



**TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDIACA EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

CÓDIGO OIR: TFM.MMU.PZH.AMBS.230122.

Biblioteca
FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD MIGUEL
HERNÁNDEZ

Máster Universitario Oficial

en Medicina de Urgencias y Emergencias 2022-2023

Autor: Ana María Bernabé Sánchez

Tutor: Dr. Pedro Zapater Hernández

15 de junio 2023



**TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA CARDIACA EN EL SERVICIO DE
URGENCIAS**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

CÓDIGO OIR: TFM.MMU.PZH.AMBS.230122.

Biblioteca
FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD MIGUEL
HERNÁNDEZ

Máster Universitario Oficial
en Medicina de Urgencias y Emergencias 2022-2023

Autor: Ana María Bernabé Sánchez

Tutor: Dr. Pedro Zapater Hernández

15 de junio 2023

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Pedro Zapater, por enseñarme más detalles, en cuanto a los estudios de revisiones bibliográficas, ya que, gracias a sus correcciones he podido aprender más al respecto.



RESUMEN

Introducción: La prevalencia de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca hospitalizados es del 50%. Su diagnóstico, sigue los mismos criterios que en la población general con hemoglobina inferior a 13 en hombres y a 12 en mujeres, ferritina inferior a 41 mg/ml y transferrina inferior al 20%. La sintomatología clínica más frecuente en estos pacientes consiste en disnea y fatiga. Las alternativas de tratamiento son suplementos con hierro por vía oral, hierro intravenoso, nuevos fármacos como daplagliflozina o bien transfusión de glóbulos rojos.

Metodología: Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos (Pubmed, uptodate), de los artículos que estudian la eficacia y seguridad de los tratamientos con hierro de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se han seleccionado los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta el 9 de mayo de 2023.

Resultados: En total se han seleccionado 18 ensayos clínicos. El tratamiento con suplementos de hierro oral mejora el test de la marcha de 6 minutos, siendo los suplementos férricos mejor tolerados. Los tratamientos con hierro intravenoso disminuyen el número de hospitalizaciones, mejoran la calidad de vida y reducen la respuesta ventilatoria hipercápnic. Por otro lado, se ha descrito una mejoría en los niveles de hemoglobina mayor en pacientes tratados con hierro intravenoso que en los tratados con hierro oral.

Conclusiones: Los suplementos férricos, son mejor tolerados que los ferrosos. Estos suplementos poseen un buen perfil de tolerancia y seguridad aumentando la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca independientemente de la presencia de anemia.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of anemia in patients with heart failure is around 50% in hospitalized patients. Its diagnosis follows the same criteria as in the general population with hemoglobin below 13 in men and 12 in women, ferritin below 41 mg/ml and transferrin below 20%. Regarding the clinical symptoms in this type of patients, they usually present dyspnea and fatigue. Alternatives to treatment are oral iron supplements, intravenous iron, new drugs such as daplagliflozin, or red blood cell transfusion.

Methodology: A bibliographic search of the articles that study the efficacy and safety of iron treatments for anemia in patients with heart failure has been carried out in different databases such as Pubmed. Also, the search has been carried out in evidence summaries, specifically in uptodate. Randomized clinical trials have been included, up to May 9, 2023.

Results: 18 clinical trials have been selected. Regarding oral iron supplements, an improvement in the 6-minute walk test has been verified in patients treated with ferrous sulfate, with iron supplements being better tolerated. Treatments with intravenous iron have produced a decrease in the number of hospitalizations, an improvement in the quality of life, and a reduction in the hypercapnic ventilatory response. On the other hand, an improvement in hemoglobin levels has been verified in patients treated with intravenous iron, than with oral iron.

Conclusions: Iron supplements are better tolerated than iron supplements. These supplements have a good tolerance and safety profile, increasing the exercise capacity and quality of life of patients with heart failure regardless of the presence of anemia.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. METODOLOGÍA.....	9
2.1 Diseño.....	9
2.2 Estrategia de búsqueda.....	9
2.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	10
2.4 Extracción y análisis de datos.....	10
3. RESULTADOS.....	12
4. DISCUSIÓN.....	23
5. CONCLUSIÓN.....	27
6. BIBLIOGRAFÍA.....	28

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Criterios de inclusión y exclusión de la búsqueda.....	10
TABLA 2: Resumen de resultados.....	18

FIGURAS

FIGURA 1: Selección de estudios.....	11
--------------------------------------	----

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la anemia es del 30% en pacientes con insuficiencia cardíaca estables y en torno al 50% en pacientes hospitalizados independientemente de la fracción de eyección. Además, los pacientes anémicos son con mayor frecuencia mujeres y tienen diabetes, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca grave con peor estado funcional, menor capacidad de ejercicio, peor calidad de vida relacionada con la salud, mayor edema y menor tensión arterial. Por otro lado, la edad avanzada, la insuficiencia cardíaca grave, la mala nutrición y la elevación de los marcadores inflamatorios se asocian con una mayor incidencia de anemia (1,2).

Entre los posibles factores causales de la anemia en estos pacientes se han propuesto el aumento de las citocinas circulantes como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6, y la existencia de niveles elevados de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y ferritina sérica. Otra causa posible de anemia, sería la anemia por dilución, consecuencia del aumento del volumen de plasma en pacientes con insuficiencia cardíaca que provocaría una dilución de la concentración de hemoglobina. La deficiencia de hierro también se ha propuesto como causa, aunque el nivel de ferritina sérica no se correlaciona de forma precisa con las reservas bajas de hierro. También se ha objetivado en estadios avanzados de la insuficiencia cardíaca una deficiencia de hierro que conduce a niveles bajos de hepcidina (3). Por otro lado, la talasemia se ha estudiado como posible factor implicado en el desarrollo de insuficiencia cardíaca (1).

Podemos también añadir como causas de anemia a los fármacos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca capaces de inducir anemia como es el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que disminuyen el hematocrito (1), y los betabloqueantes que pueden reducir los niveles de hemoglobina (3).

