diferencia significativa entre los grupos al inicio del seguimiento en la tasa de filtración glomerular de 11ml/min/1,72m². No se identificaron diferencias entre los grupos al análisis bivariado o multivariado. El análisis de costos directos mostró que el uso de hierro carboximaltosa se asocia con 2.8 veces el costo del hierro sacarato.

Conclusiones: Este estudio de cohorte retrospectiva no identificó diferencias significativas en los desenlaces clínicos o paraclínicos entre pacientes con falla cardíaca y ferropenia manejados con hierro carboximaltosa o hierro sacarato. El análisis de costos directos mostró resultados que apuntan superioridad para el uso de hierro sacarato.

Palabras clave (DeCs): Anemia, Deficiencia de Hierro, Insuficiencia Cardíaca, Hierro, Calidad de Vida, precio de medicamento.

ABSTRACT

Objective: To compare the impact of ferric carboxymaltose and ferric saccharate on clinical and biochemical outcomes in patients with heart failure and iron deficiency.

Methods: We reviewed electronic health records from a referral center in Bogotá for patients with heart failure. We selected records with a follow-up of at least two years. Primary outcomes were clinically significant changes in EQ5D, NYHA functional classification, 6-minute walk test, resolution of iron deficiency, and direct costs.

Results: We obtained data on 119 patients with a median age of 69 years and a median left ventricular ejection fraction of 35%. All patients fulfilled established criteria for iron deficiency, and 58% of them were treated with ferric carboxymaltose. A significant difference in GFR of 11 ml/min/1.72 m² was found at baseline between the groups. Neither bivariate, nor multivariate analyses could identify any significant differences between patients receiving ferric carboxymaltose and ferric saccharate for any of the primary outcomes. Analysis of direct costs shows that carboxymaltose use generates 2.8 times as much cost as saccharate use.

Conclusions: This retrospective cohort study did not identify any significant differences in clinical or biochemical outcomes between heart failure patients with iron deficiency receiving ferric carboxymaltose or ferric saccharate. Analysis of direct costs favored the use of ferric saccharate in this group of patients.

Keywords (MeSH): Anemia, Iron deficiency, Heart failure, Iron, Quality of life, Drug price

1. FORMULACION DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falla cardiaca es una enfermedad con impacto en salud pública, con una prevalencia mundial de 2 a 3%, y tasas de morbilidad y mortalidad de 50% a 5 años posterior a su diagnóstico (1), además de altos costos de atención por hospitalizaciones frecuentes y el uso de medicamentos. La anemia es un factor de riesgo independiente para complicaciones y eventos adversos en diferentes patologías, entre ellas la falla cardiaca (2). Tanto la anemia como la ferropenia son condiciones de alta prevalencia en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y, aunque se ha mostrado que afectan la mortalidad, no existen guías para su manejo (3). Sin embargo, existen terapias con evidencia clínica sólida. La terapia de hierro intravenosa ha demostrado efectividad en el tratamiento del déficit de hierro, la anemia, y la tolerancia al ejercicio (4), produciendo una mejoría en la calidad de vida de los pacientes (5). También ha demostrado tener un efecto favorable en la reducción de complicaciones por muerte por cualquier causa (5), muerte por causa cardiovascular y reingresos hospitalarios (6,7). Es considerada actualmente una estrategia para mejorar desenlaces en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) (6).

La prevalencia de la anemia en ICC aumenta de acuerdo con el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad. Series previas muestran una prevalencia al primer año desde el diagnóstico de 14,2%, 25,5% a los 5 años y hasta 50% a los 10 años (8). La prevalencia de déficit de hierro se ha documentado hasta en el 61,3% de la población con ICC, y esta se asocia con una reducción de los niveles de hemoglobina. Esta última es considerada como un factor predictor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular (3).

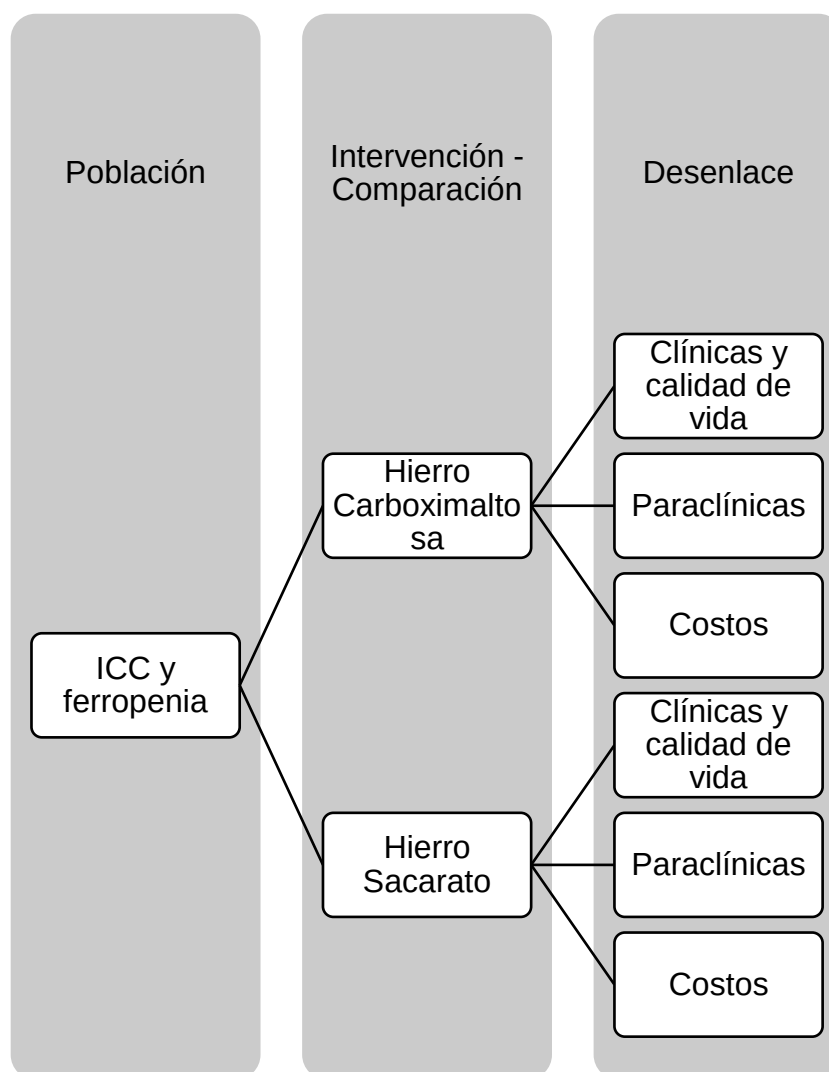
Los fenómenos fisiopatológicos de la anemia en ICC son multifactoriales, y su causa se estudia en menos de la mitad de los pacientes según los registros de seguimiento (9). Los estudios de ferrocínica se realizan en solo un 20%, de los cuales en un 80% se identifica el déficit de hierro como etiología (10). Algunos estudios de prevalencia muestran que el déficit de hierro alcanza 50% en población ambulatoria y 70% en hospitalizados (11). Dentro de los factores etiológicos esta la hemodilución, procesos inflamatorios y el uso de medicamentos cardiovasculares como antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Adicionalmente, la ICC está asociada con un aumento en la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la Interleucina 6 (IL-6), responsables de la alteración de la eritropoyesis por diferentes mecanismos como: producción ineficiente de eritropoyetina en respuesta a la anemia, respuesta suprimida a la eritropoyetina de las células precursoras, disminución de la absorción intestinal de hierro, y secuestro de hierro en el sistema reticuloendotelial del macrófago (12).

Durante los últimos diez años se han realizado estudios para evaluación de efectividad de la terapia de hierro como objetivo terapéutico en pacientes con ICC con déficit de hierro y/o anemia. Se han planteado desenlaces variados con diferentes presentaciones farmacológicas, y esquemas de dosificación. Por ejemplo, en 2007 Toblli J, *et al.* presentaron el uso de hierro sacarato en un grupo de pacientes con anemia, falla cardíaca y falla renal con efectos favorables en criterios clínicos como calidad de vida y capacidad funcional (5). Estos resultados fueron replicados en estudios por Okonko *et al.* y Beck da Silva *et al.* (7,13). Por otro lado, Anker *et al.* y Ponikowski *et al.* mostraron beneficios sobre el placebo del hierro carboximaltosa (6,14). Sin embargo, no hay estudios comparativos cabeza a cabeza con el uso de hierro sacarato, terapia que ha venido siendo utilizada de manera estándar en Colombia, basado en estudios como el FERRIC HF, en los que el impacto de su utilización también tiene resultados clínicos favorables (7).

La evaluación del beneficio del tratamiento de terapia con hierro intravenoso (IV) en pacientes con ICC y deficiencia de hierro, con o sin anemia, es considerado un

objetivo importante dentro del proceso de optimización del manejo médico en este grupo de población. El déficit de hierro en estos pacientes es una comorbilidad frecuente, y es un determinante en el deterioro de la clase funcional y en su calidad de vida, que lleva a un aumento en el número de consultas ambulatorias y al servicio de urgencias, y a hospitalizaciones en sala general y cuidado intensivo. Por tal razón, y con los resultados de ensayos clínicos que han demostrado beneficio del uso de hierro IV en esta población, el proceso diagnóstico y terapéutico de la ferropenia ha tomado mayor importancia, teniendo en cuenta su relación de costo-efectividad y el impacto sobre años de calidad de vida ganados (15).

Ilustración 1. Planteamiento del problema



En la práctica clínica en Colombia, el hierro parenteral de mayor uso es el hierro sacarato, utilizado históricamente como única terapia para manejo de la ferropenia y la anemia en ICC y otras enfermedades crónicas, especialmente la insuficiencia renal. Sin embargo, en las guías europeas de ICC de 2.016, se recomienda la infusión endovenosa de hierro carboximaltosa en pacientes sintomáticos, con función sistólica reducida, y déficit de hierro (definido como ferritina sérica $<100\text{Ug/L}$ o entre $100\text{-}299\text{ ug/L}$ y saturación de transferrina $< 20\%$) (1). Los estudios que apoyan el uso de hierro carboximaltosa por encima del hierro sacarato, compararon contra placebo, y no entre moléculas. Por tal motivo, se generó el interrogante en el escenario colombiano en unidades de atención de insuficiencia cardiaca, sobre la necesidad en el cambio de la práctica y pauta terapéutica. Sin tener estudios comparativos entre hierro carboximaltosa y hierro sacarato, el análisis de la experiencia local con respecto a parámetros de efectividad, costos, impacto clínico y calidad de vida de los pacientes se ha vuelto una necesidad.

1.2. JUSTIFICACIÓN

La evidencia científica recopilada hasta el momento muestra la obligatoriedad del manejo con hierro parenteral en pacientes con ICC que cumplen la indicación de suplementación (1). Las Guías de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología de 2.016, son las primeras en adjudicar un nivel de recomendación (IIa con nivel de evidencia A) a la infusión endovenosa de hierro carboximaltosa (1).

En Colombia, la resolución 6408 de 2.016 modificó el Plan de Beneficios con cargo a la Unidad de pago por Cápitá (UPC), adicionando el hierro carboximaltosa (16). Desde entonces, las unidades de ICC se han visto enfrentadas a la decisión de administrar una molécula u otra. Esta no es una decisión trivial, puesto que, a pesar de perfiles de seguridad similares, el costo de una molécula (carboximaltosa) es 4 veces mayor que el de su alternativa (sacarato).

Es un imperativo ético racionalizar el recurso económico y la demanda de atención asistencial en una sociedad marcada por la inequidad y las dificultades sociales como la nuestra. Se planteó este protocolo para la evaluación independiente de costo efectividad, con el objetivo de brindar al médico clínico la evidencia necesaria para dar a los pacientes las mejores opciones terapéuticas que trasciendan los intereses económicos de la industria farmacéutica.

Se planteó una comparación económica entre ambas presentaciones, para un análisis fármaco económico del tratamiento de la deficiencia de hierro con hierro carboximaltosa (Ferrinjet®), o hierro sacarato (Venofer®) con el objetivo de estimar el costo global del tratamiento de la anemia ferropénica desde la perspectiva del pagador, teniendo en consideración el costo de adquisición y el de administración.

