



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Eficacia do tratamento con ferro
carboximaltosa na insuficiencia cardíaca.**

**Eficacia del tratamiento con hierro
carboximaltosa en la insuficiencia cardíaca.**

**Efficacy of iron carboxymaltose treatment
in heart failure.**

Autoria: Andrea de Fátima Sánchez Iglesias.

Titor/a/e(s): Jose María García Acuña.

Cotitor/a/e(s): Ramón de la Fuente Cid.

Departamento: CardioloXía e Medicina interna.

Junio 2022.

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e OdontoloXía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

1.LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
2.LISTA DE TABLAS.....	5
3.RESUMO.....	6
3.RESUMEN.	7
3.ABSTRACT.	8
4.INTRODUCCIÓN.....	10
5.OBJETIVOS.	17
6.MÉTODO.....	18
- 6.1 <u>Búsqueda bibliográfica</u>	18
- 6.2 <u>Selección de estudios</u>	18
- 6.3 <u>Extracción de datos y síntesis de información</u>	18
7.RESULTADOS.....	20
- 7.1 <u>Estudio FAIR-HF</u>	20
- 7.2 <u>Estudio CONFIRM-HF</u>	22
- 7.3 <u>Estudio EFFECT-HF</u>	25
- 7.4 <u>Estudio AFFIRM-HF</u>	27
8.DISCUSIÓN.....	32
9.CONCLUSIONES.....	37
10.BIBLIOGRAFÍA.....	38

1.LISTA DE ABREVIATURAS

ACC: “*American College of Cardiology*”.

ACV: accidente cerebro-vascular.

AHA: “*American Heart Association*”

ARNI: inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina.

BNP: Péptido natriurético cerebral.

CV: cardiovascular.

CPET: Test de ejercicio cardiopulmonar.

DM: diabetes mellitus.

ESC: Sociedad Europea de cardiología.

FC: frecuencia cardíaca.

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

FV: fibrilación ventricular.

Hb: hemoglobina.

HCM: Hierro carboximaltosa.

HFSA: “*Heart Failure Society of America*”.

HTA: hipertensión arterial.

HTP: hipertensión pulmonar.

IC: Insuficiencia cardíaca.

IVY: ingurgitación venosa yugular.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IST: saturación de la transferrina.

NYHA: “*New York Heart Association*”.

PANs: péptidos natriuréticos.

PGA: “*patient global assesment*”.

SGLT2-i: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Tx: tratamiento.

VD: ventrículo derecho.

VI: ventrículo izquierdo.

VO2: máximo consumo de O2.

6MWT: “*6 minute walk test*”.

2.LISTA DE TABLAS.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la búsqueda de publicaciones.

Tabla 2. Comparación de los estudios incluidos (FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF, AFFIRM-HF)

3.RESUMIO.

Introdución.

A insuficiencia cardíaca é unha patoloxía crónica que supón a fase final de numerosos trastornos do corazón; cunha alta morbilidade e mortalidade. A súa incidencia e prevalencia aumentaron nas últimas décadas, converténdoa nun problema de saúde pública de primeira orde.

A anemia é un factor prognóstico importante nestes pacientes ao relacionarse con elevada limitación funcional, maior número de ingresos e mortalidade. Esta anemia é debida en moitos casos a un déficit de ferro, que podería tratarse precozmente; reducindo o número de complicacións.

Obxectivo.

Coiñecer a eficacia e seguridade da terapia con ferro carboximaltosa no paciente con IC (FEVI<50%) e ferropenia con ou sen anemia.

Método.

Realizouse unha procura bibliográfica sistemática dos artigos médicos publicados ata 2021. Atopáronse un total de 34 publicacións compatibles e seleccionáronse 4 estudos que cumprían cos criterios de inclusión e exclusión previamente definidos.

Resultados.