El diagnóstico de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca sigue los mismos criterios que en la población general con hemoglobina menor de 13 g/dl

en hombres y menor de 12 g/dl en mujeres. Por otra parte, una ferritina sérica inferior a 41 nanogramos por mililitro (ng/mL) y una transferrina menor del 20% es fuertemente sugestiva de deficiencia de hierro, aunque debe tenerse en consideración que la ferritina también se eleva en estados inflamatorios (1,2). Los pacientes con anemia e insuficiencia cardíaca suelen presentar clínicamente disnea y fatiga por disminución del gasto cardiaco con mayor frecuencia que los pacientes sanos. En el diagnóstico, es importante la realización de un hemograma completo con perfil de anemia (recuento de reticulocitos, hierro sérico, transferrina, ferritina, saturación de transferrina), función renal, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y niveles de ácido fólico y vitamina B12 (1,2,3).

Las actuales opciones de tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca se limitan a la toma de hierro oral, pese a los efectos secundarios que presenta, como mala tolerancia y a su, en ocasiones, escasa absorción intestinal por la patología de base o por el aumento de la hepcidina (1,2). Una alternativa, es el hierro intravenoso, que se ha mostrado eficaz en los pacientes con deficiencia de ferritina, aunque son necesarios estudios que evalúen su eficacia a largo plazo. Otra posible terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca, es la transfusión de concentrados de hematíes en función de la clínica del paciente, clase funcional y niveles de hemoglobina que presente. Finalmente, se han llevado a cabo estudios que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con estimuladores de la eritropoyesis y con fármacos como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) capaces de incrementar el hematocrito (1,4). Esta revisión se centra en el estudio del tratamiento con hierro de la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca.

METODOLOGÍA

2.1. DISEÑO

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los artículos que estudian la eficacia y seguridad de los tratamientos con hierro de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos en los servicios de urgencias.

El objetivo principal de esta revisión, es conocer en los pacientes con insuficiencia cardíaca las tasas de respuesta, medida en términos de reingresos hospitalarios y mortalidad, de los tratamientos con hierro de la anemia y de las características de los pacientes y de la enfermedad que influyen en el éxito de los tratamientos utilizados.

2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos, entre ellas destaco Pubmed, mediante el empleo de los siguientes términos Mesh, “iron anemia treatment and heart failure”, tanto en adultos como en niños, hasta mayo de 2023.

También, la búsqueda ha sido realizada, en sumarios de evidencia en concreto en uptodate, empleando términos de búsqueda en español como “tratamiento de anemia en insuficiencia cardiaca”.

2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Con respecto a los criterios de inclusión, se han escogido todos los artículos publicados hasta el 9 de mayo de 2023 que eran ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento con hierro de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca. No se establecieron restricciones en cuanto a edad ni estado de gestación.

Se excluyeron, los artículos con un idioma diferente al inglés o al español y aquellos que hacían relación a pacientes con insuficiencia renal crónica y ensayos que no proporcionaban información sobre la eficacia clínica del hierro en forma de hospitalizaciones, mortalidad o mejoría sintomática.

TABLA 1: Criterios de inclusión y exclusión de la búsqueda

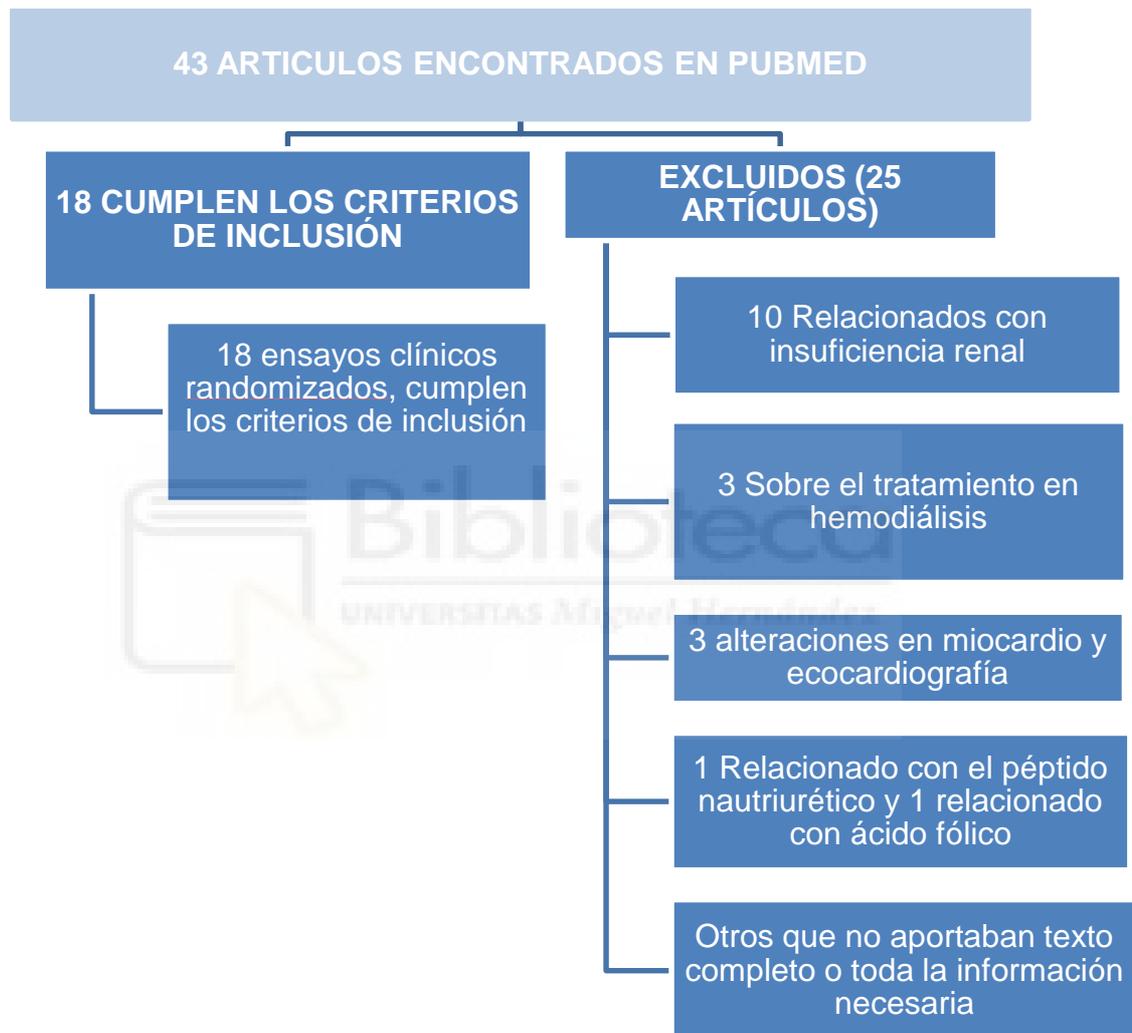
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Ensayos clínicos aleatorizados	Idioma distinto a inglés y español
Hasta el 9 de mayo de 2023	Pacientes con insuficiencia renal crónica
Adultos, niños y gestantes	No proporcionan información sobre la eficacia clínica del hierro en forma de hospitalizaciones, mortalidad o mejoría sintomática
Tratamiento de la anemia con hierro en la insuficiencia cardiaca	