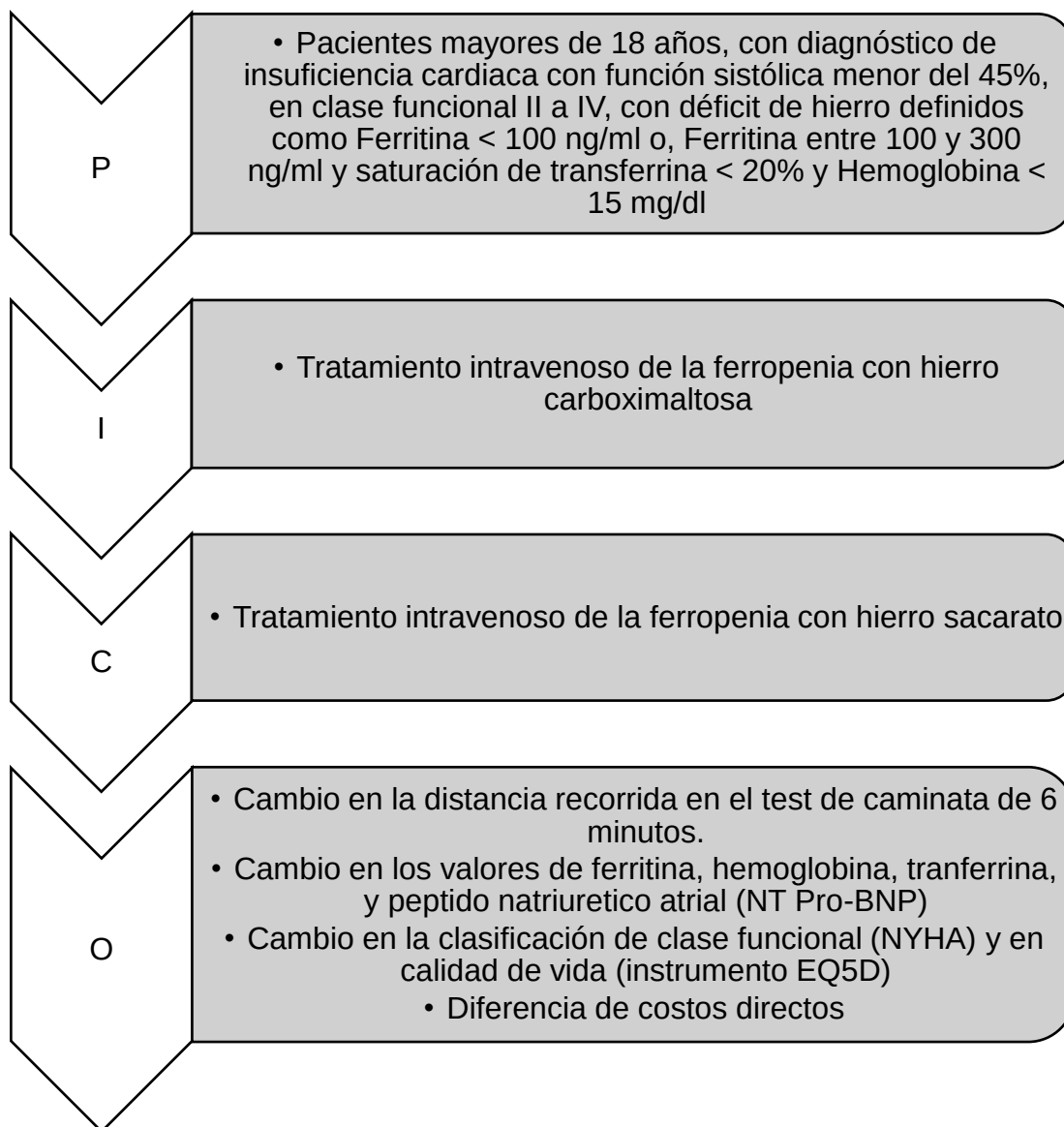
El estudio tuvo viabilidad técnica y económica, debido a que ambos medicamentos tienen registro INVIMA, tienen disponibilidad de distribución y dispensación sin restricción con esta indicación terapéutica, están autorizados por los protocolos institucionales y por guías nacionales e internacionales, tienen perfiles de seguridad similares y están autorizados por el comité de farmacia institucional.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la costo-efectividad del uso del hierro carboximaltosa comparado con hierro sacarato para el tratamiento de la ferropenia en pacientes con insuficiencia cardiaca en Colombia?

Se empleó la estrategia “PICO” para la construcción de la pregunta de investigación como se puede observar en la siguiente ilustración:

Ilustración 2. Estrategia PICO para preguntas de investigación



2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANEMIA, DEFICIENCIA DE HIERRO Y FALLA CARDIACA

La falla o insuficiencia cardiaca se define como un síndrome clínico que resulta de un desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno a los tejidos celulares, ocasionado por una alteración estructural o funcional del corazón. Una definición más completa, sugiere que es una alteración funcional en la cual el corazón enfermo reduce el gasto cardiaco con aumento secundario de las presiones de llenado, acompañado de una sobre actividad del sistema neuro humoral que producen un deterioro progresivo de la función cardiaca (9).

Antes de los 70 años, la frecuencia de aparición de la enfermedad es mayor en hombres frente a mujeres debido a un factor estrogénico protector. A medida que incrementa la edad se observa una tendencia a la igualdad entre sexos. La prevalencia de la falla cardiaca se sitúa actualmente entre el 2 y el 3% de la población. Este valor aumenta de manera significativa en el grupo de pacientes de 75 años o más, en quienes la prevalencia alcanza valores de 10 al 20%, aunque puede cambiar a valores de 4 al 70% dependiendo de las comorbilidades asociadas (10). Por esta razón, se puede decir que es una epidemia creciente junto con la edad de la población.

La falla cardiaca se ha convertido en un problema de salud pública, esto debido a la transición epidemiológica por la que el mundo hoy cursa, en donde se ve un aumento significativo de la población geriátrica, la ampliación progresiva de la esperanza de vida, y el aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles. Debido a esto, el manejo no sólo debe estar enfocado a la condición de base, sino también a la prevención, rehabilitación y comorbilidades que estos pacientes pueden presentar (11).

La anemia es un trastorno que se presenta en cerca de un tercio de los pacientes con falla cardíaca, y aunque no es clara la causa de esta asociación, existen varias teorías que pueden explicarla (11). La primera teoría radica en la fuerte asociación entre enfermedad renal y falla cardíaca, que explicaría un déficit en la producción de factores estimulantes de la eritropoyesis por parte del riñón. El segundo posible mecanismo incluye la hemodilución asociada a la sobrecarga de volumen en los pacientes con falla cardíaca descompensada. Otra teoría la relaciona con las pérdidas crónicas por sangrado gastrointestinal oculto asociado al uso de medicamentos antitrombóticos y de ácido acetil salicílico. Por último, varias teorías implicadas en el origen de la anemia del paciente con falla cardíaca incluyen respuesta inflamatoria crónica y al síndrome de mala absorción ocasionando anemia carencial (11).

La anemia es una comorbilidad de vital importancia a tener en cuenta en el abordaje terapéutico del paciente con falla cardíaca, puesto que se considera un factor de riesgo independiente para deterioro progresivo de la función ventricular con pobre respuesta al manejo médico, mayor número de hospitalizaciones por descompensación y mayor mortalidad. Además, está involucrada en el deterioro en la clase funcional y en la calidad de vida (11,12).

La explicación de estos eventos ha sido ampliamente descrita. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la deficiencia de hierro, y no la anemia, deteriora la capacidad aeróbica, disminuye la resistencia a la actividad física y disminuye la eficiencia del trabajo muscular. Los efectos no solo son a nivel osteomuscular; se ha encontrado además deterioro cognoscitivo y alteración emocional en estos pacientes (10,18,19).

El hierro ejerce su función como cofactor en múltiples reacciones bioquímicas en donde debe unirse a diferentes proteínas. Es así como al tener unión a la hemoglobina y mioglobina, contribuye al transporte y almacenamiento de oxígeno. Al unirse a la propil- hidroxilasa tiene respuesta fisiológica a la hipoxia. Con los citocromos y deshidrogenasas contribuye al transporte de electrolitos, producción de

energía, y a la detoxificación. Con la unión a catalasas y peroxidasas tiene actividad antioxidante. Con la mieloperoxidasa tiene función prooxidante benéfica. Finalmente, con su afinidad con la ribonucleótido-reductasa contribuye a la síntesis de ADN (14,17).

La prevalencia del déficit de hierro en falla cardiaca se ha descrito en diferentes estudios. Nanas en el 2006 realizó un estudio en 37 pacientes con falla cardiaca avanzada y anemia (valores de hemoglobina en hombres menores a 12 g /dl y mujeres menores a 11 g/dl), en donde midió ausencia de depósitos de hierro en aspirados de medula ósea descubriendo que el 73% de su población tenía ferropenia (10). Klip en 2.013 con 1506 sujetos con insuficiencia cardiaca con FEVI reducida o preservada, encontró que el 50% de la población tenía ferropenia, 61% en pacientes anémicos y 46% en no anémicos (18). Otros estudios hablan de prevalencias de ferropenia entre el 37 y el 61% (3,19).

La presencia de depleción de hierro en pacientes con falla cardiaca tiene un posible vínculo con la anemia y el pronóstico adverso de estos pacientes (20). La alteración de la distribución de oxígeno y el consecuente deterioro en la curva de disociación, lleva a una disfunción mitocondrial que se traduce en la disminución de producción de energía (21–23). Adicionalmente, la miopatía esquelética y respiratoria no solo constituye una característica fisiopatológica importante de la ICC y la EPOC, sino que también contribuye al aumento de la sintomatología debilitante y predice peores resultados en estos pacientes. La evidencia acumulada sugiere que la homeostasis sistémica de hierro no alterada contribuye significativamente al funcionamiento eficaz de los músculos esqueléticos (24).

Los pacientes afectados por ICC presentan un deterioro significativo de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). El papel del hierro en el metabolismo energético podría ser el vínculo. En una cohorte internacional de 1278 pacientes con falla cardiaca congestiva, se encontró que 741 tenían déficit de hierro, de los cuales 449 eran anémicos. Al evaluar el impacto del déficit de hierro en la CVRS medida con el cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure* (MLHFQ) y la

interacción que pudiera tener con la anemia, se observó que las puntuaciones globales no ajustadas de MLHFQ, fueron peores en pacientes con ferropenia y anemia. La influencia combinada del déficit de hierro y la anemia se exploró con diferentes modelos de regresión multivariable, lo que demostró que el déficit de hierro, y no la anemia, se asociaba con el deterioro de la CVRS (25).

El diagnóstico de la deficiencia de hierro en paciente con falla cardiaca requiere el cumplimiento de varios parámetros. Generalmente la concentración de ferritina proporciona una visión general de las reservas de hierro en el cuerpo. Sin embargo, es claro que la ferritina constituye un reactante de fase aguda aumentando su concentración en estados inflamatorios crónicos como el que está presente en los pacientes con falla cardiaca, por lo que incluso pueden encontrarse valores elevados. Es por este motivo que se utilizan datos combinados, teniendo en cuenta el valor de hierro en suero y el porcentaje de saturación de transferrina para realizar el diagnóstico (12). Los criterios diagnósticos para deficiencia de hierro en pacientes con falla cardiaca son (26):

- Ferritina sérica <100 mg / L (deficiencia de hierro absoluta)
- Ferritina sérica entre 100-299 mg / L, y saturación de transferrina $\leq$ 20% (deficiencia de hierro funcional).

Es importante diferenciar estos dos tipos de deficiencias pues el abordaje terapéutico es distinto. Se habla de deficiencia absoluta cuando las reservas de hierro presentes son insuficientes para la demanda metabólica, y generalmente es consecuencia de una baja ingesta o pérdida crónica de sangre (14). En la deficiencia funcional de hierro, hay una alteración para el transporte del hierro desde los depósitos hacia los tejidos, como ocurre en la inflamación crónica y los síndromes de mala absorción, ambos presentes en los pacientes con falla cardiaca. Esto explica la mejoría rápida del paciente posterior a la administración de hierro de manera parenteral pues esta vía de administración evita la absorción intestinal y en consecuencia, el secuestro del hierro (14).

2.2. MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA ANEMIA Y FERROPENIA EN FALLA CARDIACA

Hasta ahora, varias estrategias de manejo han sido puestas en marcha para el tratamiento de la anemia en falla cardiaca, entre ellas: transfusión de hemo derivados, administración de estimulantes de la eritropoyesis y terapias de remplazo de hierro cada una con resultados muy diferentes.

En relación con la transfusión de hemoderivados, hasta el momento no hay datos conclusivos en relación a los beneficios de la transfusión restrictiva (solo para paciente con hemoglobina menor a 10 g/dl) frente a la transfusión liberal. Sin embargo, se han establecido con claridad los riesgos de las transfusiones: descompensación de falla cardiaca, fiebre e injuria pulmonar aguda asociada (10, 25).

El uso de estimulantes de la eritropoyesis tampoco ha gozado de buenos resultados. Varios estudios han reportado que su uso no disminuye el número de hospitalizaciones, ni tampoco describen mejoría de la calidad de vida o tolerancia al ejercicio. Por el contrario, sí se ha reportado una elevación estadísticamente no significativa de los valores de tensión arterial en los pacientes que han recibido esta terapia como evento adverso. Otros eventos reportados incluyen eventos cerebrovasculares y trombosis venosa (2). El estudio STAMINA – HeFT fue un ensayo multicéntrico controlado doble ciego aleatorizado, en donde administraban darbepoyetina (análogo sintético de la eritropoyetina considerado un estimulador de la eritropoyesis) contra placebo en pacientes con falla cardiaca y anemia. Este estudio evidenció un aumento progresivo en el valor de la hemoglobina, sin mejoría en la tolerancia al ejercicio, la clase funcional o la calidad de vida (28).

El uso de hierro parenteral es una terapia prometedora. Actualmente existen dos moléculas con dicha presentación: El hierro carboximaltosa y el hierro sacarato. Los estudios que sustentan el uso de hierro carboximaltosa son FAIR HF (6) y CONFIRM-HF (14). Como resultados primarios reportan disminución de eventos

cardiovasculares con un descenso del 27,6% frente a un 50% en los pacientes que no recibieron esta terapia. Otros puntos “blanco” favorecidos por el uso de la terapia con hierro carboximaltosa parenteral incluyen: el aumento en la tolerancia al ejercicio, disminución del tiempo entre hospitalizaciones, no deterioro de la función renal y mejoría de la calidad de vida.

En cuanto al hierro sacarato, el estudio FERRIC-HF demostró que la administración de 200 mg de hierro sacarato se asocia con un aumento en la distancia recorrida en la caminata de seis minutos, mejoría en el puntaje global de la prueba para evaluación de la calidad de vida EQ5D VAS y mejoría en la clase funcional (7). Por otro lado, Toblli planteó como objetivo de tratamiento evaluar las modificaciones en el nivel de NT Pro-BNP y la PCR en un grupo de pacientes con anemia, falla cardíaca y falla renal luego de la administración de hierro IV sin eritropoyetina en comparación contra placebo. Se administró durante 5 semanas al grupo de casos 200 mg semanales de hierro sacarato evaluando los parámetros clínicos con el cuestionario de calidad de vida de Minnesota (MLHFQ) y la prueba de caminata de seis minutos (6MWT). Este grupo mostró mejoría del perfil de ferrocínética y de la depuración de creatinina además de descenso en el valor del NT Pro-BNP. En relación a los niveles de proteína C reactiva también se observó un descenso en su valor (5).