No estudo FAIR- HF un 50% dos pacientes a tratamento con HCM notificou unha melloría notable ou moderada no PGA, fronte a un 28% no grupo placebo (OR=2.51; IC ao 95% (1.75-3.61) p<0.001). Na avaliación da clase funcional da NYHA, mostrou unha melloría (clase funcional I-II) maior no grupo HCM (OR=2.40; IC ao 95% (1.55-3.71; p<0.001).

No estudo CONFIRM, a diferenza nos resultados do 6MWT en HCM-placebo foi de 33±11m cunha P=0.002, a favor do grupo a tratamento con HCM.

No estudo EFFECT- HF observouse que o CPET no grupo-terapia estándar diminuíu mentres que este non se viu modificado no grupo tratado con HCM. A diferenza HCM vs. Terapia Fe oral: IC ao 95% (1.04± 0.44 ml/kg/ min), P=0.020.

Por último, no estudo AFFIRM- HF, rexistráronse un total de 370 hospitalizacións por fallo cardíaco agudo e morte no grupo a tratamento con HCM, mentres que no grupo placebo 451 (RR 0.80 con IC ao 95% de (0.64-1), p=0.05).

Conclusións.

Coa análise destes estudos, podemos concluír que o tratamento con HCM resulta beneficioso no paciente con IC con FEVI reducida e ferropenia con ou sen anemia, demostrando unha melloría global do estado clínico dos pacientes (PGA e clase funcional NYHA) e unha diminución das hospitalizacións.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, ferropenia, ferro carboximaltosa, revisión sistemática.

3.RESUMEN.

Introducción.

La insuficiencia cardíaca es una patología crónica que supone la fase final de numerosos trastornos del corazón; con una alta morbilidad y mortalidad. Su incidencia y prevalencia han aumentado en las últimas décadas, convirtiéndola en un problema de salud pública de primer orden.

La anemia es un factor pronóstico importante en estos pacientes al relacionarse con elevada limitación funcional, mayor número de ingresos y mortalidad. Esta anemia es debida en muchos casos a un déficit de hierro, que podría tratarse precozmente; reduciendo el número de complicaciones.

Objetivo.

Conocer la eficacia y seguridad de la terapia con hierro carboximaltosa en el paciente con IC (FEVI<50%) y ferropenia con o sin anemia.

Método.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de los artículos médicos publicados hasta 2021. Se encontraron un total de 34 publicaciones compatibles y se seleccionaron 4 estudios que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

Resultados.

En el estudio FAIR-HF un 50% de los pacientes a tratamiento con HCM notificó una mejoría notable o moderada en el PGA, frente a un 28% en el grupo placebo (OR=2.51; IC al 95% (1.75-3.61) $p<0.001$). En la evaluación de la clase funcional de la NYHA, mostró una mejoría (clase funcional I-II) mayor en el grupo HCM (OR=2.40; IC al 95% (1.55-3.71; $p<0.001$).

En el estudio CONFIRM, la diferencia en los resultados del 6MWT en HCM-placebo fue de 33 ± 1 m con una $P=0.002$, a favor del grupo a tratamiento con HCM.

En el estudio EFFECT-HF se observó que el CPET en el grupo-terapia estándar disminuyó mientras que este no se vio modificado en el grupo tratado con HCM. La diferencia HCM vs. Terapia Fe oral: IC al 95% (1.04 ± 0.44 ml/kg/min), $P=0.020$.

Por último, en el estudio AFFIRM-HF, se registraron un total de 370 hospitalizaciones por fallo cardíaco agudo y muerte en el grupo a tratamiento con HCM, mientras que en el grupo placebo 451 (RR 0.80 con IC al 95% de (0.64-1), $p=0.05$).

Conclusiones.

Con el análisis de estos estudios, podemos concluir que el tratamiento con HCM resulta beneficioso en el paciente con IC con FEVI reducida y ferropenia con o sin anemia. Demostrando una mejoría global del estado clínico de los pacientes (PGA y clase funcional NYHA) y una disminución de las hospitalizaciones.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, ferropenia, hierro carboximaltosa, revisión sistemática.

3.ABSTRACT.

Introduction.