2.4. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos han sido extraídos de distintas bases de datos, predominantemente de pubmed donde, con los descriptores de búsqueda citados previamente, y filtrando los ensayos clínicos randomizados, hemos encontramos 43 resultados, de los cuales, 18 artículos cumplían con los criterios de inclusión y exclusión arriba indicados. Un total de 25 artículos han sido excluidos: 10 de ellos por tratar sobre pacientes con insuficiencia renal crónica, 3 sobre el tratamiento en pacientes en hemodiálisis, 3 que estudiaban alteraciones en el miocardio y cambios ecocardiográficos sin proporcionar datos sobre eficacia clínica del tratamiento, uno por tratar sobre la reducción del péptido natriurético (NT-proBNP), otro relacionado con el ácido fólico y el resto por falta de datos en cuanto al número de pacientes que han participado en el

ensayo y resultados de las variables de interés. Además, encontramos 1 revisión en uptodate sobre el tratamiento con hierro de la anemia en insuficiencia cardíaca.

FIGURA 1: Artículos seleccionados



RESULTADOS

A continuación, se describen los 18 artículos revisados agrupados en función de los tratamientos empleados en la insuficiencia cardíaca:

Tres ensayos clínicos randomizados, están relacionados específicamente con el tratamiento con hierro por vía oral.

Suryani y colaboradores (2) realizaron un ensayo controlado aleatorizado doble ciego en el Centro Cardiovascular Nacional Harapan Kita, Hospital Universitas de Indonesia en el que se trató a 22 pacientes con 200 mg de sulfato ferroso por vía oral tres veces al día y a 19 pacientes con placebo durante doce semanas. Los pacientes tratados con el sulfato ferroso incrementaron en 0,9 g/dl la hemoglobina, un 69% la ferritina y un 88% la saturación de transferrina y mejoraron significativamente su capacidad funcional medida mediante el test de la marcha de 6 minutos ($46,23 \pm 35$ m vs. $-13,7 \pm 46$ m; $p < 0.001$).

Otro ensayo publicado es el titulado “Efectos de la repleción de hierro oral sobre la absorción de oxígeno en insuficiencia cardíaca” (IRONOUT HF) que consistió en un estudio multicéntrico realizado por Lewis y colaboradores (5) en el que se comparó la eficacia del hierro polisacárido oral administrado a 111 pacientes a dosis de 150 mg dos veces al día con placebo administrado a 114 pacientes con insuficiencia cardíaca y déficit de hierro durante 16 semanas. En este estudio no se observaron diferencias ni en la variable principal (cantidad máxima de oxígeno o VO₂ max) ni en la capacidad funcional medida mediante el test de la marcha de 6 minutos (-13 m; IC del 95 %, -32 a 6 m) ni en los niveles de NT-proBNP (159; IC del 95 %, - 280 a 599 pg/ml) (5). Tampoco, un análisis post-hoc de una cohorte de 98 pacientes de éste ensayo (6) encontró asociación alguna entre la suplementación oral con hierro y la mejora en el estado funcional y estrés miocárdico en la semana 16. Después de 16 semanas de terapia, 24 pacientes (24 %) respondieron a la suplementación oral con hierro. No hubo asociación entre la respuesta a la suplementación oral con hierro y la mejora en el estado funcional.

Los resultados de un tercer ensayo aleatorizado realizado con 201 pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada tratados durante 6 meses se publicaron en 2019 (7). En el ensayo se incluyeron pacientes con niveles de ferritina sérica < 100 µg/L y niveles de índice de saturación de transferrina (TSAT) < 20 %. Los pacientes se aleatorizaron a recibir fumarato ferroso o complejo de polimaltosa de hidróxido férrico. La capacidad funcional de los pacientes se midió mediante la prueba de marcha de 6 minutos. Un 20.4% de los pacientes presentaron intolerancias leves como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento después de tomar los suplementos, pero estos eventos fueron esporádicos. En el estudio se observó que los suplementos orales ferrosos y férricos mejoraban la clase New York Heart Association (NYHA) y la tolerancia al ejercicio en pacientes anémicos con insuficiencia cardiaca y que los suplementos férricos se toleraban mejor que los suplementos ferrosos. Una limitación que presentó este ensayo fue la falta de un grupo control con placebo.

A continuación, expongo los ensayos clínicos relacionados con la administración de hierro intravenoso (iv):

Ponikowski y colaboradores (8), realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 1525 pacientes con déficit de hierro al alta hospitalaria tras un episodio de insuficiencia cardíaca aguda a los que se trató con carboximaltosa férrica (CFM) intravenosa o placebo durante 24 semanas, sin encontrar diferencias en muertes de causa cardiovascular entre ambos grupos (14% vs. 14%; HR = 0.96, IC95%: 0.70-1.32, p=0.81). Sin embargo, se produjeron 217 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el grupo de carboximaltosa férrica frente a 294 en el grupo de placebo (RR=0,74; IC 95%: 0,58-0,94, p=0,013) lo que permitió a los autores concluir que en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 50% y estabilizados tras un episodio de insuficiencia cardíaca aguda, el tratamiento con carboximaltosa férrica era seguro y reducía el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, sin efecto aparente sobre el riesgo de muerte cardiovascular (8). Posteriormente, se publicaron en 2021 los resultados de un análisis post-hoc de éste estudio en el que se analizó a un subgrupo de 1108 pacientes del estudio AFFIRM-AHF, 535 y 523 tratados con carboximaltosa férrica y placebo, respectivamente en el que se sugiere que la terapia con carboximaltosa férrica mejoraría la calidad de vida

relacionada con la salud desde la semana 4 del tratamiento hasta la 24 (IC del 95 %): 3,0 (0,3–5,6, P = 0,028) para OSS y 2,9 (0,2–5,6, P = 0,035) (9).