En cuanto a la administración de hierro parenteral versus oral, en el año 2013 se publicó el estudio *IRON-HF*, que fue un estudio multicéntrico, controlado, doble ciego, aleatorizado diseñado para evaluar los beneficios de la terapia con hierro sacarato IV vs hierro ferroso oral en pacientes con insuficiencia cardíaca y anemia. El desenlace valorado fue el consumo de oxígeno en la prueba de espiroergonómica a los tres meses de seguimiento. Los resultados arrojaron un incremento de 3.5 ml/kg/min en el volumen de oxígeno espiratorio pico (VO₂) en el grupo de hierro IV, no encontrando mejoría en el grupo de tratamiento con hierro oral. Tanto en hierro IV como en hierro oral aumentaron los niveles de hemoglobina y transferrina (13).

La suplementación con hierro parenteral puede considerarse como un enfoque terapéutico en estos pacientes para mejorar el pronóstico (19), ya que hasta el momento no se han evaluado o reportado eventos adversos con ninguna de las dos moléculas (11). Sin embargo, la terapia de suplencia de hierro no hace parte del eje central en el manejo de las guías de falla cardiaca en las unidades especializadas del país. No hay para Latinoamérica estudios al respecto y en muchos centros de manejo de falla cardiaca incluso no se dispone de la molécula innovadora (hierro carboximaltosa) utilizando hierro sacarato, que no cuenta con un nivel de evidencia comparable. Esto se debe a los tipos de estudio que respaldan la utilidad de cada molécula, teniendo menor riesgo de sesgo los que respaldan al hierro carboximaltosa.

2.3. CAMINATA DE SEIS MINUTOS Y ESCALA DE MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA (EQ5D) COMO DESENLACES DE INTERÉS

La prueba de caminata de seis minutos (6MWT) es un buen índice de función física y respuesta terapéutica en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y falla cardiaca. La prueba debe realizarse de acuerdo con los métodos estándar (29). La técnica para realizar la 6MWT se divide en siete pasos que se describen a continuación (29,30):

1. Pasillo plano y recto de 30 metros de largo
2. Puntos de respuesta marcados con un cono
3. El paciente debe usar ropa y zapatos cómodos
4. El paciente descansa en la silla durante al menos 10 minutos antes de la prueba (es decir, sin período de calentamiento)
5. Se debe monitorear la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno en pulso (SpO2) durante toda la prueba
6. Si el paciente usa oxígeno suplementario, registre la velocidad de flujo y el tipo de dispositivo

7. Haga que el paciente se ponga de pie y califique la disnea de referencia y la fatiga general usando la escala de Borg (31).

Tabla 1. Escala de Borg.

Calificación	Definición
0	Nada
1	Muy muy ligero
2	Muy ligero
3	Ligero
4	Moderado
5	Un poco pesado
6	Pesado
7	-
8	Muy pesado
9	-
10	Extremadamente pesado

Al finalizar la prueba, se requiere calcular la distancia recorrida (30). Durante una 6MWT, los sujetos sanos generalmente pueden caminar de 400 a 700 metros (32). Se han realizado estudios para comprender los cambios significativos en las distancias de caminata de seis minutos en varios estados de enfermedad. Si bien, existe cierta variabilidad en función de los métodos y la población de estudio, la evidencia disponible sugiere que una mejora de aproximadamente 30 metros en la distancia recorrida es la diferencia mínimamente importante. Mientras que la saturación de oxígeno de pulso y la frecuencia cardíaca se registran antes y después de la prueba. La interpretación de la prueba contempla la distancia total recorrida, la magnitud de la desaturación y el tiempo de recuperación de la frecuencia cardíaca. Estos valores se correlacionan con la clase funcional del paciente (30,32).

El EuroQol-5D (EQ5D) es una alternativa sencilla para la medición de la CVRS. El Grupo EuroQol se reunió desde 1.987 para desarrollar conjuntamente un instrumento estandarizado, no específico de enfermedad para describir y valorar la CVRS. El grupo ha invertido considerables esfuerzos en los aspectos de desarrollo

y valoración de la medición del estado de salud, y está destinado para su uso en la evaluación económica (33).

El EQ-5D es una herramienta en donde la persona a quien se le aplica valora su estado de salud. El individuo es cuestionado en cinco aspectos denominados “dimensiones de salud” que son movilidad, cuidado personal, dolor, ansiedad/depresión y actividades que realiza. A estas dimensiones se les asigna un nivel de gravedad de tres niveles disponibles: Sin problemas, algunos problemas y problemas moderados/graves (33). A continuación, en una escala visual analógica (EVA) vertical que va desde 0 a 100, en donde 0 es el peor estado de salud que pueda imaginar y 100 el mejor, el individuo traza una línea entre un punto que se encuentra paralelo a la EVA hasta el valor que corresponda a su estado de salud el día de la evaluación (33).

Para calcular el valor de cualquier estado de salud, se requiere de los coeficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para el EQ5D por cada dimensión. Desafortunadamente, estos no se encuentran disponibles en Colombia, razón por la que la medición de la CVRS no es posible actualmente para estudiar la ICC de la población para analizar la eficacia y efectividad de las intervenciones en salud. Los coeficientes obtenidos en otras poblaciones no pueden ser extrapolados por fuera de ellas debido a que tienen en cuenta variables como el producto interno bruto (PIB).

2.4. EL POR QUÉ DE UNA EVALUACIÓN FÁRMACO-ECONOMICA EN EL TRATAMIENTO DE LA FERROPENIA EN FALLA CARDIACA

Los consumidores de tecnologías en salud como el gobierno, las EPS, las sociedades científicas y otros actores en la toma de decisiones deben evaluar el beneficio o la desventaja de invertir recursos en una enfermedad. Esta condición se denomina “el costo de oportunidad de la intervención”, por lo que es necesario tener una visión más amplia que la simple contención del costo a cualquier precio (34).

Según el IETS (instituto de evaluación de tecnologías de salud – Colombia), una evaluación económica en salud se convierte en un documento experto en el cual se realiza una comparación de beneficios (expresados en diferentes unidades) y costos de dos o más tecnologías en salud, en una población definida. Su objetivo principal es la de “proveer información para apoyar el proceso de toma de decisiones sobre el uso y financiación de dichas tecnologías por parte de los diferentes actores del sistema de salud (34)”.

Para una elaboración adecuada de una evaluación económica, se debe partir de un problema de decisión que se plantea a manera de pregunta de investigación con estrategia “PICO” en donde se consideran todas las alternativas que el prestador de salud considere (34). Dado que ningún estudio encontrado en la literatura a comparado el uso de estas dos moléculas en el tratamiento de la ferropenia, con o sin anemia, en pacientes con falla cardíaca crónica, es importante evaluar cuál es la mejor con un análisis costo efectividad, dado que existe un resultado de interés común con las dos moléculas con una efectividad no determinada y los costos son diferentes.

La conceptualización de “perspectiva” en las evaluaciones económicas corresponde a un factor determinante en el diseño del estudio, en el costeo y en las consecuencias y conclusiones que se pueden establecer al finalizar el estudio (34). Particularmente, dado que se tiene en cuenta la perspectiva del pagador (que es el sistema de salud colombiano), se deben incluir los recursos directos asociados al uso de cada una de las moléculas de hierro parenteral. No serán tenidos en cuenta asumidos por el paciente, como gastos de traslado o alimentación, cuotas moderadoras o copagos, ni los gastos de cuidadores adicionales.

Los costos incluidos en la evaluación económica deben ser identificados, medidos y valorados con una metodología justificada, socializados y discutidos con actores interesados y expertos temáticos (34). El cálculo del costo se realizará por el promedio de eventos generadores de costo. Teniendo en cuenta que el ejercicio de costeo de la tecnología comparador debe reflejar la práctica clínica habitual. La

consulta de información sobre costos de medicamentos se realizará por Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) y solicitud a aseguradora (Sanitas Internacional)

Los efectos de las alternativas a comparar se pueden medir en términos de cambios en la mortalidad, en la morbilidad y parámetros clínicos como unidades analíticas (nivel de hemoglobina, hierro, ferritina, saturación de transferrina, NT Pro-BNP, capacidad de ejercicio medida en caminata de 6 minutos, calidad de vida medida con escala EQ5D).

3. HIPÓTESIS

Se define un cambio clínicamente favorable en las variables de EQ5D, Caminata de 6 minutos, Ferritina, Saturación de Transferrina, Hemoglobina, y NT Pro-BNP como un cambio de al menos un 10% desde la línea de base.

Sea I el conjunto de cambios favorables clínicamente significativos en este estudio:

$$I = \{\text{EQ5D, Caminata de 6 min, Ferritina, Sat Transferrina, Hemoglobina, NT PROBNP}\}$$

Sea β_i el coeficiente de regresión asociado a la asignación de tratamiento de un modelo logístico contra la presencia de cambio clínicamente significativo en una variable i .

HIPÓTESIS NULA (H0)

Entonces, la hipótesis nula se definió como:

$$\beta_i = 0 \quad \forall i \in I$$

“El riesgo de observar un cambio favorable clínicamente significativo en la variable i en sujetos manejados con hierro carboximaltosa es igual al riesgo de los sujetos manejados con hierro sacarato”.

HIPÓTESIS ALTERNA (H1)

Entonces, la hipótesis alterna se definió como:

$$\beta_i \neq 0 \quad \forall i \in I$$

“El riesgo de observar un cambio favorable clínicamente significativo en la variable i en sujetos manejados con hierro carboximaltosa es diferente al riesgo de los sujetos manejados con hierro sacarato”.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar, desde la perspectiva del pagador en el sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad del hierro carboximaltosa comparado con el hierro sacarato para el tratamiento de pacientes con ferropenia e insuficiencia cardiaca crónica.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población que asiste a una unidad de falla cardiaca especializada de IV nivel.
2. Describir la utilización del hierro IV, dentro de una unidad de insuficiencia cardiaca de manera comparativa entre hierro sacarato y hierro carboximaltosa.
3. Analizar los cambios de la clase funcional NYHA, la distancia recorrida en caminata de 6 minutos, calidad de vida con la prueba EQ-5D, deficiencia de hierro (hemoglobina, ferritina, saturación de transferrina) y otros biomarcadores (NT Pro-BNP) posterior a la administración de hierro carboximaltosa o sacarato.
4. Evaluar si variables como la edad, el sexo, la dislipidemia, la EPOC, la DM y la HTA, son factores de confusión en la asociación entre el tratamiento de la ferropenia en falla cardiaca con hierro parenteral y los cambios clínicamente significativos en las variables de interés.
5. Comparar las diferencias en costos directos de la utilización de hierro carboximaltosa versus hierro sacarato.

5. METODOLOGÍA

5.1. ENFOQUE METODOLÓGICO

Investigación con enfoque metodológico cuantitativo en el cual, a partir de la recolección de datos obtenidos de las historias clínicas, su medición numérica, el análisis estadístico y control de potenciales fuentes de sesgo, se establecieron las diferencias entre los desenlaces obtenidos posterior al tratamiento con hierro parenteral, comparando cada molécula.

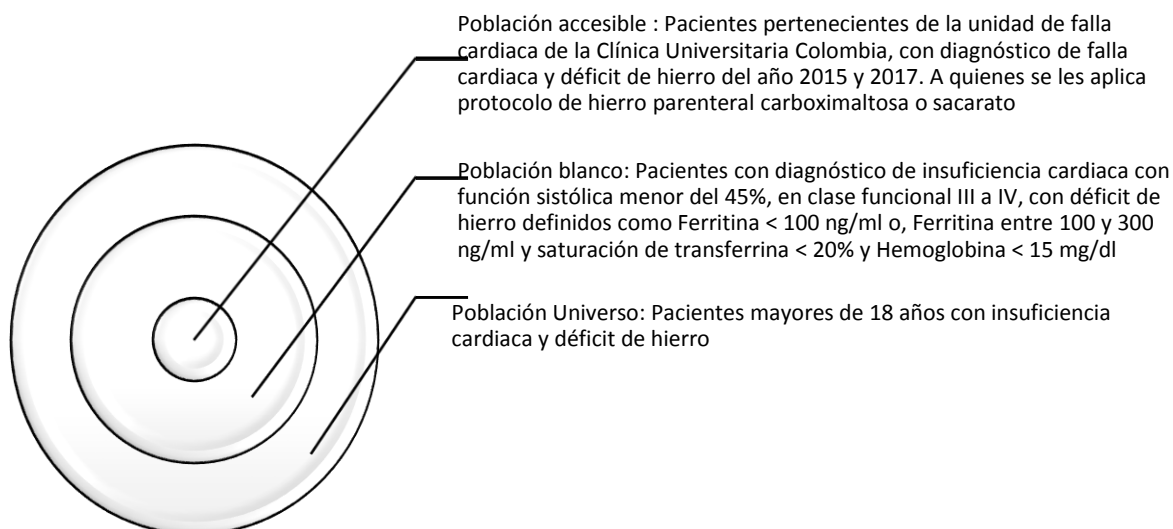
5.2. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte que incluyó un componente de análisis económico. Este estudio buscó determinar las características clínicas y de calidad de vida de los pacientes con falla cardíaca y ferropenia sometidos a tratamiento IV con alguna molécula de hierro y determinar cuál fue más costo efectivo.