Heart failure is a chronic pathology that represents the final phase of numerous disorders of the heart, with high morbidity and mortality. Its incidence and prevalence have increased in recent decades, making it a major public health problem.

Anemia is an important prognostic factor in these patients as it is related to high functional limitation, higher number of admissions and mortality. In many cases this anemia is due to iron deficiency, which could be treated early, reducing the number of complications.

Objective.

To know the efficacy and safety of iron carboxymaltose therapy in the patient with HF (LVEF<50%) and iron deficiency with or without anemia.

Method.

A systematic literature search of medical articles published up to 2021 was performed. A total of 34 compatible publications were found and 4 studies were selected that met the previously defined inclusion and exclusion criteria.

Results.

In the FAIR-HF study 50% of patients on HCM treatment reported a marked or moderate improvement in PGA, compared to 28% in the placebo group (OR=2.51; 95% CI (1.75-3.61) p<0.001). In the evaluation of NYHA functional class, it showed a greater improvement (functional class I-II) in the HCM group (OR=2.40; 95% CI (1.55-3.71; p<0.001).

In the CONFIRM study, the difference in 6MWT results in HCM-placebo was 33±11m with a P=0.002, in favor of the HCM treatment group.

In the EFFECT-HF study, it was observed that CPET in the standard therapy group decreased while it was not modified in the HCM-placebo group. The difference HCM vs. oral Fe therapy: 95% CI (1.04± 0.44 ml/kg/min), P=0.020.

Finally, in the AFFIRM-HF study, a total of 370 hospitalizations for acute heart failure and death were recorded in the HCM-treated group, while in the placebo group 451 (RR 0.80 with 95% CI of (0.64-1), P=0.05).

Conclusions.

With the analysis of these studies, we can conclude that treatment with HCM is beneficial in patients with HF with reduced LVEF and iron deficiency with or without anemia. It shows an overall improvement in the clinical status of patients (PGA and NYHA functional class) and a decrease in hospitalizations.

Key words: Heart failure, iron deficiency, iron carboxymaltose, systematic review.

4.INTRODUCCIÓN.

La IC es un síndrome clínico caracterizado por la alteración estructural y funcional cardíaca, por defecto de contracción o de relajación; que dificulta la correcta oxigenación de los tejidos y que supone la fase final común de muchas patologías.

La IC es un problema de salud pública de primer orden en los países desarrollados. En estudios recientes, se ha visto una disminución de la incidencia ajustada por edad lo que refleja un mejor manejo terapéutico de la enfermedad cardiovascular; pero debido al envejecimiento la incidencia global ha aumentado situándose en 3-5/1000 personas-año en Europa. (1)(2) Los estudios de prevalencia europeos la sitúan en 1-2%. (3)

En España hasta el 2013 solo se habían realizado dos estudios sobre prevalencia de la IC de base poblacional, PRICE (Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca en España)(4) y EPISERVE (Insuficiencia cardíaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas)(5). El diagnóstico de IC se sospechó en atención primaria (AP) por criterios de Framingham, y se confirmó por cardiólogos tras el hallazgo de alguna anomalía ecocardiográfica orgánica o funcional significativa. Estimándose así una prevalencia del 6,8% similar en varones y mujeres y que aumentaba con la edad. Estos resultados no se correspondían con lo observado en Europa, debido probablemente a la escasez de estudios hasta la fecha.(6)

Recientemente, en el 2020 se publica el estudio HF-PATHWAYS, un estudio observacional retrospectivo de base poblacional, realizado utilizando la base de datos BIG-PAC; entre cuyos objetivos se encontraba el estudio de la prevalencia/incidencia-anual de IC en España. La prevalencia en el año 2019 era aproximadamente del 2% (de los cuales un 51,7% se caracterizaba por FEVI reducida) aumentando esta con la edad, y una incidencia de 2,78/1000 personas-año. Se observó que los datos epidemiológicos se mantenían estables con respecto a estudios anteriores, con una prevalencia inferior a la reportada por los estudios de base no poblacional, que se corresponde con los resultados de los estudios europeos.(7)