El estudio Ferinject Assessment inpatients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF) analizó el tratamiento con carboximaltosa férrica intravenosa en 459 pacientes con clase funcional II o III de la NYHA, fracción de eyección inferior al 40%, ferritina menor a 100 microgramos, nivel de hemoglobina entre 95 y 135 gramos por litro e índice de saturación de transferrina inferior al 20%. Los pacientes fueron asignados al azar (ratio de aleatorización 2:1) a recibir carboximaltosa férrica 200 mg o placebo semanal hasta corrección de hierro y posteriormente cada 4 semanas. El tratamiento con carboximaltosa férrica durante 24 semanas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y deficiencia de hierro con o sin anemia logró que el 50% de los tratados con carboximaltosa férrica mostraran una mejoría importante o moderada según la escala de evaluación global por el paciente frente a un 28% de los tratados con placebo. En la semana 24, un 47 % de los pacientes tratados con carboximaltosa férrica mostraban una clase funcional I o II de la NYHA [IC] frente al 30% de los pacientes asignados a placebo (OR de mejoría de al menos 1 clase de 2,40; IC del 95 %, 1,75 a 3.61; P<0,001) (10). En pacientes con anemia, la terapia con carboximaltosa férrica se asoció a tasas significativamente más bajas de muerte por empeoramiento de la IC (p = 0,013) y hospitalización por cualquier motivo cardiovascular (p = 0,026) en comparación con el placebo. La carboximaltosa férrica mostró un buen perfil de seguridad y de tolerancia y su efecto de mejora de los síntomas e incremento de la capacidad de hacer ejercicio y de la calidad de vida resultó ser independiente de la presencia de anemia (11).

Gutzwiller y colaboradores (12), realizaron un análisis retrospectivo del estudio FAIR-HF analizando los beneficios clínicos y sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), de la sustitución de hierro intravenoso por carboximaltosa férrica durante 24 semanas. En este análisis, los autores observaron que el cambio medio desde el inicio de la calidad de vida medida usando la escala EQ-5D fue de 8,91 con el hierro i.v. frente a 0,68 con el placebo (p < 0,01). En un análisis multivariante observaron un efecto positivo sobre la calidad de vida en los pacientes con una mayor tolerancia al ejercicio y que se trataron con hierro

i.v. mientras que la función renal alterada y los antecedentes de accidente cerebrovascular tuvieron un efecto negativo (12). En otro subanálisis del estudio FAIR-HF realizado por Comin-Colet et al., 2012, se describió que la carboximaltosa férrica intravenosa mejoró significativamente la CVRS tras 4, 12 y 24 semanas de tratamiento con una mejora significativa frente al placebo en cuatro de las cinco dimensiones de la escala EQ-5D: movilidad (P= 0,004), cuidado personal (P< 0,001), dolor/malestar (P= 0,006), ansiedad/depresión (p= 0,012), y actividad habitual (p= 0,035). Los efectos positivos de carboximaltosa férrica fueron independientes del estado de anemia (13).

Por otro lado, Onken y colaboradores (14) evaluaron el tratamiento con carboximaltosa férrica intravenosa con respecto al tratamiento vía oral en 507 participantes que respondieron inadecuadamente al tratamiento con hierro vía oral durante 14 días. El criterio principal de valoración de eficacia fue el incremento en las cifras de hemoglobina desde el inicio hasta el día 35. El aumento medio (\pm desviación estándar [SD]) de hemoglobina fue significativamente mayor en el Grupo A (CMF) que en el Grupo B (hierro oral): 1,57 (\pm 1,19) g/dL versus 0,80 (\pm 0,80) g/dL (p = 0,001). Los autores llegaron a la conclusión de que la administración de dos infusiones de FCM de 750 mg son seguras y superiores al hierro oral para aumentar los niveles de hemoglobina en pacientes con una respuesta previa inadecuada al hierro oral.

Otro ensayo es el realizado por Yeo y colaboradores (15), con 50 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada independientemente de la fracción de eyección, con deficiencia de hierro (definida como ferritina sérica <300 ng/mL cuando la saturación de transferrina es <20%), que fueron aleatorizados a recibir 1000 mg de CMF o placebo. El criterio de valoración principal fue la diferencia en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) a las 12 semanas. No se observaron diferencias significativas en la distancia 6MWT recorridas por los dos grupos (diferencia media no significativa en la distancia del 6MWT entre grupos de 0,9 m (95 % IC -30,2 a 32,0, P = 0,607), por lo que los autores plantean que quizás el período de estudio de 12 semanas resultaba insuficiente para ver diferencias entre las dos terapias estudiadas.

El ensayo FERRIC-HF fue un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto, con cegamiento del observador, paralelo y controlado realizado por Okonko y colaboradores (16), en 2 centros: Wexham Park Hospital en Slough (Reino Unido) y Fourth Clinical Military Hospital de Wroclaw (Polonia). El estudio incluyó un período de evaluación inicial de 2 semanas y una fase de tratamiento de 16 semanas, con evaluaciones finales en la semana 18. Se incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con NYHA II y III. La dosis total de hierro se calculó usando la siguiente fórmula: peso corporal (kg) \times 2,4 \times (15 - Hb de los pacientes [g/dl]) + 500 mg (para reservas). Se aleatorizaron un total de 35 pacientes. La ferritina y la saturación de transferrina aumentaron significativamente solo en el grupo de hierro intravenoso (iv) (273 [151 a 396] ng/ml; $p < 0,001$), TSAT (11 % [5 % a 17 %]; $p < 0,001$). El 44% de los pacientes tratados con hierro iv (n=8) tuvieron una mejora significativa en la clase funcional de la NYHA en la semana 18 frente a ningún paciente del grupo control ($p=0,03$). Los pacientes no anémicos no obtuvieron beneficios funcionales del hierro. El ensayo FERRIC-HF ha demostrado que 16 semanas de tratamiento con hierro sacarosa iv se asocia con mejoras en la capacidad de ejercicio medidas como duración absoluta del ejercicio (60 [IC 95 % -6 a 126] s; $p = 0,08$) y con una mejoría sintomática de los pacientes con insuficiencia cardíaca y deficiencia de hierro.