5.3. POBLACIÓN

Pacientes pertenecientes a una unidad de falla cardíaca de la Clínica Universitaria Colombia, con diagnóstico de falla cardíaca y déficit de hierro desde el año 2.015 hasta el 2.017, a quienes se les aplica protocolo de hierro parenteral carboximaltosa o sacarato.

Ilustración 3. Población Universo, Blanco y Accesible del estudio



5.3.1 Diseño muestral

Asumiendo que el hierro carboximaltosa lleve al 80% de los pacientes por fuera de rangos de ferropenia, y que el hierro sacarato produzca un efecto equivalente en el 55%, se obtiene un tamaño del efecto según Cohen.

Transformación del arcoseno para tamaño del efecto:

$$2 \times \arcsen(\sqrt{p_1}) - 2 \times \arcsen(\sqrt{p_2})$$

Fórmula de Cohen para tamaño de muestra según magnitud del efecto

$$z_{1-\beta} = h\sqrt{N} - z_{1-\alpha/2}$$

Para un poder del 80% y una significancia del 5% se obtiene un tamaño muestral de alrededor de 106 pacientes. Contemplando un 10% de pérdidas, esto equivale a un total de 116 pacientes. La muestra del estudio está compuesta por todos los pacientes adultos, de ambos sexos, con diagnóstico de falla cardíaca y ferropenia que hayan recibido tratamiento con dosis óptima con hierro parenteral y con

seguimiento a seis meses por la unidad de falla cardiaca de la Clínica Universitaria Colombia entre mayo de 2.015 hasta mayo de 2017 dando un total de 119 sujetos.

5.4 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

5.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con falla cardiaca en clase funcional II, III o IV de acuerdo con la clasificación dada por la NYHA estables.
- Fracción de eyección menor o igual a 45%.
- Hemoglobina < 15 mg/dl.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Elevación del NT Pro-BNP mayor a 400 pg/ml.
- Déficit de hierro definido como:
 - Ferritina < 100 ng/ml o,
 - Ferritina entre 100 y 300 ng/ml y saturación de transferrina < 20%

5.4.2 Criterios de exclusión

- Transfusión de hemoderivados, administración de eritropoyetina o terapia con hierro sacarato en las últimas 6 semanas o requerimiento urgente de transfusión de hemoderivados.
- Terapias con hierro oral en el mes previo o multivitamínicos con una concentración de hierro mayor a 75 mg/día
- Limitación física y/o funcional que limite la aplicación de la 6MWT.
- Estado séptico activo
- HTA crónica no controlada
- Neoplasia
- Insuficiencia renal aguda o pacientes en terapia dialítica
- Insuficiencia hepática aguda (elevación de las transaminasas mayor a 3 veces el valor normal).
- Peso menor de 35 Kg

- Anemia de causa distinta a déficit de hierro.
- Cirugía mayor en los tres meses previos.
- Antecedente de alergia al hierro
- Mujeres embarazadas

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables a estudio incluyeron la caracterización por edad y sexo de los participantes, al igual que su función ventricular izquierda y tasa filtración glomerular. Los antecedentes clínicos como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipos 2 (DM), EPOC, e infarto agudo de miocardio fueron codificadas como presencia o ausencia. Variables clínicas como clase funcional NYHA, y evaluación de calidad de vida mediante el EQ 5D, y paraclínicas como valor de hemoglobina, ferritina, saturación de transferrina y péptido natriurético (NT- PROBNP), se midieron en dos momentos dado que el cambio porcentual clínicamente significativo (>10%) en cada una de estas variables, son los desenlaces de interés. El parámetro incluido en el modelo económico fue el costo directo calculado para cada paciente, teniendo en cuenta el manual tarifario de la aseguradora (Sanitas Internacional) y el SISMED, dado que no se cuenta con información adicional en el país.

Ilustración 4. Diagrama de variables.

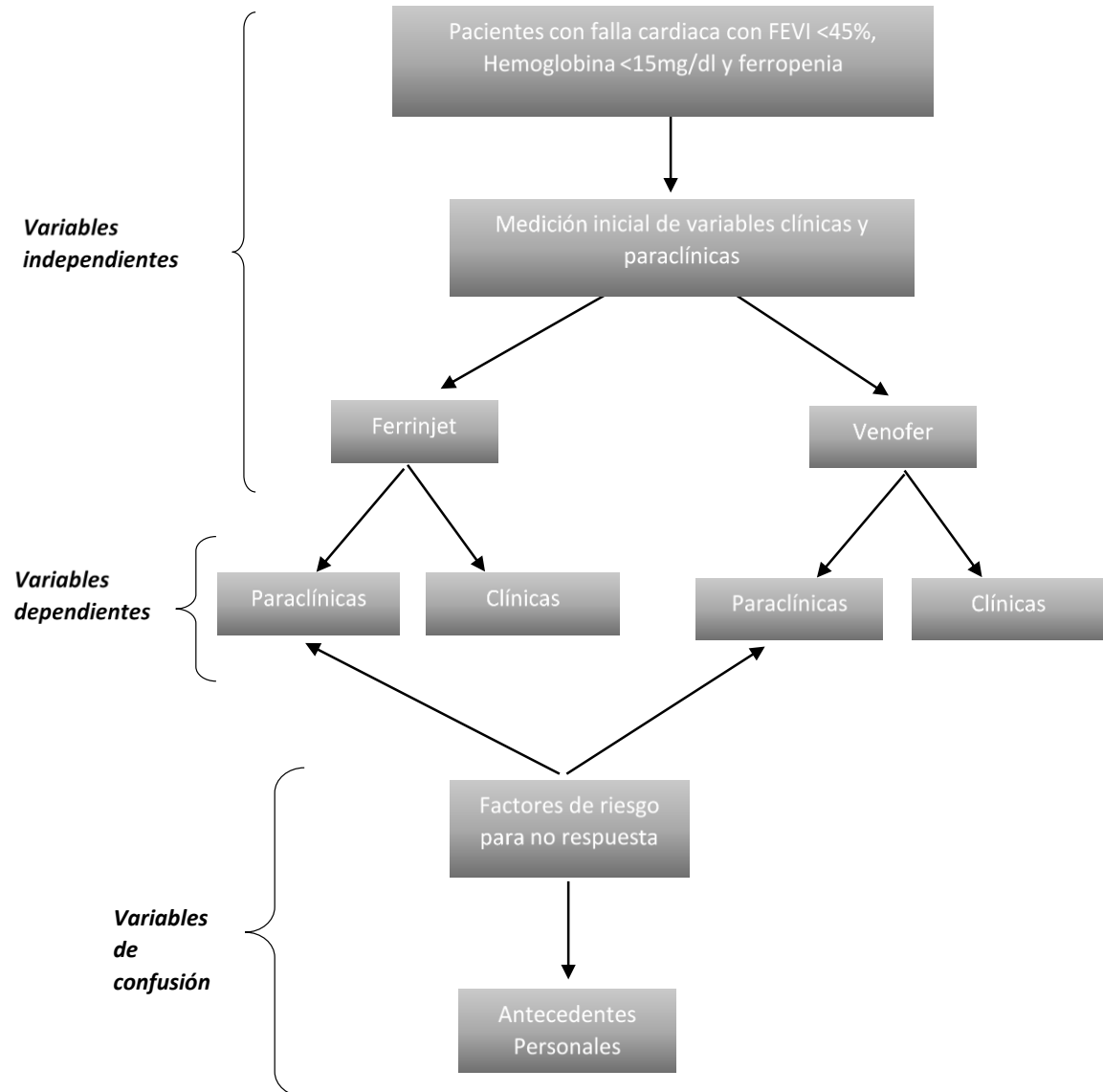


Tabla 2. Tabla de variables del estudio

Nombre	Definición	Naturaleza	Unidad de medida
ID	Identificador del sujeto	Cualitativa, Nominal	NA
Edad	Años cumplidos por historia clínica.	Cuantitativa, de razón	Edad en años
Sexo	Sexo biológico del sujeto	Cualitativa, Nominal	1. Hombre 2. Mujer
Clase funcional *	Designa 4 clases (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente.	Cualitativa, Ordinal	1. NYHA I 2. NYHA II 3. NYHA III 4. NYHA IV
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FeVi)	Fracción de eyección calculada por algún método imagenológico para este fin: ecocardiograma (transtorácico, trans-esofágico, estrés), ventriculograma, resonancia cardíaca o perfusión miocárdica.	Cuantitativa, de razón.	Porcentaje de fracción de eyección.
Hemoglobina *	Nivel de hemoglobina en muestra de sangre periférica en mg/dl.	Cuantitativa, de razón.	Dato numérico reportado en laboratorio en mg/dl.
Ferritina *	Nivel de ferritina en muestra de sangre periférica en ng/ml.	Cuantitativa, de razón.	Dato numérico reportado en laboratorio en ng/ml.
Saturación de transferrina *	Nivel de saturación de transferrina en muestra de sangre periférica	Cuantitativa, de razón.	Dato numérico reportado en laboratorio en porcentaje.
NT PROBNP *	Valor de NT Pro-BNP en muestra de sangre periférica ug/dl.	Cuantitativa, de razón.	Dato numérico reportado en laboratorio en ug/dl.

Nombre	Definición	Naturaleza	Unidad de medida
Distancia recorrida en la 6MWT *	Valor en metros reportado en la prueba de caminata de seis minutos, realizado en centro de referencia	Cuantitativa, de razón.	Valor en metros registrado en la prueba
SCORE EQ – 5D *	Valor porcentual numérico en cuestionario de calidad de vida EQ – 5D.	Cuantitativa, de intervalo	Dato porcentual numérico reportado en el cuestionario
Etiología Isquémica	Antecedente síndrome coronario agudo	Cualitativa, Nominal	0. No 1. Si
HTA	Antecedente de hipertensión arterial (HTA)	Cualitativa, Nominal	0. No 1. Si
Dislipidemia	Antecedente de dislipidemia	Cualitativa, Nominal	0. No 1. Si
DM	Antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa, Nominal	0. No 1. Si
Tasa de filtración glomerular	Cálculo por MDRD	Cuantitativa, de razón.	Cálculo de MDRD dato numérico en ml/h
EPOC	Antecedente de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Cualitativa, Nominal	0. No 1. Si
Muerte	Desenlace al finalizar el seguimiento	Cualitativa, Nominal	0. No 1. Si
Tratamiento Hierro	Molécula con la que se realizó la corrección de la ferropenia	Cualitativa, Nominal	1. Carboximaltosa 2. Sacarato
Costos	Costo total directo de la aplicación del tratamiento	Cuantitativa, de razón.	Costo en pesos colombianos total directo de la aplicación de tratamiento

*: Mediciones tomadas antes y después de realizar el tratamiento

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de Información

Las variables de este estudio se identificaron por medio de revisión de historias clínicas provenientes de la unidad de falla cardiaca de Clínica Universitaria Colombia, que son consideradas fuentes de datos secundarias. Los costos de los medicamentos se obtuvieron a partir de los precios aprobados por el SISMED y manual tarifario institucional, que también son consideradas fuentes de datos secundarias.

5.6.2 Instrumentos de recolección, organización y análisis de información

Las variables fueron tabuladas para extracción y análisis de datos en un instrumento creado por los investigadores en una hoja de cálculo de Microsoft Excel (Versión 2013, Microsoft Corporation, Washington, EE. UU.). Para el análisis estadístico se empleó un software libre (R versión 3.3.2 y RStudio versión 1.0.136, Free software foundation, Massachusetts, EE. UU.), y la creación de modelos causales fue asistida por el software libre en línea DAGitty (35).

Las referencias empleadas en la construcción del marco teórico de los diferentes artículos obtenidos de la búsqueda sistemática de la literatura se almacenaron y administraron por orden de código de asignación en un programa de gestión de referencias (Zotero Versión 4.029.17, center for history and new media, Virginia, EE. UU.).

5.6.3 Proceso de obtención de la información

El investigador principal revisó las historias clínicas de pacientes en seguimiento en la unidad de falla cardiaca que recibieron terapia parenteral con hierro. En una segunda fase, se realizó la construcción de la base de datos en donde se digitaron los datos con validación en el instrumento por enfermeras entrenadas de la unidad. Por último, el Investigador principal realizó una revisión de la base de datos validando la información y completando por otras fuentes las variables que no se pudieron extraer de la historia clínica (laboratorios clínicos, imagenológicos, etc.).

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Para garantizar una adecuada precisión y validez del estudio, se probó la calidad del dato mediante el control de los siguientes sesgos:

Tabla 3. Control de Sesgos

Sesgo	Descripción	Estrategia control
Selección	Diferencia entre participantes y no participantes	Se tuvo en cuenta toda la población que cumpla criterios de inclusión y de este grupo se excluyeron aquellos que tengan al menos un criterio de exclusión. Se cuidaron las fuentes de los datos.
Información	Observado	Se garantizó que la recolección de la información se hiciera de forma anónima y privada.
	Observador	Personal idóneo que debe recolectar, analizar y alimentar la base de datos. Se capacitó a los investigadores para la recolección de datos mediante del instrumento diseñado.
	Instrumento	Se creó una tabla de datos en Excel 365 para facilitar la recolección y verificar la calidad del dato y se estandarizó dicha recolección en el personal que intervino.
Confusión	Distorsión del efecto	Conocimiento por marco teórico (revisión sistemática de literatura) de posibles variables confusoras. Análisis multivariado y estratificado de dichas variables por DAGs. Para este caso en particular: sexo, edad y antecedentes personales (EPOC, HTA, DM, TFG, etiología isquémica).