Su impacto además de por la elevada prevalencia viene marcado por un pronóstico desfavorable a medio plazo, que la equipara a las neoplasias más prevalentes. En España es la 4ª causa de muerte cardiovascular (1ª cardiopatía isquémica, 2ª ACV, 3ª otras enfermedades cardiovasculares) (7)(8)(9) Las tasas de mortalidad de la IC son superiores en los estudios observacionales que en los ensayos clínicos. Un estudio que contrastaba los resultados del “Framingham Heart Study (FHS)” y el “Cardiovascular health study (CHS)” concluyó que la mortalidad a 5 años del diagnóstico se encontraba entorno al 67%, siendo la supervivencia mayor en las mujeres.(10)(11)

Por otro lado, el paciente con IC se caracteriza por agudizaciones que llevan a la hospitalización, haciendo que sea causa de aproximadamente un 5% de los ingresos hospitalarios y la primera causa de hospitalización en >65 años (5) . Se estima que entorno a un 2% del gasto sanitario total va dirigido a la cobertura de los pacientes con IC y el 73% del mismo se corresponde con la asistencia hospitalaria. (3)

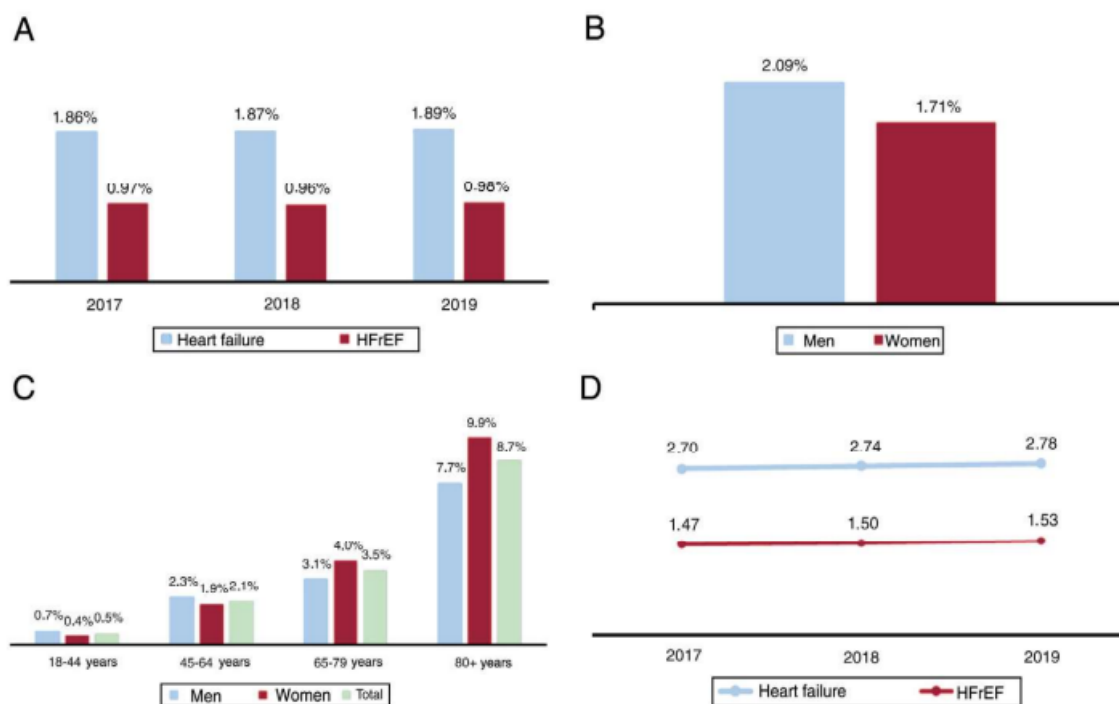


Figura.1 Prevalencia de IC en España 2017-2019. A: IC global en comparación con IC FEVlr. B: Prevalencia IC hombres vs. Mujeres. C: Prevalencia IC por rangos edades. D: Variaciones en la prevalencia de IC entre 2017-2019.