Otros estudios fueron el IRON HF, que demostró que el hierro intravenoso mejora la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardiaca a pesar de que la corrección de la anemia es similar con los suplementos de hierro orales e intravenosos (17). Por otro lado, Caravita y colaboradores (18) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado en el que se administró hierro intravenoso o placebo. Entre 2013 y 2017 se incluyeron a 70 pacientes, 47 fueron asignados al tratamiento activo y 23 al placebo. Un total de 58 pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardiaca crónica que presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 45\%$ y anemia completaron el estudio. La carboximaltosa férrica intravenosa redujo significativamente la respuesta ventilatoria hipercápnic en pacientes anémicos, con deficiencia de hierro y con fracción de eyección baja. La prevalencia de una clase NYHA $>II$ fue del 61 % y del 45 % en el brazo activo y del placebo al inicio del estudio, y cambió a un 26 %

y un 50 %, respectivamente, tras el tratamiento. Además, se observó una mejoría en el índice de apnea hipoapnea (AHI) en aquellos pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño, siendo más bajo en comparación con placebo (12 ± 11 vs. 19 ± 13 , $p < 0,05$).

Akintunde y colaboradores (19) realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 140 sujetos nigerianos con insuficiencia cardíaca. A los pacientes se les administró hierro dextrano parenteral y se comparó con controles. La asignación del tratamiento se hizo mediante aleatorización en bloques de 30. El hierro dextrano fue bien tolerado informándose reacciones adversas leves a moderadas en 7 (23,3 %) sujetos que recibieron la infusión de hierro. Los pacientes tratados con hierro parenteral mostraron una mejora significativa en la calidad de vida y en la clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca, con una mejora en la distancia recorrida en la prueba de 6 MWT ($390,1 \pm 92,6$ frente a $156,9 \pm 72,5$ metros, $P < 0,05$).

Se han publicado dos ensayos clínicos que emplearon otros tipos de hierro intravenoso. Por un lado, Charles-Edwards y colaboradores (20) realizaron un ensayo clínico en 40 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida y deficiencia de hierro a los que se trató con isomaltósido de hierro o placebo, observando una mejora en la función mitocondrial a las dos semanas reflejada en tiempos medios de recuperación de PCr en espectroscopia de resonancia magnética de fósforo (PCr $t \frac{1}{2}$) (diferencia ajustada, -6,8 s; IC del 95 %, 11,5 a -2,1; $P = 0,006$) y un beneficio en la insuficiencia cardíaca crónica (-0,23; IC del 95 %, -0,46 a -0,01; $P=0,04$), $P=0,009$). Por otro lado, Kalra y colaboradores (21) realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto y con criterio de valoración ciego (IRONMAN) en 70 hospitales del Reino Unido en el que incluyeron un total de 1869 pacientes. En este estudio se comparó la eficacia de la derisomaltosa férrica intravenosa y del placebo. La dosis a administrar de la derisomaltosa férrica se ajustó al peso corporal del paciente y a la concentración de hemoglobina. La administración de derisomaltosa férrica intravenosa se asoció con un menor riesgo de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (22.4%) frente al 27% con el placebo.

Tabla 2: Resumen de resultados

Autor	Número de pacientes tratados	Tipo de hierro	Variable principal de estudio	Resultado numérico	Significación estadística (p)
Suryani et al., 2022	22 pacientes con sulfato ferroso 19 pacientes con placebo	Sulfato ferroso vía oral	Investigar el efecto de los suplementos de hierro por vía oral sobre la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca con deficiencia de hierro	El sulfato ferroso mejoró significativamente los cambios en la capacidad funcional (46,23 ± 35 m frente a -13,7 ± 46 m)	p < 0,001, IC -86,8 a -33,2)
Lewis et al., 2017	Polisacárido de hierro oral 111 Placebo 114	Polisacárido hierro oral 150 mg dos veces al día 16 semanas	Probar si la terapia con hierro oral mejora la capacidad máxima de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca y deficiencia de hierro.	No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en los cambios en la distancia recorrida en 6 minutos (-13 m; IC del 95 %, -32 a 6 m), los niveles de NT-proBNP (159; IC del 95 %, -280 a 599 pg/ml)	(-13 [-32 a 6] m, p=0,19)
Ambrosy et al., 2019	Cohorte de 98 pacientes con insuficiencia cardíaca y deficiencia de hierro	Polisacárido de hierro por vía oral 150 mg dos veces al día o un placebo equivalente durante 16 semanas.	Probar si la terapia con hierro oral mejora la capacidad máxima de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca y deficiencia de hierro.	24 pacientes (24 %) respondieron a la suplementación oral con hierro	No hubo asociación entre la respuesta a la suplementación oral con hierro y la mejora en el estado funcional
Zdravkovic et al., 2019	100 recibieron fumarato ferroso 350 mg dos veces al día. 101 recibieron complejo de polimaltosa de	Fumarato ferroso Complejo polimaltosa de hidróxido férrico	Se investigaron los efectos de la administración oral de suplementos ferrosos o férricos sobre el pronóstico de la	Hubo una disminución significativa en el número de pacientes anémicos en el grupo I por descompensación	Hubo mejoras significativas en los valores de hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, distancia 6MWT y

	hidróxido férrico.		ICC y la calidad de vida	cardíaca aguda en comparación con el tiempo inicial de ingreso (49 [49%] a 45 [45%] Los pacientes del grupo II tendieron a tener una tasa de mortalidad más alta que los del grupo I (p = 0,07) (20,4%) de intolerancias	clase NYHA p < 0,01
Ponikowski et al., 2020	1100 recibieron FCM intravenoso o placebo	Carboximaltosa férrica iv	Hospitalizaciones recurrentes por IC y muerte hasta 52 semanas después de la aleatorización, comparando FCM iv con placebo	Según el ensayo EVEREST, asumieron que habría una reducción del 30% en las hospitalizaciones por IC y una mortalidad de aproximadamente el 25 %	Presentación del estudio sin establecer resultados finales.
Jankowska et al., 2021	CMF 535 Placebo 523	Carboximaltosa férrica iv hasta la semana 52	Impacto de la carboximaltosa férrica (FCM) intravenosa (IV) frente a placebo en la CVRS para la población AFFIRM-AHF	En el grupo de FCM, solo el 20 % requirió la administración adicional del fármaco en las Semanas 12 y/o 24.	(IC del 95 %) en la semana 24: 3,0 (0,3–5,6, P = 0,028) para OSS y 2,9 (0,2–5,6, P = 0,035)
Anker et al.,	304 en el grupo de CMF y 155 en el grupo de placebo	Carboximaltosa férrica intravenosa	Determinar si el tratamiento con hierro intravenoso (carboximaltosa férrica) mejoraría los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y deficiencia de hierro, con o sin anemia.	Mejoraron el 50% de los recibieron CMF La variable funcional NYHA mejoró en el grupo de carboximaltosa férrica, con un 47 % con una clase funcional I o II de la NYHA	[IC] del 95 %, 1,75 a 3.61) P<0,001