5.7.1 Sesgos de información

Para garantizar una selección adecuada de la muestra se tendrá en cuenta toda la población que cumpla criterios de inclusión, entre aquellos que no tengan criterios de exclusión. Se cuidarán las fuentes de los datos. Se tendrán en cuenta los mismos criterios de inclusión tanto en los pacientes con tratamiento con hierro

carboximaltosa, como en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con hierro sacarato.

5.7.2 Sesgos del observador

Sujetos observados: se mantuvo el anonimato y la privacidad de los participantes para la recolección de datos.

Observador: se realizó una capacitación a los investigadores que abarcó temas desde el uso del instrumento para la recolección de datos y la aplicación de las escalas usadas para evaluar el desenlace hasta el análisis posterior que se realizó con dichos datos. La evaluación del desenlace se llevó a cabo por un investigador cegado con respecto al tratamiento que recibió el paciente. Por otra parte, en los casos donde no hubo claridad de los datos en la historia clínica, el investigador no asumió la conducta del médico tratante y exploró otras fuentes secundarias asociadas a la historia clínica.

Instrumento: se diseñó el formato de recolección de datos que incluyó todas las variables y explicaba adecuadamente la forma de recolectar cada una de ellas (hoja 1 con instructivo). En dicha tabla se registraron datos crudos. Se realizó su codificación y fueron ingresados a la base de datos. Posteriormente se realizó una segunda revisión de la base de datos con el fin de identificar posibles errores de tabulación.

5.7.3 Sesgos de confusión

Tras la revisión sistemática de la literatura se establecieron las variables que pueden tener un efecto confusor entre la exposición (tratamiento con hierro parenteral) y desenlace a través de una ruta causal. Estas variables son edad, sexo y antecedentes personales (EPOC, HTA, DM, TFG, Etiología isquémica), para las cuales se realizaron análisis de regresión logística para determinar su efecto.

5.8 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó un análisis univariado para cada variable explorada. Para las cualitativas se describieron sus frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas, previo análisis de normalidad, se describieron las medidas de tendencia central (media, mediana) con sus respectivas medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil). Esto se realizó por grupos de comparación.

Las distribuciones iniciales de las variables de interés en ambos grupos de tratamiento fueron comparadas. Para variables continuas se determinó normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk con valor p de corte de 0.1. Si las variables no tenían una distribución normal, se compararon sus medianas por medio de la U de Mann-Whitney (valor de corte de 0,1 debido a bajo poder). De ser normales, se utilizó la prueba t apropiada de acuerdo con la igualdad o no de sus varianzas.

Para las variables discretas se compararon sus frecuencias por medio de la prueba de Chi-cuadrado. Si alguno de los valores esperados de esta prueba era menor de 5, se optó por utilizar el test exacto de Fisher.

Existen una variedad de métodos para el análisis de datos longitudinales. Sin embargo, en este estudio se contó con solo dos puntos en el tiempo en los que se tomaron mediciones. Bajo la expectativa que las distribuciones de las variables continuas no sean normales, no es aplicable la utilización de métodos comúnmente utilizados en estos estudios como los análisis de varianza.

Los análisis de tiempo hasta evento (supervivencia) también estarían limitados debido a que sólo se cuenta con dos puntos. Debido a esto se optó por dicotomizar la mejoría clínicamente significativa como un cambio en la dirección favorable de al menos un 10%, y utilizar modelos de regresión logística para cada desenlace.

Aunque los modelos de regresión log-binomial podrían utilizarse para obtener riesgos relativos, la implementación de este modelo no es tan frecuente en los

paquetes estadísticos, y en aquellos en los que existe tiene problemas de convergencia (36).

Para variables discretas, como la clase funcional, NYHA, se consideró favorable la estabilidad o reducción del valor. Se construyeron modelos logísticos con los desenlaces de Hemoglobina, Ferritina, Saturación de Transferrina, Ferropenia, NT Pro-BNP, Caminata de 6 minutos, EQ5D.

Las covariables se seleccionaron de acuerdo al criterio de experto y a la existencia de asociación estadística al análisis bivariado usando el criterio de Hosmer y Lemeshow de inclusión de toda variable con un valor p en pruebas de asociación menor o igual a 0.25. No se utilizó ningún método automático de selección de modelos, y los modelos finales reportados corresponden al análisis de DAGs.

Se verificaron los supuestos de heteroscedasticidad y autocorrelación de los residuales. La bondad de ajuste se indagó por medio de la prueba de Hosmer y Lemeshow. Los coeficientes de regresión se reportaron como razones de disparidad y sus intervalos de confianza del 95%.

Para el análisis económico se calcularon los costos directos desde la perspectiva del pagador de la aplicación en sus diferentes protocolos para cada una de las moléculas estudiadas. Los valores fueron consultados del manual tarifario de la aseguradora (Sanitas Internacional) y comparados con lo que se reporta en el SISMED.

Tabla 4. Análisis Estadístico

Descripción	Plan de análisis	Estadísticos
Caracterización demográfica y clínica	Univariado	<u>Cualitativas</u> : frecuencias (n) y porcentajes (%)
		<u>Cuantitativas</u> : media (x), mediana, desviación estándar (s)
Descripción de tipo de tratamiento	Univariado	Frecuencias (n), porcentajes (%)
Identificación de factores de riesgo asociados	Bivariado	Chi ² de asociación, Fisher
Verificación de relaciones de interacción o confusión	Multivariado	Regresión logística binaria
Comparación de valores iniciales de ferropenia, anemia, calidad de vida, NT Pro-BNP, clase funcional, caminata 6 min., entre tratamientos.	Bivariado	Chi ² de asociación, Fisher
Comparación de desenlaces de ferropenia, anemia, calidad de vida, NT Pro-BNP, clase funcional, caminata 6 min., contra tratamientos.	Bivariado	OR
Modelo explicativo para variables de desenlace	Multivariado	Regresión logística binaria

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que en este trabajo de investigación se emplearon técnicas de investigación documental retrospectiva en donde no se realizaron intervenciones o modificaciones intencionadas de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes y, de acuerdo con la Resolución 8430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia se establece que este proyecto es una investigación sin riesgo (37).

Se atendió a la Ley Estatutaria 1581 de 2012 por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales en la cual se hace referencia a la confidencialidad y manejo apropiado de información perteneciente a bases de datos por parte de cualquier institución (pública o privada).

Todos los investigadores están prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo, siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y en ningún caso se podrán identificar pacientes o instituciones particulares. Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los investigadores del estudio que deba declararse.

Por último, atendiendo a las disposiciones reglamentarias de la Universidad y de la Fundación universitaria Sanitas, este proyecto se sometió a comité de ética siendo aprobado en julio de 2016.

7. RESULTADOS

Tabla 5. Caracterización sociodemográfica y clínica de ICC y ferropenia por grupo de tratamiento.

	Carboximaltosa	Sacarato	Valor p
Edad	67 (13)	67,5 (17,75)	0,908
TFG	54 (25)	65 (23,5)	0,018
Hemoglobina (g/dL)	11,54 (1,38)	11,29 (1,28)	0,323
FEVI	35 (10)	35 (12,75)	0,837
Ferritina (ng/mL)	100 (56)	103 (63)	0,374
Sexo (Femenino)	32 (46,4%)	24 (48,0)	0,86 ¹
NT Pro-BNP (ug/dL)	1780 (2016)	1495 (1132)	0,974
Distancia caminata de 6 minutos (m)	312 (75)	305,5 (80,75)	0,41
Escala EQ5D	60 (20)	70 (10)	0,121
Comorbilidades			
Etiología Isquémica de la FC	29 (42,0)	17 (34,0)	0,375 ¹
Hipertensión Arterial	32 (46,4)	25 (50,0)	0,696 ¹
Diabetes Mellitus tipo 2	40 (58,0)	34 (68,0)	0,265 ¹
Dislipidemia	22 (31,9)	23 (46,0)	0,117 ¹
EPOC	21 (30,4)	14 (28,0)	0,774 ¹
Clase Funcional NYHA			
II	28 (40,6)	14 (28,0)	0,063 ²
III	40 (58,0)	31 (62,0)	
IV	1 (1,40)	5 (10,0)	

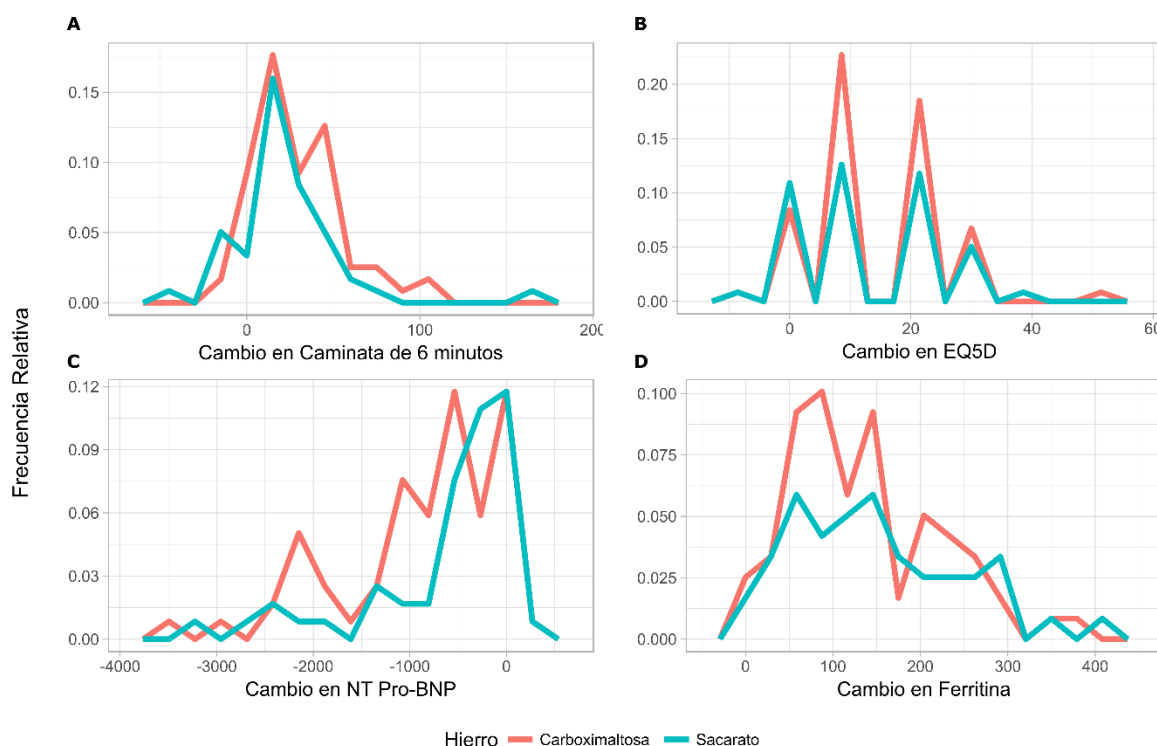
Valores p corresponden a Tests de 1 Chi-Cuadrado o Tests 2 Exactos de Fisher. Variables continuas todas analizadas con U de Mann-Whitney.

Desde mayo de 2015 hasta mayo de 2017, ciento diecinueve (119) pacientes con ICC y ferropenia fueron tratados en la unidad de falla cardiaca de la Clínica Universitaria Colombia. De estos pacientes, sesenta y nueve (69) recibieron tratamiento parenteral con hierro carboximaltosa y cincuenta (50) recibieron tratamiento con hierro sacarato. La mediana de edad fue de 67 años (RI $\pm$ 13) para el grupo de carboximaltosa y 67,5 (RI $\pm$ 17,75) para el grupo de sacarato. En cuanto a distribución por sexo femenino, en el grupo de carboximaltosa el 46,3%, mientras que en el grupo de sacarato era el 48%. Como antecedentes personales los más

frecuentes son la HTA (46,4% para el grupo de hierro carboximaltosa y 50% para hierro sacarato) y DM (58% para hierro carboximaltosa y 68% para hierro sacarato).

La condición clínica inicial, fue similar en ambos grupos, evidenciada en variables clínicas como la clase funcional NYHA, en donde el mayor porcentaje de pacientes están en clase III (58% para el grupo de hierro carboximaltosa, y 62% para el grupo de hierro sacarato) y en la variable EQ5D, en donde la cohorte puntuó su percepción de calidad de vida de manera similar, con una mediana de 60 en el grupo de carboximaltosa y 70 en el grupo de sacarato. Se creó una variable para describir la resolución o no de la ferropenia al final del periodo de seguimiento. Las variables paraclínicas (Hemoglobina, FEVI, Ferritina, NT Pro-BNP, y Distancia de caminata de 6 minutos) también se comportaron de manera similar en ambos grupos. Se realizó una comparación por grupos de tratamiento medianas para las variables cuantitativas y comparación de proporciones en la cualitativas, evidenciando que existen diferencias significativas para la variable TFG ($p = 0,018$).

Ilustración 5. Distribución de cambios absolutos en variables de interés



A manera de análisis exploratorio, se calcularon las diferencias absolutas entre la medición inicial y final de las variables distancia caminada en 6 minutos, el EQ5D, NT Pro-BNP y ferritina. En la ilustración 5, se observan las distribuciones de estos cambios en cada grupo de pacientes. Las distribuciones de cambio en las variables son virtualmente idénticas.