La IC es un complejo síndrome clínico caracterizado por una serie de síntomas (disnea, edemas perimaleolares, fatiga...) y signos (IVY, crepitantes pulmonares...) resultado de la alteración de la función cardíaca que afecta predominantemente al VI. (12)(13)(14).

Etiológicamente en Europa las causas principales de la IC son: la enfermedad coronaria (angina estable, las arritmias e infarto agudo de miocardio) y la HTA. Esto hace que el diagnóstico etiológico sea fundamental por motivos pronósticos y terapéuticos, ya que con un tratamiento específico en algunos casos se podría detener el empeoramiento de la disfunción. (3)

La IC también puede tener su origen en una disfunción del VD, por incapacidad de llenado o de vaciado. A pesar de que la causa principal del fallo del VD es la HTP resultante de la disfunción ventricular izquierda, existen otras etiologías a descartar como: alteraciones valvulares, cardiopatía isquémica, trastornos arritmogénicos del VD... (3)

Para la clasificación fenotípica se utiliza la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), que ayuda a la elección terapéutica y caracteriza el pronóstico (15). Atendiendo a el valor de la FEVI dividiríamos la IC en tres grandes grupos:

- FEVI reducida $\leq 40\%$ (HFrEF).
- FEVI moderada-reducida si FEVI 41-49% (HFmrEF)
- FEVI conservada si $\geq 50\%$ (HFpEF), pero que presentan clínica compatible / PANs elevados / defectos cardiacos estructurales demostrados.

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF ≥50%
	3	—	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

^bFor the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

^cFor the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

Figura 2. Definición de IC con fracción de eyección reducida, moderada y conservada.

Para realizar el diagnóstico es necesaria: la presencia de síntomas o signos compatibles y/o signos de fallo cardíaco que evidencien una disfunción del VI (PNA elevados, hallazgos ecocardiográficos). Los síntomas típicos aislados no sirven para hacer el diagnóstico. El diagnóstico se alcanza con más frecuencia en pacientes con antecedentes de: miocardiopatía isquémica, enfermedad coronaria, HTA, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, historia de consumo de alcohol o tóxicos, antecedentes familiares... (3)

El abordaje terapéutico es complejo y está compuesto por medidas no farmacológicas (higiénico-dietéticas), farmacológicas, empleo de dispositivos (marcapasos, terapia de resincronización, desfibriladores implantables, mitraclip) y por último quirúrgicas (revascularización miocárdica). El objetivo terapéutico es conseguir una reducción de la mortalidad, de las hospitalizaciones por empeoramiento de la función ventricular y mejorar la capacidad funcional y calidad de vida del paciente.

Las medidas farmacológicas aplicadas serán diferentes en función del fenotipo clínico del paciente, que vendrá determinado por la FEVI y por la “clasificación funcional de la NYHA” (Figura 3). Esta última clasificación nos aporta información sobre la gravedad de los síntomas que experimenta el paciente y por tanto no tiene tanta fiabilidad como factor pronóstico (3)

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

Figura 3. Clasificación funcional de la NYHA (New York Heart Association).