Filippatos et al., 2013	459 pacientes con carboximaltosa férrica o placebo	CMF iv 1850 mg durante 24 semanas	Mejoría de capacidad funcional y la calidad de vida. Se intentó investigar si estos resultados beneficiosos son independientes de la anemia.	Hasta la semana 26, un total de 30 (13 %) pacientes fallecieron o fueron hospitalizados en el grupo de anemia	En pacientes con anemia, la terapia con FCM fue seguida por tasas significativamente más bajas de muerte por empeoramiento de la IC (p = 0,013) y hospitalización por cualquier motivo cardiovascular (p = 0,026) en comparación con el placebo
Gutzwiller et al., 2013	459 pacientes tratados con CMF o placebo	CMF iv	Evaluar la calidad de vida en pacientes con deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca tratados con sustitución de hierro iv o placebo	8,9 (hierro iv; SD ± 22,43; 15%) y 0,7 (placebo; SD ± 21,15; 1%), respectivamente.	En la semana 24 fue de 8,91 (hierro iv) y 0,68 (placebo; p < 0,01)
Comin-Colet et al., 2012	459 pacientes tratados con CMF o placebo	CMF iv	Evaluación de la CVRS inicial en pacientes con deficiencia de hierro e insuficiencia cardíaca congestiva y el efecto de la carboximaltosa férrica (FCM) intravenosa en la CVRS	La semana 24 fue significativamente mayor en el grupo de FCM en comparación con los pacientes que recibieron placebo (61 frente a 51 %; P = 0,04	Mejora significativa frente al placebo en cuatro de las cinco dimensiones del EQ-5D: movilidad (P= 0,004), cuidado personal (P< 0,001), dolor/malestar (P= 0,006), ansiedad/depresión (p= 0,012), y actividad habitual (p= 0,035)
Onken et al., 2014	507 participantes tratados con hierro oral o iv	CMF iv Hierro oral	Evalúamos FCM versus hierro oral en pacientes con anemia por déficit de hierro	Los criterios de valoración de seguridad ocurrieron en 17 de 499 (3,4 %) participantes que recibieron FCM versus 16 de 498 (3,2 %)	La Hemoglobina fue significativamente mayor en el Grupo A-FCM que en el Grupo B-hierro oral: 1,57 (±1,19) g/dL versus 0,80 (±0,80) g/dL (p = 0,001

Yeo et al., 2018	50 pacientes	CMF iv	Diferencia en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) a las 12 semanas	En la Semana 4, casi el doble de pacientes en el grupo de FCM lograron una saturación de transferrina $\geq 20\%$ en comparación con el grupo de placebo	Diferencia media no significativa en la distancia del 6MWT entre grupos de 0,9 m (95 % IC -30,2 a 32,0, P = 0,607)
Okonko et al., 2008	35 pacientes	Hierro sacarosa iv o control	Probamos la hipótesis de que el hierro intravenoso mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes anémicos y no anémicos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y deficiencia de hierro.	La ferritina y la saturación de transferrina aumentaron significativamente solo en el grupo de hierro intravenoso (iv) (273 [151 a 396] ng/ml; p < 0,001), TSAT (11 % [5 % a 17 %]; p < 0,001) Mejoría en la clase funcional de la NYHA en la semana 18 en 8 pacientes (44%) en el grupo de hierro	(60 [IC 95 % -6 a 126] s; p = 0,08)
Beck-da-Silva et al., 2013	18 pacientes	Hierro sacarosa intravenoso Sulfato ferroso via oral	Comparar, en un diseño doble ciego, los efectos del hierro iv versus el hierro oral en pacientes anémicos con insuficiencia cardíaca	Incremento de 3,5 ml/kg/min en el VO2 pico en el grupo de hierro iv	
Caravita et al., 2022	De los 70 pacientes inscritos, 47 fueron asignados al tratamiento activo y 23 al placebo	CMF iv	Objetivo de investigar específicamente el efecto de dicha terapia sobre las respuestas ventilatorias a la hipoxia e hipercapnia, así como sobre el sueño	La prevalencia de una clase NYHA >II fue del 61 % y del 45 % del brazo activo y del placebo al inicio, y cambió al 26 % y al 50 %, respectivamente, después del tratamiento	El índice de apnea-hipopnea se redujo con el tratamiento activo en comparación con el placebo (12 \pm 11 frente a 19 \pm 13 eventos/h, p < 0,05) aumentó el consumo máximo

					de oxígeno (VO ₂) (Δ1,1 ± 2,0 ml/kg/min, p < 0,05)
Akintunde et al., 2021	140 pacientes	Hierro dextrano iv	Determinar la seguridad y el resultado del reemplazo de hierro parenteral entre sujetos con insuficiencia cardíaca en Nigeria	Reacciones adversas de leves a moderadas en 7 (23,3 %)	Mejora en la distancia de 6 MWT (390,1 ± 92,6 frente a 156,9 ± 72,5 metros, P < 0,05)
Charles- Edwards et al., 2019	40 pacientes	Isomaltósido de hierro o placebo	Hipótesis de que la reposición de hierro por vía intravenosa en la IC crónica mejora la energía del músculo esquelético	Ferritina (304 ng/mL; IC 95%, 217-391; P<0,0001), Nueva York Clase de Heart Association (-0,23; IC del 95 %, -0,46 a - 0,01; P=0,04), P=0,009)	El isomaltósido de hierro mejoró PCrT _{1/2} (diferencia ajustada, -6,8 s; IC del 95 %, 11,5 a - 2,1; P = 0,006)
Kalra et al., 2022	1137 pacientes	Derisomaltosa ferrica iv	Evaluar los efectos a largo plazo de la derisomaltosa ferrica iv sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con IC	Muerte cardiovascular e ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca, número de eventos (tasa por 100 pacientes- año) 22%	0.82 (0.66 a 1.02) P=0,07*