Tabla 6. Análisis bivariado desenlaces paraclínicos

Variables	Mejoría en Hemoglobina			Mejoría en Ferritina			Saturación de Transferrina			NT Pro-BNP			Caminata de 6 minutos		
	No (88) (%)	Sí (31) (%)	Val or p	No (6) (%)	Sí (113) (%)	Val or p	No (21) (%)	Sí (98) (%)	Val or p	No (28) (%)	Sí (91) (%)	Val or p	No (75) (%)	Sí (44) (%)	Val or p
Hierro (Carboxi-maltosa)	56,8	61,3	0,664 ¹	33,3	42,5	0,999 ²	42,9	41,8	0,931 ¹	53,6	38,5	0,157 ¹	46,7	34,1	0,180 ¹
Edad	67 (13,5)	67 (12,5)	0,952 ³	58 (10,25)	67 (13)	0,042³	65 (20)	67 (13)	0,412 ³	70,5 (10)	65 (14,5)	0,051³	67 (15)	66,5 (15)	0,523 ³
Sexo (Femenino)	51,1	35,5	0,133 ¹	16,7	48,7	0,212 ²	28,6	51	0,061 ¹	57,1	44	0,222 ¹	44	52,3	0,383 ¹
Etiología Isquémica (Si)	39,8	35,5	0,673 ¹	50	38,1	0,675 ²	33,3	39,8	0,581 ¹	21,4	44	0,032¹	36	43,2	0,437 ¹
HTA (Si)	44,3	58,1	0,188 ¹	16,7	49,6	0,209 ²	42,9	82,4	0,610 ¹	35,7	51,6	0,140 ¹	45,3	52,3	0,464 ¹
Dislipidemia (Si)	37,5	38,7	0,905 ¹	66,7	36,3	0,198 ²	33,3	38,8	0,641 ¹	46,4	35,2	0,282 ¹	30,7	50	0,036¹
DM (Si)	59,1	71	0,241 ¹	66,7	61,9	0,999 ²	71,4	60,2	0,336 ¹	67,9	60,4	0,479 ¹	54,7	75	0,027¹
TFG (ml/ min/ 1,73m2)	59 (26,5)	64 (33,5)	0,274 ³	58 (10,25)	67 (13)	0,284 ³	61 (33)	60 (30,75)	0,462 ³	68 (32,75)	58 (26)	0,056³	60 (27,5)	60,5 (33,5)	0,512 ³
EPOC	33	19,4	0,153 ¹	16,7	30,1	0,999 ²	33,3	28,6	0,664 ¹	32,1	28,6	0,717 ¹	22,7	40,9	0,035¹

1 Chi-Cuadrado; 2 Test exacto de Fisher; 3 U de Mann-Whitney

Se realizó un análisis bivariado contra potenciales variables de confusión, con el objetivo de identificar variables que pudiesen afectar los estimadores. Para los desenlaces de mejoría clínicamente significativa en valores de hemoglobina y saturación de transferrina no se encontraron diferencias en las distribuciones de las potenciales variables de confusión derivadas de estudios paraclínicos (Tabla 6). La distribución de la edad entre sujetos que presentaron mejoría en valores de ferritina fue distinta ($p = 0,042$), con una diferencia absoluta de medianas de 9 años. Los sujetos con reducciones clínicamente significativas en niveles de NT Pro-BNP mostraron diferencias de los sujetos que no las presentaron en edad ($p = 0,051$), frecuencia de etiología isquémica ($p = 0,032$), y tasa de filtración glomerular ($p = 0,056$). Con respecto a los resultados de la distancia caminada en 6 minutos, se

encontraron diferencias estadísticamente significativas para antecedente de dislipidemia ($p = 0,036$), DM ($p = 0,027$), y EPOC ($p = 0,035$).

Tabla 7. Análisis bivariado desenlaces clínicos

N=119	Clase Funcional NYHA			EQ5D			Ferropenia		
Variables	No (43)	Sí (76)	Valor p	No (25)	Sí (94)	Valor p	No (29)	Sí (90)	Valor p
Hierro (Carboximaltosa)	34,9%	46,1%	0,236 ¹	56,0%	38,3%	0,111 ¹	44,8%	41,1%	0,724 ¹
Edad	65 (12)	67,5 (14,75)	0,331 ³	65 (14)	67 (13)	0,840 ³	67 (17)	67 (12,75)	0,523 ³
Sexo (Femenino)	39,5%	51,3%	0,216 ¹	48,0%	46,8%	0,916 ¹	41,4%	48,9%	0,481 ¹
Etiología Isquémica (Sí)	51,2%	31,6%	0,035 ¹	36,0%	39,4%	0,759 ¹	37,9%	38,9%	0,927 ¹
HTA (Sí)	37,2%	53,9%	0,079 ¹	56,0%	45,7%	0,362 ¹	27,6%	54,4%	0,012 ¹
Dislipidemia (Sí)	39,5%	36,8%	0,771 ¹	44,0%	36,2%	0,473 ¹	41,4%	36,7%	0,649 ¹
DM (Sí)	72,1%	56,6%	0,094 ¹	72,0%	59,6%	0,473 ¹	75,9%	57,8%	0,081 ¹
TFG (ml/ min/ 1,73m ²)	65 (29,5)	57,5 (37,5)	0,189 ³	67 (32)	59 (29)	0,268 ³	63 (19)	59 (35)	0,990 ³
EPOC	32,6%	27,6%	0,571 ¹	28,0%	29,8%	0,862 ¹	27,6%	30,0%	0,804 ¹

¹ Chi-Cuadrado; ² Test exacto de Fisher; ³ U de Mann-Whitney

El mismo análisis bivariado se realizó para las variables de desenlace clínico (Tabla 7). No se encontraron diferencias en las distribuciones de las posibles variables de confusión para desenlace en EQ5D. La etiología isquémica de la falla cardiaca fue más frecuente en los sujetos con empeoramiento de su clase funcional NYHA durante el periodo de seguimiento ($p = 0,035$). También fue más frecuente el antecedente de HTA en sujetos con resolución de la ferropenia ($p = 0,012$).

Tabla 8. Razones de disparidad crudas.

Variable Dependiente	Hierro OR (IC95%) No ajustado
Hemoglobina	0,835 (0,35-1,92)
Ferritina*	1,423 (0,25-11,9)
NT Pro-BNP*	0,723 (0,02-28,6)
Saturación de Transferrina*	0,956 (0,37-2,57)
Caminata de 6 minutos	0,596 (0,27-1,28)
EQ5D	0,492 (0,20-1,21)
Clase Funcional NYHA	1,582 (0,73-3,50)
Ferropenia*	0,859 (0,37-2,04)

*Variables con modelo multivariado

Se calcularon razones de disparidad (OR) crudas para la asignación a hierro parenteral, sin encontrar algún valor significativo.

Tabla 9. Modelos de regresión logística para mejorías clínicamente significativas en variables de interés

Variable Dependiente	Covariables (OR IC95%)				
	Hierro	HTA	EPOC	DM	Edad
Ferritina	1,916 (0,30-12,5)	6,191 (0,65-58,9)	4,908 (0,36-66,4)	0,725 (0,11-4,56)	1,067 (0,99-1,144)
NT Pro-BNP	0,503 (0,21-1,22)	2,112 (0,85-5,25)	0,721 (0,27-1,90)	0,761 (0,30-1,93)	0,967 (0,93-1,00)
Saturación de Transferrina	1,005 (0,38-2,65)	1,298 (0,50-3,40)	0,913 (0,32-2,61)	0,613 (0,22-1,73)	1,015 (0,98-1,05)
Ferropenia	0,848 (0,35-2,06)	3,404 (1,330-8,711)	1,195 (0,44-3,26)	0,401 (0,15-1,07)	0,990 (0,956-1,025)

Basado en DAGs, se ajustaron modelos multivariados sólo para aquellos desenlaces en los que se consideró necesario el ajuste (Ferritina, Saturación de Transferrina, NT Pro-BNP, y Ferropenia). En ninguno de los análisis se identificó un OR significativo asociado a la asignación de hierro parenteral.

Tabla 10. Costos directos perspectiva pagador

Presentación	Carboximaltosa		Sacarato	
	mg	Precio	mg	Precio
Unidad de comparación	100	\$ 178.580	100	\$ 23.519
Ampolla	500	\$ 892.900	500	\$ 47.038
Dosis efectiva total	1000	\$ 1.785.800	1000	\$ 235.190
Insumos	Unidades	Precio	Unidades	Precio
Solución salina 0.9%	1	\$ 2.375	5	\$ 11.875
Equipo macro goteo	1	\$ 2.272	5	\$ 11.360
Jeringa 10 ml	1	\$ 733	5	\$ 3.665
Consulta mensual	1	\$ 224.850	2	\$ 449.700
Costo Total	\$	2.016.030	\$	711.790

Con respecto a los costos directos desde la perspectiva del pagador, se observa que el costo de la unidad de comparación (100 mg) del hierro carboximaltosa cuesta 6,6 veces más que la de hierro sacarato. Sin embargo, al comparar el costo total de la aplicación, insumos y dosis efectiva, el tratamiento parenteral con hierro carboximaltosa tiene un costo de 1,8 veces más que el hierro sacarato, que corresponde en valores monetarios a una diferencia de 1.304.240 COP.

8. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio observacional en comparar los desenlaces de pacientes con falla cardíaca y ferropenia asignados a terapia parenteral con hierro carboximaltosa versus hierro sacarato. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los desenlaces, fuesen clínicos o paraclínicos. Aunque no se encontraron diferencias entre grupos, se comprobó la efectividad de cada compuesto previamente observada por ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, el análisis de costos directos desde la perspectiva del pagador sin el componente social mostró una clara diferencia entre compuestos, siendo más económico el hierro sacarato. A pesar de las debilidades inherentes al diseño del estudio, el control de sesgos y la consideración de modelos causales dan validez interna a los resultados. El diseño y la perspectiva del análisis económico restringen la aplicabilidad de los resultados a instituciones prestadoras de salud.

Los estudios realizados hasta la fecha, incluyendo los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de estas moléculas, compararon los desenlaces contra placebo y no entre moléculas. En el escenario colombiano, se generó el interrogante en unidades de atención de insuficiencia cardíaca, sobre la necesidad en el cambio de la práctica y pauta terapéutica. Como no se tienen estudios comparativos entre hierro carboximaltosa y hierro sacarato, el análisis de la experiencia local con respecto a parámetros de efectividad, costos, impacto clínico y calidad de vida de los pacientes motivo la realización de este estudio.

Este estudio exploró desenlaces paraclínicos (hemoglobina, ferritina, saturación de transferrina, NT Pro-BNP, prueba de caminata de 6 minutos), y clínicos (EQ5D, clase funcional NYHA, Resolución de Ferropenia). El conjunto de desenlaces contemplados responde a los diseños previamente utilizados en los estudios que mostraron la efectividad de cada molécula.

Hemoglobina y Anemia

En individuos sanos, la reducción isovolémica aguda en la concentración de hemoglobina, induce una variedad de cambios compensatorios que incluyen aumentos en la frecuencia cardíaca, volumen sistólico e índice cardíaco junto con extracción mejorada de oxígeno en el tejido (38). El efecto neto es que el suministro de oxígeno puede mantenerse en reposo a una concentración baja de hemoglobina si se mantiene el volumen intravascular. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el suministro de oxígeno puede verse afectado debido a la reducción del gasto cardíaco, y por lo tanto, los síntomas pueden surgir a niveles de hemoglobina más altos en pacientes con anemia e insuficiencia cardíaca (38). La incidencia de anemia parece aumentar con el empeoramiento de la clase funcional (del 9% para la clase NYHA I; 79% para la clase IV en un informe) (39). Teniendo en cuenta que la anemia es un hallazgo frecuente en adultos con insuficiencia cardíaca, población objeto de este estudio, no se encontró un aumento clínicamente significativo en los valores de hemoglobina en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Ferropenia

La deficiencia de hierro puede ser más común en pacientes con insuficiencia cardíaca de lo que sugieren los estudios de hierro solo, debido a que el nivel de ferritina puede no correlacionarse con bajos depósitos de hierro. Una ferritina sérica menor a 100 ng / ml o una saturación de transferrina (TSAT) menor a 20% es muy indicativa de deficiencia de hierro en pacientes con comorbilidades como la insuficiencia cardíaca. Este marcador bioquímico es imperfecto, y no muestra una correspondencia directa con el patrón de oro que es la medición directa de la concentración de hierro en aspirado de médula ósea.

En una serie de casos del año 2.018, 42 individuos con insuficiencia cardíaca (FEVI 38%, edad media 68 años, 76% varones) fueron estudiados. De estos, 17 sujetos (40%) no tenían hierro en la médula ósea (40). Otro estudio del año 2.006, en el que 37 pacientes con ICC avanzada (FEVI media 22%, clase media 3,7 de la NYHA) y anemia fueron evaluados, encontró que no hubo hierro de médula ósea (es decir,

deficiencia de hierro) en 27 sujetos (73%). Los niveles séricos de ferritina, sin embargo, se redujeron en solo dos de los pacientes con deficiencia de hierro, lo que indica que los niveles elevados de ferritina sérica no excluyen de manera confiable la deficiencia de hierro en esta población (41). Estos estudios refuerzan la importancia de evaluar la deficiencia de hierro en individuos con insuficiencia cardíaca y anemia. Sin embargo, no se sabe si estos resultados reflejan la prevalencia de la deficiencia de hierro en poblaciones con insuficiencia cardíaca menos severa. Aunque este estudio utilizó este marcador imperfecto, los mismos criterios se han utilizado en ensayos clínicos previos, y son el criterio clínicamente aceptado (1).

Aunque la evidencia disponible sugiere que el hierro (IV) proporciona beneficios sintomáticos en pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca, dicha terapia requiere más estudios debido a que no se conocen el mecanismo de beneficio, la población diana óptima y los efectos a largo plazo de dicho tratamiento. Tres ensayos aleatorizados, uno grande (42) y dos pequeños (43,44), y varios estudios observacionales (4,45,46), han proporcionado evidencia del beneficio sintomático del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con hierro IV con o sin un agente estimulante de la eritropoyesis (47,48).