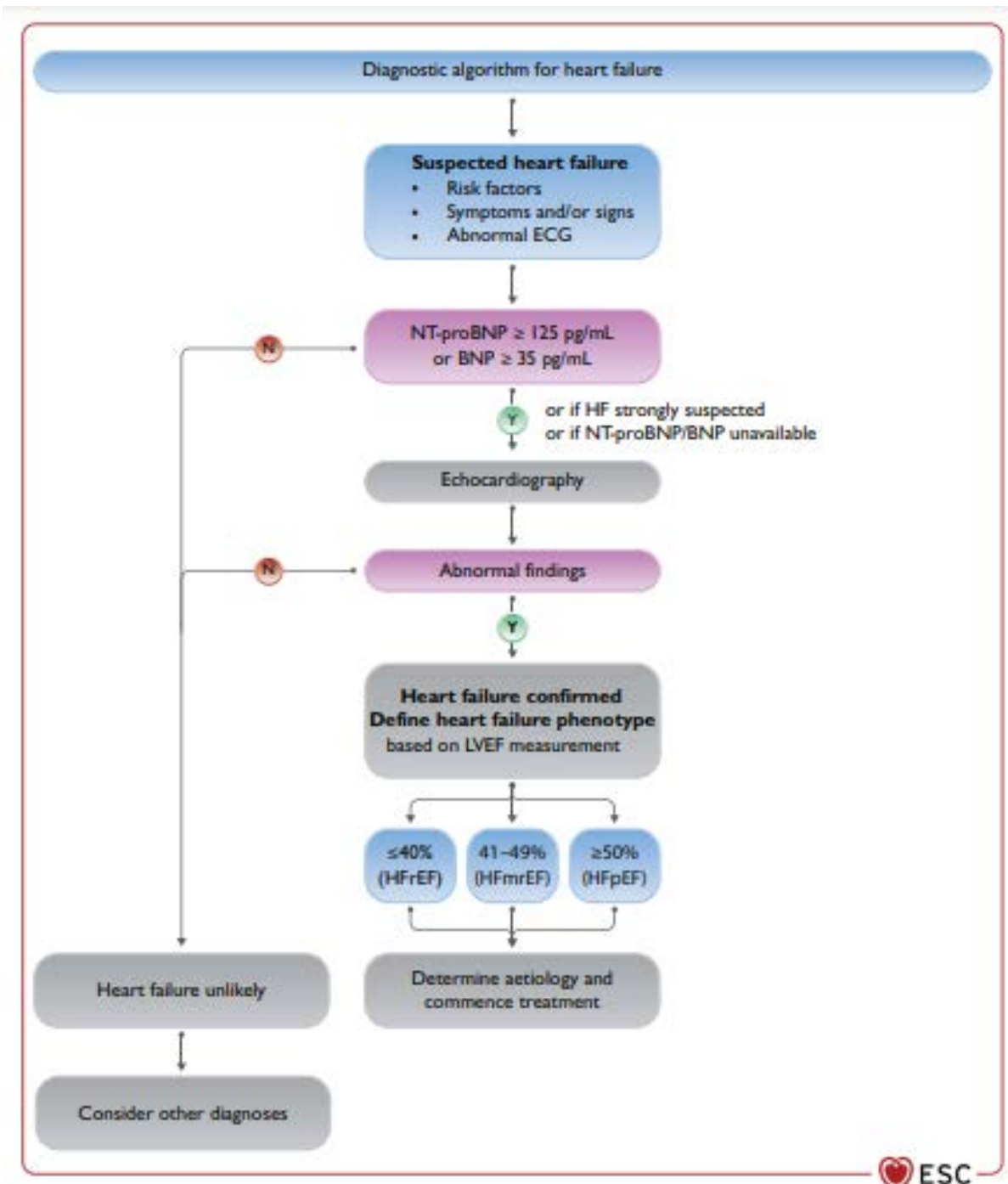


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la IC.

En las últimas guías de la ESC 2021, se han modificado el manejo terapéutico inicial del paciente con IC y FEVI reducida. La modulación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y del sistema nervioso simpático (SNS) con IECA/ARNI, beta-bloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) han demostrado un aumento de la supervivencia, reducción del riesgo de hospitalización y de la sintomatología. Se utilizarán a

dosis eficaces toleradas (determinadas por los ensayos clínicos), a no ser que estén contraindicados o no sean tolerados correctamente (3)(16). Los SGLT2-i (dapaglifozina y empaglifozina) han sido añadidos como parte de la terapia inicial en estos pacientes al demostrarse una reducción de la mortalidad CV y empeoramiento de la IC, por lo que serán utilizados aún si la persona no padece DM. (17) (18)