DISCUSIÓN

Varios estudios coinciden en una prevalencia de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca en torno al 50% en pacientes hospitalizados independientemente de la fracción de eyección (1,2). Los criterios de anemia y los pacientes seleccionados en la mayoría de estudios presentaban valores de ferritina inferiores a 100-300 mcg/L, saturación de transferrina inferior al 20% e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor al 45% (1,6,7). Se han planteado distintas alternativas de tratamiento para mejorar la sintomatología en este tipo de pacientes destacando la administración oral o intravenosa de hierro. En la presente revisión de los ensayos clínicos que evalúan el tratamiento con hierro por vía oral, se ha comprobado la capacidad del sulfato ferroso administrado por vía oral cada 8 horas durante doce semanas para mejorar significativamente la capacidad funcional de los pacientes medida con el test de la marcha de 6 minutos. A pesar de la mejora de la capacidad funcional en este estudio, no se pudo identificar una mejora significativa en cifras de NT-pro BNP, probablemente porque la duración del ensayo fue demasiado breve para que se produjera una recuperación sustancial de la función miocárdica. Dicha limitación también ha sido encontrada en el ensayo de Lewis y colaboradores (5), con una duración relativamente corta. Además, en este estudio la dosis de hierro administrada pudo ser insuficiente por lo que una dosis más elevada podría haber llevado a una mejora más significativa en las reservas de hierro y una mayor capacidad de ejercicio (5). Ninguno de estos estudios evaluó las cifras de hepcidina, que hubieran proporcionado una información más precisa acerca del metabolismo del hierro en este tipo de pacientes (2). Por otro lado, el estudio IRONOUT HF, comparó la eficacia del hierro polisacárido oral administrado a dosis de 150 mg dos veces al día durante 16 semanas sin observar diferencias en la mejora del estado funcional ni en el grado de estrés miocárdico (7). En todos estos estudios, las reacciones adversas más frecuentemente descritas han sido, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento, siendo los suplementos férricos mejor tolerados que los ferrosos. Sin embargo, la falta de un grupo de control (una cohorte que no recibe hierro) es una limitación importante en este estudio. La información sobre la seguridad y la eficacia a

largo plazo de los suplementos de hierro oral en la insuficiencia cardiaca es muy limitada dada la corta duración de los estudios (7).

Con respecto a los tratamientos con hierro intravenoso, Ponikowski y colaboradores (8) en su ensayo muestran la buena tolerancia del tratamiento con carboximaltosa férrica y su efecto reductor del número de hospitalizaciones de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor al 50%, en paralelo a una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud hasta la semana 24. Un resultado similar se observó en el ensayo FAIR-HF, que empleó 200 mg de carboximaltosa férrica semanales hasta la corrección de los niveles de hierro y posteriormente cada 4 semanas que, con un buen perfil de tolerancia y seguridad, se mostró eficaz para incrementar la capacidad de ejercicio y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes, independientemente de la presencia o no de anemia. Sin embargo, la información sobre diversos determinantes de la CVRS de los pacientes con ICC como el estatus social de los pacientes y el apoyo social recibido, así como el bienestar psicológico no estaba disponible en el conjunto de datos FAIR-HF lo que limitaba la interpretación de sus resultados. (12). En un segundo ensayo, la administración de dos infusiones de CMF de 750 mg se mostraron seguras y superiores al hierro oral para aumentar los niveles de hemoglobina en pacientes con una respuesta previa inadecuada al tratamiento con hierro oral (14,16,17). Por su parte, Caravita y colaboradores (18) demostraron una reducción de la respuesta ventilatoria hipercápnica en pacientes anémicos con deficiencia de hierro y fracción de eyección baja, además, de una mejoría del índice de apnea-hipoapnea cuando se trataron con carboximaltosa férrica intravenosa. Otro tipo de hierros intravenosos estudiados en ensayos clínicos han sido el dextrano, con el que se obtuvo una mejora en la calidad de vida y en la clasificación de la insuficiencia cardiaca en pacientes nigerianos (19), el isomaltósido de hierro que mejoró la función mitocondrial y la clínica de insuficiencia cardiaca crónica (20), y el tratamiento con derisomaltosa férrica intravenosa que se asoció a un menor riesgo de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular (21).

Podemos decir, que la mayoría de ensayos clínicos revisados, definen adecuadamente el objetivo del estudio, los criterios de selección de pacientes,

el tratamiento experimental y el grupo control, la aleatorización, la variable principal del estudio, las pérdidas, el diseño del estudio y los resultados del mismo. Sin embargo, un total de 11 ensayos clínicos cuentan con un número de participantes en el estudio menor de 100 limitando su capacidad para evaluar la seguridad y la eficacia, así como, la dosis óptima del tratamiento. En un número reducido de ensayos se incluyó a más de 1000 pacientes.

Por último, en una revisión sistemática sobre el manejo de la anemia y la deficiencia de hierro en adultos con insuficiencia cardiaca publicada en uptodate en marzo de 2023, se concluye que las alternativas de tratamiento como la transfusión de glóbulos rojos deben restringirse a pacientes con cifras de hemoglobina entre 7 y 8 g/dl (grado 2C) y deben ser individualizadas según juicio clínico. En casos de anemia por déficit de hierro o deficiencia de hierro sin anemia, los revisores sugieren la administración de hierro intravenoso, típicamente carboximaltosa férrica, en lugar de suplementos orales o intervenciones dietéticas (grado 2C), conclusiones congruentes con los resultados de la mayoría de ensayos clínicos que han sido analizados en la presente revisión.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca está en torno al 50%. Los pacientes con ferritina por debajo de 100 mcg/dl, índice de saturación de transferrina inferior al 20% e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección menor al 45%, pueden beneficiarse del tratamiento con hierro oral, en concreto, con suplementos férricos, que son mejor tolerados que los ferrosos. Por otro lado, se ha comprobado un incremento mayor en los niveles de hemoglobina en los pacientes tratados con hierro intravenoso comparados con los tratados con hierro oral. El tratamiento con hierro ha mostrado en los ensayos clínicos un buen perfil de tolerancia y seguridad mejorando la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes, independientemente de si presentan o no anemia.