También es de interés que el beneficio clínico del hierro IV no se correlacionó con los cambios en los niveles de hemoglobina de los pacientes, lo que sugiere que los mecanismos alternativos condujeron a las mejoras observadas (49). Estos resultados son consistentes con los cambios observados en este estudio, aunque no se encontraran diferencias entre moléculas.

El aumento de las citoquinas circulantes y la inflamación puede contribuir a la anemia que se observa en la insuficiencia cardíaca crónica. Esta visión es respaldada por el hallazgo de niveles elevados de citoquinas circulantes, como el TNF- α y la IL-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca, y niveles elevados de reactantes de fase aguda como PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG) y ferritina sérica (50). Esta última, respalda el hallazgo en este estudio,

potencialmente contradictorio, de que pacientes con antecedente de HTA mostraron una mayor probabilidad de resolución de la ferropenia en esta cohorte.

NT Pro-BNP

El NT Pro-BNP es un biomarcador de seguimiento de respuesta a tratamiento para pacientes con falla cardiaca. En este estudio, ambos grupos se encontraban recibiendo tratamiento médico óptimo definido de acuerdo con la evidencia (1). Todas las posibles variaciones en los manejos de la falla cardiaca podrían constituir variables de confusión, pero la convergencia de los efectos de dichos manejos generales en la respuesta observada en NT Pro-BNP, y la exclusión de pacientes con respuestas subóptimas, permite controlarlas.

Las distribuciones de cambios en los niveles de NT Pro-BNP son muy similares entre los grupos, mostrando medianas y asimetrías comparables. Ambos grupos mostraron reducciones absolutas significativas, sin diferencias claras entre ambos. En efecto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en análisis bivariado o multivariado para un cambio clínicamente significativo.

EQ5D y Caminata de 6 minutos

A la inspección visual, las distribuciones de cambio absoluto en los valores de distancia caminada en 6 minutos (Figura 5A) y EQ5D (Figura 5B) son virtualmente idénticas entre grupos. El análisis de los diagramas de causalidad correspondientes permitió descartar variables como confusoras o de intermediación, por lo que ambos desenlaces se evaluaron sólo por medio de análisis bivariado. Este análisis no arrojó diferencias significativas entre los grupos.

Aunque la riqueza metodológica del EQ5D permitiría un análisis más riguroso, la sección del EQ5D utilizada en estudio es la EVA de percepción global de salud, implementando el cuestionario de dimensiones como facilitador de la escala. No se utilizaron coeficientes que permitan hacer evaluaciones diferenciales por dimensiones debido a que no se cuenta con valores de referencia para nuestra población.

La caminata de 6 minutos, uno de los desenlaces críticos en los ensayos clínicos del hierro carboximaltosa y en los estudios observacionales del hierro sacarato. Su importancia se resalta en los estudios correspondientes, y no se encontraron diferencias significativas entre moléculas en esta cohorte.

Costos

Aunque los costos asociados al manejo con hierro carboximaltosa son marcadamente superiores, no se observó ninguna mejoría clínicamente significativa en ninguno de los desenlaces evaluados. Sin embargo, al realizar este estudio desde la perspectiva del pagador, sin tener en cuenta aspectos sociales, sólo se incluyeron en el análisis los costos directos. No se tuvieron en cuenta los costos asociados a traslados, días de trabajo perdidos, albergue u hotelería, o alimentación, entre otros.

Es un imperativo ético racionalizar el recurso económico y la demanda de atención asistencial en una sociedad marcada por la inequidad y las dificultades sociales como la nuestra. Al no existir diferencias entre tratamientos para los desenlaces más importantes, no es justificable asumir un costo adicional. Esto podría no ser aplicable en otros escenarios. A diferencia de las unidades de falla cardiaca, las unidades renales en Colombia continúan haciendo uso exclusivo del hierro sacarato. Esto quizás se deba a que la asistencia de los pacientes está garantizada, eliminando cualquier preocupación con respecto a la adherencia a los esquemas.

Debilidades del estudio

Debido al diseño del estudio, existe una susceptibilidad a sesgos de selección e información. Por un lado, la selección de los pacientes a partir de un centro de referencia podría haber escogido sujetos con estratos socioeconómicos mayores y facilidad para los traslados. Aunque el sistema de salud colombiano propende por la eliminación de las disparidades en salud, el efecto del estrato socioeconómico de los sujetos no ha sido eliminado. Esta variable no estaba disponible en los registros de historia clínica usados en este estudio.

La totalidad de la muestra en este estudio proviene de residentes en la ciudad de Bogotá, cuyas condiciones geográficas podrían afectar la validez externa de los resultados. Las tensiones de oxígeno, menores a grandes altitudes, podrían inducir cambios en la sintomatología de la falla cardiaca que afectarían los resultados del EQ5D. Adicionalmente, no existen valores normativos para los parámetros obtenidos en la caminata de 6 minutos para sujetos que viven en altitudes como la de Bogotá.

Uno de los criterios de inclusión fue el de completar el esquema en su totalidad. Este criterio pudo introducir un sesgo de selección debido a que es posible que la no adherencia fuese diferencial entre los dos tratamientos.

Adicional a los sesgos de selección, los estudios de cohorte son susceptibles a sesgos de información debidos a la no implementación del cegamiento. Aunque ninguno de los actores en este estudio fue deliberadamente cegado, las valoraciones del EQ5D y la caminata de 6 minutos fueron realizadas por profesionales que no conocieron el manejo de cada paciente. Esto permitió reducir el riesgo de sesgo en estos desenlaces.

Estudios posteriores

Resultados de estudios en otras patologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad hepática, en las que se realiza un manejo similar de la ferropenia contemplan los costos indirectos y muestran diferencias entre compuestos. Sería importante incorporar estos costos al análisis de costos directos ya contemplado en este estudio.

Estudios posteriores podrían considerar extender el tiempo de seguimiento hasta 24 meses para evaluar la necesidad de dosis adicionales con alguna de las dos moléculas. Se podría considerar la incorporación de pruebas de ergoespirometría en lugar de la caminata de 6 minutos, que podría aportar información más específica con respecto a la clase funcional y a la patología cardiopulmonar de los pacientes.

Se identificó también un vacío en la literatura con respecto a los coeficientes de valoración de la escala EQ5D, que permitirían calcular años de calidad de vida ganados, y a valores normativos para la caminata de 6 minutos en altitudes como la de la ciudad de Bogotá.

9. CONCLUSIONES

Las moléculas de hierro parenteral evaluadas en este estudio mostraron la misma efectividad para los desenlaces críticos medidos. No se reportó ningún evento adverso en esta cohorte, consistente con resultados previos. La rigurosidad de los criterios inclusión para este estudio limita la aplicabilidad de los resultados a escenarios en los que el control clínico sea menos estricto.

La ausencia de una diferencia en la efectividad no justifica la considerable diferencia en los costos directos que fueron de hasta 1,8 veces más para el hierro carboximaltosa que para el hierro sacarato.

Los resultados de este estudio podrían ser tenidos en cuenta en el desarrollo de guías nacionales para el manejo de la falla cardiaca, en el contexto de los recursos limitados disponibles en nuestro sistema de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-2200m.
2. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *American Journal of Hematology*. 2014;89(1):88–96.
3. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: Prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):599–606.
4. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1225–7.
5. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(17):1657–65.
6. 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. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–48.
7. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):103–12.

8. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from COMET. *European Heart Journal*. 2006;27(12):1440–6.
9. Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(6):14056–74.
10. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2485–9.
11. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575-582.e3.
12. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*. el 10 de marzo de 2005;352(10):1011–23.
13. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Clausell N. Iron therapy in patients with heart failure. A straight shot. *Int J Cardiol*. el 12 de octubre de 2013;168(5):5071–2.
14. 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. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657–68.
15. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 18, *European Journal of Heart Failure*. 2016.
16. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 006408 de 2016. 006408 de 2016 dic 26, 2016.

17. Beard J, Tobin B. Iron status and exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 Suppl):594S-7S.
18. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol.* el 20 de febrero de 2018;71(7):782–93.
19. 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.* el 1 de agosto de 2010;31(15):1872–80.
20. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol.* el 26 de julio de 2011;58(5):474–80.
21. Besarab A, Hörl WH, Silverberg D. Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome. *The Oncologist.* el 9 de enero de 2009;14(Supplement 1):22–33.
22. Cartier LJ, Ohira Y, Chen M, Cuddihee RW, Holloszy JO. Perturbation of mitochondrial composition in muscle by iron deficiency. Implications regarding regulation of mitochondrial assembly. *J Biol Chem.* el 15 de octubre de 1986;261(29):13827–32.
23. Oexle H, Gnaiger E, Weiss G. Iron-dependent changes in cellular energy metabolism: influence on citric acid cycle and oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta.* el 10 de noviembre de 1999;1413(3):99–107.
24. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):762–73.
25. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results

- from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* el 15 de junio de 2014;174(2):268–75.
26. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, et al. Consensus Document of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Internal Medicine on the diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure. *Rev Clin Esp.* febrero de 2017;217(1):35–45.
 27. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion.* mayo de 2008;48(5):988–1000.
 28. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation.* el 29 de enero de 2008;117(4):526–35.
 29. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* diciembre de 2014;44(6):1428–46.
 30. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care.* agosto de 2003;48(8):783–5.
 31. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377–81.
 32. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J.* enero de 2011;37(1):150–6.
 33. Kelkar AA, Spertus J, Pang P, Pierson RF, Cody RJ, Pina IL, et al. Utility of Patient-Reported Outcome Instruments in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* marzo de 2016;4(3):165–75.

34. Viscaya M, Mejía A, Castro H. Manual Metodológico para Evaluación de Tecnologías en Salud [Internet]. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluacio%CC%81n%20econo%CC%81mica%20web%2030%20sep.pdf>
35. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liśkiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol.* el 1 de diciembre de 2016;45(6):1887–94.
36. Williamson T, Eliasziw M, Fick GH. Log-binomial models: exploring failed convergence. *Emerging Themes in Epidemiology.* el 13 de diciembre de 2013;10(1):14.
37. Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 1993. 008430 de 1993 oct 4, 1993.
38. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA.* el 21 de enero de 1998;279(3):217–21.
39. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* junio de 2000;35(7):1737–44.
40. Grote Beverborg N, Klip IJT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail.* febrero de 2018;11(2):e004519.
41. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;48(12):2485–9.

42. 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. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–48.
43. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(17):1657–65.
44. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):103–12.
45. Comín-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail*. noviembre de 2009;15(9):727–35.
46. Pagourelias ED, Koumaras C, Kakafika AI, Tziomalos K, Zorou PG, Athyros VG, et al. Cardiorenal anemia syndrome: do erythropoietin and iron therapy have a place in the treatment of heart failure? *Angiology*. marzo de 2009;60(1):74–81.
47. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. el 3 de diciembre de 2013;159(11):746–57.
48. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. marzo de 2013;34(11):816–29.
49. Dec GW. Anemia and iron deficiency--new therapeutic targets in heart failure? *N Engl J Med*. el 17 de diciembre de 2009;361(25):2475–7.

50. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. marzo de 2013;34(11):827–34.

ANEXOS. GRÁFICOS ACÍCLICOS DIRIGIDOS (DAGs).

Los análisis multivariados fueron guiados a partir de la construcción de DAGs. Esto permitió la reducción de variables introducidas a los modelos, incrementando el poder estadístico de los análisis.

Gráfico Acíclico Dirigido 1. Para desenlace prueba caminata 6 minutos.