Mientras que las guías de la ESC sobre la IC de 2021 recomiendan los ARNI como una alternativa al tratamiento con IECA en aquellos pacientes aún sintomáticos, las nuevas “Guías para el manejo de la IC de la AHA/ACC/HFSA”, publicadas en mayo de 2022; recomiendan la regulación del eje renina-angiotensina-aldosterona con ARNI/IECA/ARB. En estas últimas, los ARNI pasan a ser el fármaco de elección en la terapia de inicio en el paciente hospitalizado con IC aguda, al haber demostrado una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad.(19)

Esta elección se debe a la publicación de estudios como el PARADIGM-HF, donde el sacubitril/valsartán demostró mejores resultados frente al enalapril (reducción de hospitalización y mortalidad en FEVI<40%); por lo que este debe de considerarse como un fármaco de primera línea. (20)

Otros fármacos recomendados que dependen de las características del paciente incluirían los *diuréticos*, en el tratamiento de estados muy congestivos; *bloqueantes de receptor tipo 1 de angiotensina II*, para cuando los IECA/ARA II no son bien tolerados por efectos secundarios; *inhibidores del canal IF como la Ivabradina*, para el control de la FC en pacientes en ritmo sinusal... (3)

En el abordaje de la IC con FEVI moderada-reducida y conservada, no existe evidencia de disminución de la mortalidad con el tratamiento del que se dispone actualmente, exceptuando patologías causales concretas que son susceptibles de tratamiento específico. (3)

El pronóstico del paciente con IC ha mejorado considerablemente desde los primeros ensayos clínicos para los pacientes con FEVI-reducida susceptibles a tratamiento, pero aún con una pauta farmacológica óptima la calidad de vida y supervivencia no son buenas (3).

Uno de los factores que condicionan el pronóstico de estos pacientes son las agudizaciones de la IC, las cuales se definen como un “*conjunto de síntomas o signos de fallo cardiaco de inicio gradual que llevan al paciente a buscar asistencia médica urgente*”. Los episodios de IC aguda son la causa principal de hospitalización en >65 años y se asocian a una elevada tasa de mortalidad y de reagudización. La mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes es de 4-10%. (3)