BIBLIOGRAFÍA

1. Colucci, W.S. (2023). En S. Gotlibb (Ed.), UpToDate. Recuperado el 20 de marzo de 2023, desde <https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/evaluation-and-management-of-anemia-and-iron-deficiency-in-adults-with-heart-failure>).

2. Suryani LD, Raharjo SB, Sagita R, Angkasa H, Prasetyadi YL, Suyatna FD, Hersunarti N, Soerarso R, Siswanto BB, Muliawan HS. Oral Ferrous Sulphate Improves Functional Capacity on Heart Failure Patients with Iron Deficiency Anemia. *Glob Heart*. 2022 Nov 22;17(1):81. doi: 10.5334/gh.1151. PMID: 36578916; PMCID: PMC9695150.

3. Sîrbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V, Sorodoc L. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. *Anatol J Cardiol*. 2018 Jul;20(1):52-59. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634. PMID: 29952364; PMCID: PMC6237795.

4. Docherty KF, Welsh P, Verma S, De Boer RA, O'Meara E, Bengtsson O, Køber L, Kosiborod MN, Hammarstedt A, Langkilde AM, Lindholm D, Little DJ, Sjöstrand M, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Morrow DA, Schou M, Solomon SD, Sattar N, Jhund PS, McMurray JJV; DAPA-HF Investigators and Committees. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):980-994. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060511. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35971840; PMCID: PMC9508991.

5. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, Van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1958-1966.

6. Ambrosy AP, Lewis GD, Malhotra R, Jones AD, Greene SJ, Fudim M, Coles A, Butler J, Sharma A, Hernandez AF, Mentz RJ. Identifying responders to oral iron supplementation in heart failure with a reduced ejection fraction: a post-hoc analysis of the IRONOUT-HF trial. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019 Apr;20(4):223-225. doi: 10.2459/JCM.0000000000000736. PMID: 30540649.

7. Zdravkovic SC, Nagorni SP, Cojbasic I, Mitic V, Cvetkovic P, Nagorni I, Govedarovic N, Davinic I, Stanojevic D. Effects of 6-months of oral ferrous and ferric supplement therapy in patients who were hospitalized for decompensated chronic heart failure. *J Int Med Res*. 2019 Jul;47(7):3179-3189. doi: 10.1177/0300060519847352. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31189356; PMCID: PMC6683923.

8. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, Fabien V, Filippatos G, Göhring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pocock S, Jankowska EA; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4. Epub 2020 Nov 13. Erratum in: *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1964. PMID: 33197395.

9. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, Butler J, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, Filippatos G, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Friede T, Fabien V, Dorigotti F, Pocock S, Ponikowski P. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J*. 2021 Aug 17;42(31):3011-3020. doi: 10.1093/eurheartj/ehab234. PMID: 34080008; PMCID: PMC8370759.

10. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009 Dec 17;361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355. Epub 2009 Nov 17. PMID: 19920054.

11. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, Parissis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2013 Nov;15(11):1267-76. doi: 10.1093/eurjhf/hft099. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23787722; PMCID: PMC3806282.

12. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, Ponikowski P, Filippatos G, Mori C, Braunhofer PG, Szucs TD, Schwenkglenks M, Anker SD. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):3878-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.045. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23870642.

13. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, Mori C, Willenheimer R, Ponikowski P, Anker SD. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013 Jan;34(1):30-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr504. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22297124; PMCID: PMC3533918.

14. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, Barish C, Bhaskar BS, Smith-Nguyen GN, Butcher A, Koch TA, Goodnough LT. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion.* 2014 Feb;54(2):306-15. doi: 10.1111/trf.12289. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23772856.

15. Yeo TJ, Yeo PSD, Hadi FA, Cushway T, Lee KY, Yin FF, Ching A, Li R, Loh SY, Lim SL, Wong RC, Tai BC, Richards AM, Lam CSP. Single-dose intravenous iron in Southeast Asian heart failure patients: A pilot randomized placebo-controlled study (PRACTICE-ASIA-HF). *ESC Heart Fail.* 2018 Apr;5(2):344-353. doi: 10.1002/ehf2.12250. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29345426; PMCID: PMC5880664.

16. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouris CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 15;51(2):103-12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036. PMID: 18191732.

17. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F, Moura LZ, Montera MW, Rassi S, Clausell N. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):3439-42. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.181. Epub 2013 May 13. PMID: 23680589.

18. Caravita S, Faini A, Vignati C, Pelucchi S, Salvioni E, Cattadori G, Baratto C, Torlasco C, Contini M, Villani A, Malfatto G, Perger E, Lombardi C, Piperno A, Agostoni P, Parati G. Intravenous iron therapy improves the hypercapnic ventilatory response and sleep disordered breathing in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022 Oct;24(10):1940-1949. doi: 10.1002/ejhf.2628. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35867685; PMCID: PMC9804720.

19. Akintunde AA, Akinlade OM, Egbewale BE, Opadijo OG. Iron Deficiency Anemia in Nigerians with Heart Failure (IDAN-HF): Therapeutic efficacy of iron replacement: An interventional study. *Niger J Clin Pract.* 2021 Jan;24(1):21-27. doi: 10.4103/njcp.njcp_387_19. PMID: 33473021.

20. Charles-Edwards G, Amaral N, Sleigh A, Ayis S, Catibog N, McDonagh T, Monaghan M, Amin-Youssef G, Kemp GJ, Shah AM, Okonko DO. Effect of Iron Isomaltoside on Skeletal Muscle Energetics in Patients With Chronic Heart

Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2019 May 21;139(21):2386-2398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038516. PMID: 30776909.

21. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, Ahmed FZ, Al-Mohammad A, Cowburn PJ, Foley PWX, Graham FJ, Japp AG, Lane RE, Lang NN, Ludman AJ, Macdougall IC, Pellicori P, Ray R, Robertson M, Seed A, Ford I; IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022 Dec 17;400(10369):2199-2209. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36347265.