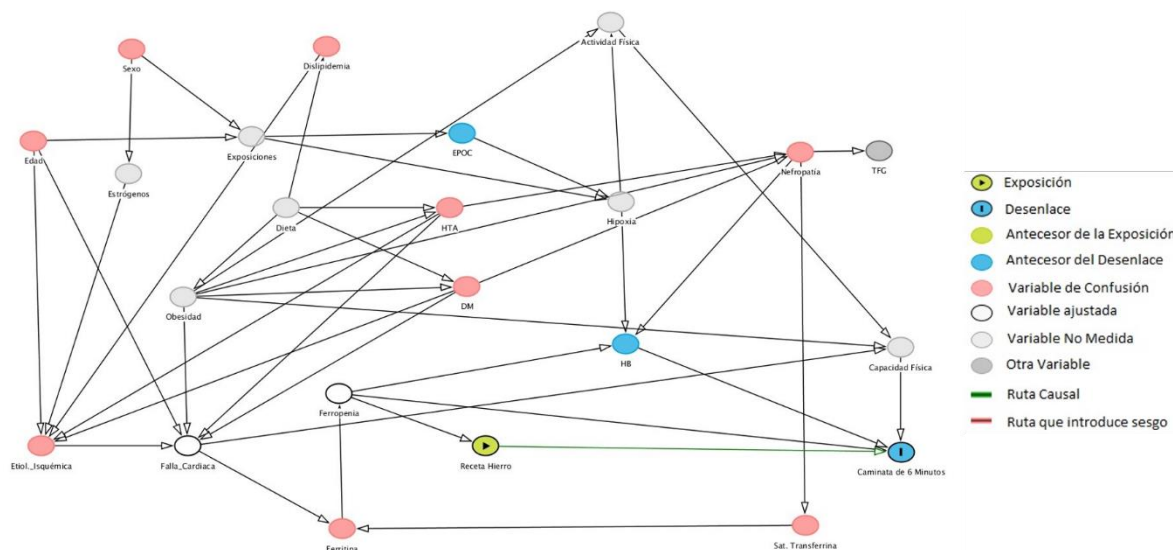


Gráfico Acíclico Dirigido 2. Para desenlace escala EQ5D

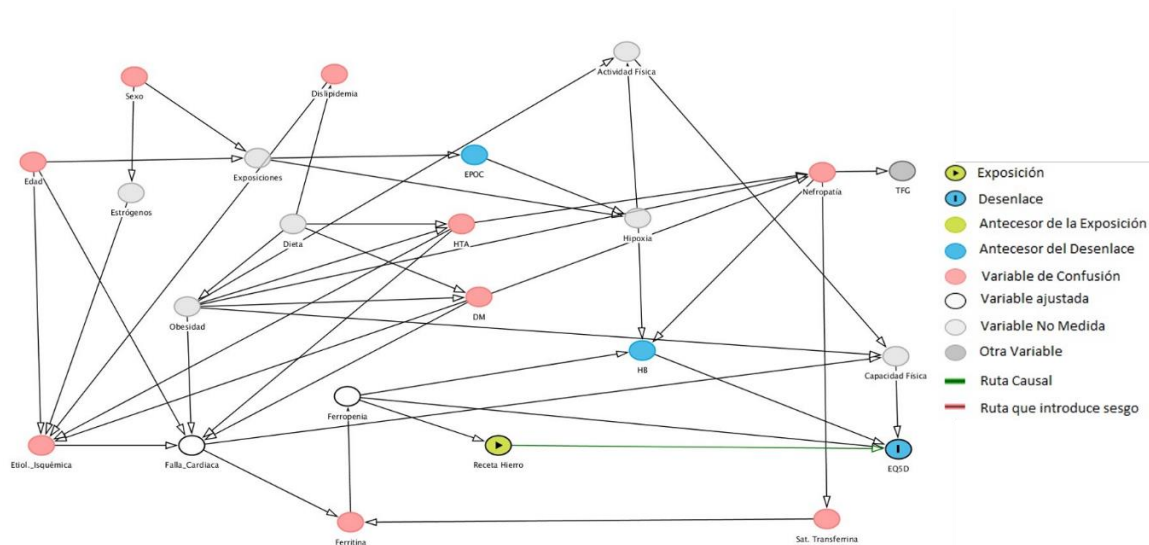


Gráfico Acíclico Dirigido 3. Para desenlace Clase Funcional NYHA

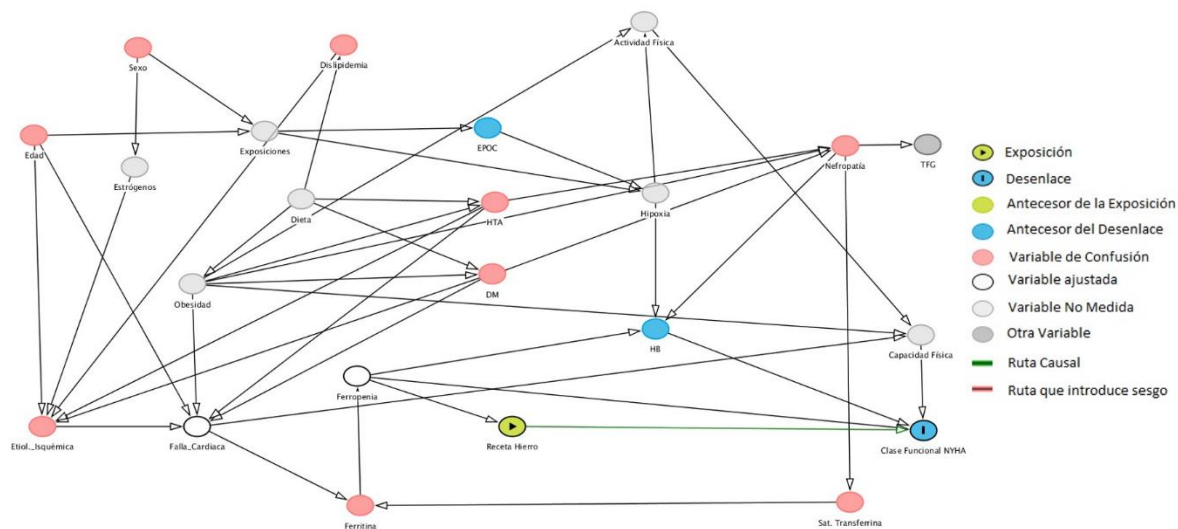


Gráfico Acíclico Dirigido 4. Para desenlace NT Pro-BNP

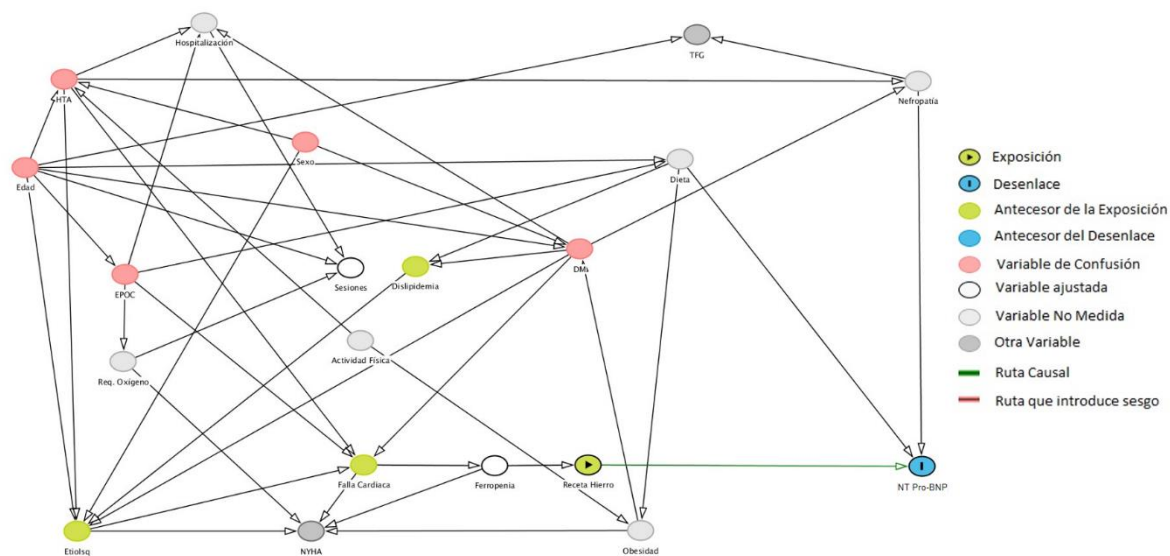


Gráfico Acíclico Dirigido 5. Para desenlace Ferritina

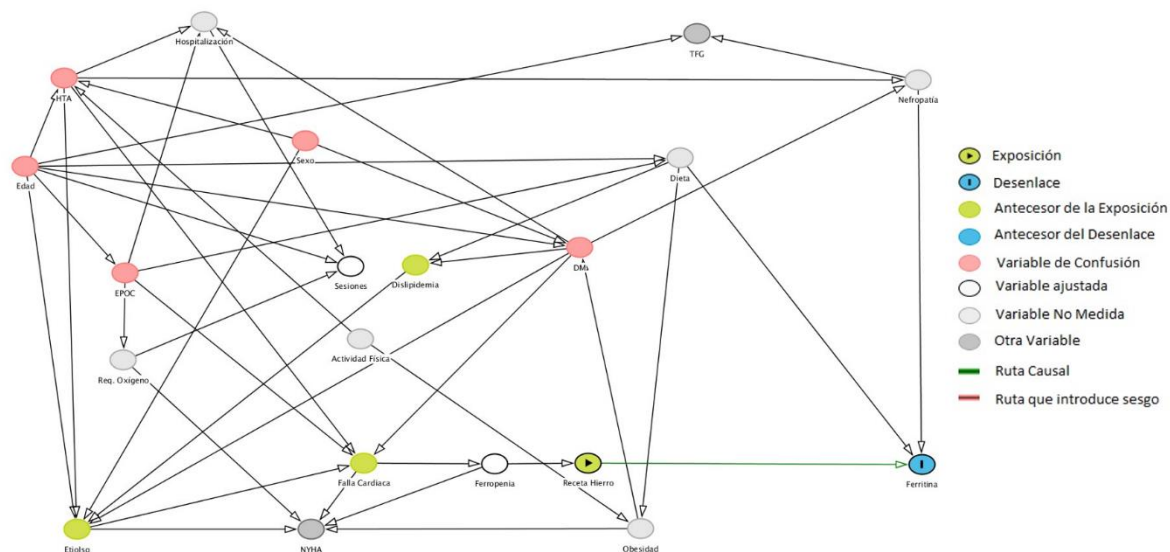
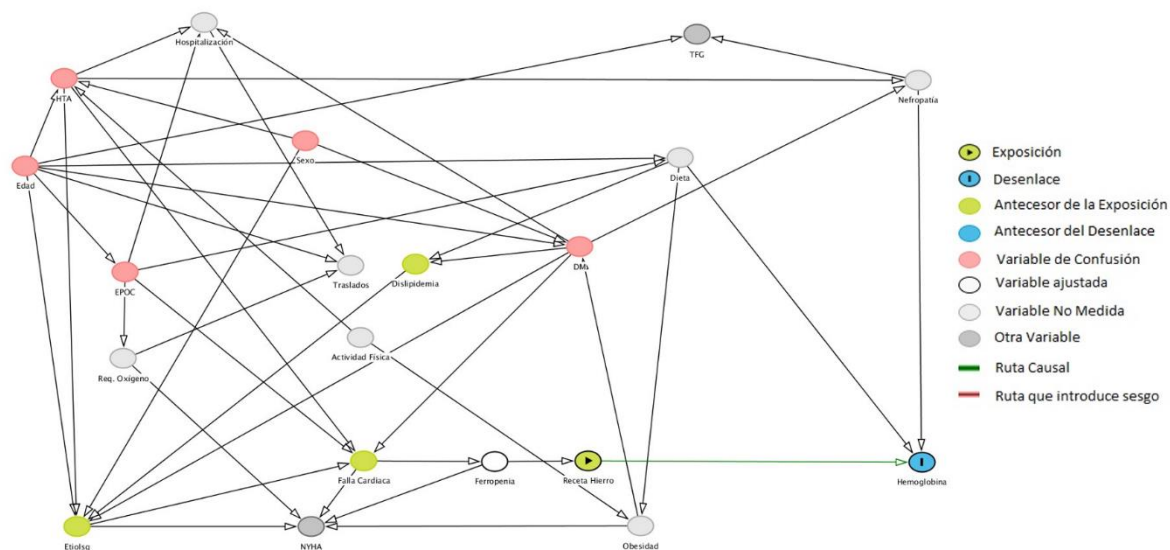


Gráfico Acíclico Dirigido 6. Para desenlace hemoglobina



CEIFUS 3012 – 16
Bogotá D.C. Julio 01 del 2016

Doctores:
CARLOS ANDRES ARIAS
Investigador Principal
Consultorios Clínica Universitaria Colombia
Calle 23 # 66-46 – Consultorio 1121

Ref.: Protocolo titulado "Costo Efectividad de la Terapia Endovenosa con hierro en pacientes con falla cardíaca y déficit de hierro Experiencia de la Unidad de Falla Cardíaca y trasplante cardíaco Clínica Universitaria Colombia"

Respetados Doctores:

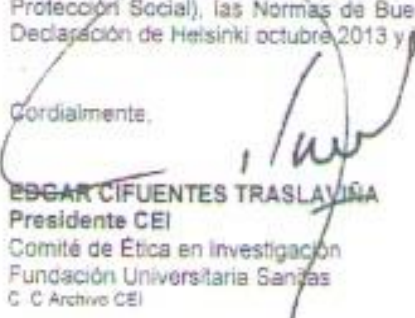
El día 01 de Julio del 2016, en la sesión No. 606, se reunió el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, según los principios institucionales establecidos y dado que el proyecto no compromete la seguridad, bienestar y respeta los derechos del sujeto de investigación, se aprueba por consenso el protocolo en referencia, permitiendo el desarrollo de la investigación propuesta que se realizará bajo su dirección en la Clínica Universitaria Sanitas, Ubicado en la Calle 23 No. 66-46 Consultorio 1121.

El Comité de Ética en investigación está conformado por siete (7) miembros, en la presente sesión se cumplió el Quórum con la asistencia de cuatro (4) miembros del comité.

Dr. Edgar Cifuentes Traslaviña – Presidente CEI
Dra. Alba Lucia Rincancio – Secretaria Ad. Hoc
Dra. Consuelo Naira – Miembro Deliberativo
Dr. Héctor Ricardo Jiménez – Miembro Deliberativo

El Comité de Ética de Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas declara que el desarrollo de sus actividades se rigen bajo la normatividad vigente en temas relacionados con investigación en salud, (Ley Colombiana Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social), las Normas de Buenas Prácticas de Investigación Clínica (Good Clinical Practice GCP), Declaración de Helsinki octubre 2013 y todo la normativa Internacional vigente.

Cordialmente,



EDGAR CIFUENTES TRASLAVIÑA
Presidente CEI
Comité de Ética en Investigación
Fundación Universitaria Sanitas
C.C Archivo CEI

FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD -CICS
Trabajo final de investigación

Investigadores: Carlos Andrés Arias Barrera; María Alejandra Palacios Ariza
Especialización: Maestría en Epidemiología en Convenio con el CES
Celular: 3153171179; 3124505802
Mail: carlosand.arias@urosario.edu.co; mariaa.palacios@urosario.edu.co

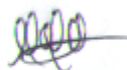
Título de investigación:

Evaluación de costo efectividad del uso del hierro carboximaltosa versus hierro sacarato para el tratamiento de la ferropenia en pacientes con insuficiencia cardiaca en Colombia

Firma Investigadores:



Carlos Andrés Arias



María Alejandra Palacios

Firma Asesor

Tutor Metodológico: Carlos Arturo Álvarez Moreno

Firma:



Fecha: 16/08/2018

Aprobación Sí ☒ No ☐