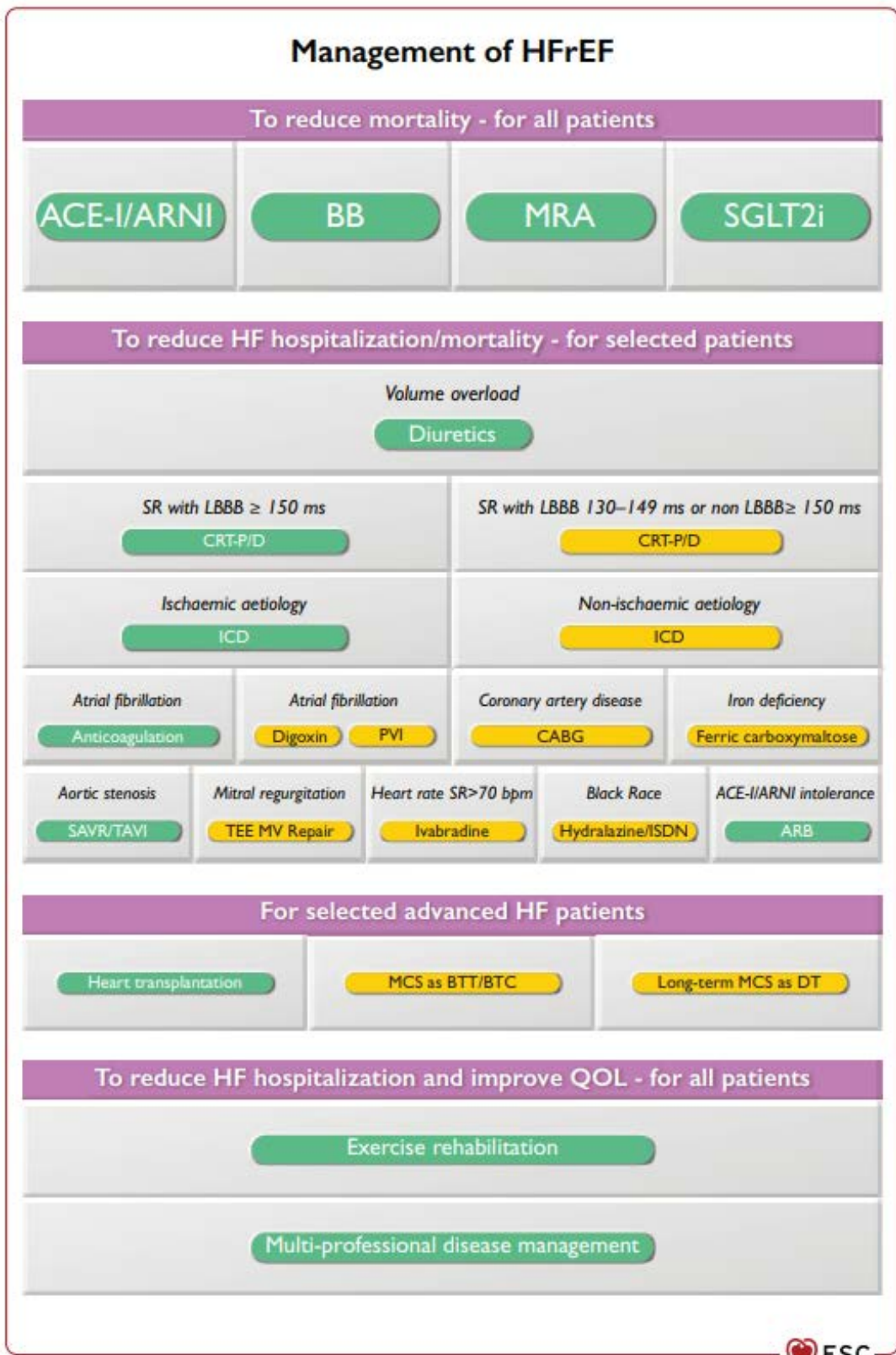


Figura 5. Algoritmo terapéutico de la IC con FEVI reducida.

Estos episodios pueden ser la primera manifestación de la IC, aunque lo más frecuente es que se produzcan en el paciente con IC conocida. Existen factores extrínsecos precipitantes que pueden favorecer a la aparición de las agudizaciones aún sin ser la causa principal. La determinación de estos factores y tratamiento de los mismos cuando se encuentran alterados, podría mejorar el pronóstico y reducir las hospitalizaciones.

<p>FACTORES ESTANDARIZADOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones sistémicas (respiratorias, urinarias, etc.). • Hipertensión no controlada. • Isquemia cardiaca aguda/infarto de miocardio. • Arritmias (fibrilación auricular rápida, flutter, bradicardia, etc.). • Incumplimiento del tratamiento y la dieta. • Toxicidad (cocaína, digital, alcohol, etc.). • Valvulopatías agudas (insuficiencia mitral, etc.). • Estados con gasto cardiaco aumentado (beri-beri, tirotoxicosis, etc.). • Miocarditis. • Embolismo pulmonar. • Desarrollo de comorbilidades (anemia, hipotiroidismo, insuficiencia renal, etc.). <p>FACTORES NO ESTANDARIZADOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescripción inadecuada de fármacos o dosis (antiinflamatorios, tiazolidindionas, antagonistas nuevos del calcio, diuréticos, etc.). • Estrés físico. • Estrés emocional. • Embarazo. • Contaminación ambiental. • Intervenciones quirúrgicas. • Hipoalbuminemia grave. <hr/> <p>En negrita: factores prevenibles.</p>

Figura 6. Tabla de factores precipitantes de IC aguda.

La anemia, normalmente hipocrómica y microcítica, es la que caracteriza a estos pacientes y va acompañada de ferropenia. La ferropenia, definida como ferritina sérica <100ng/ml o 100-299ng/ml y Saturación de transferrina <20%; es muy común en estos pacientes y constituye un factor de peor pronóstico al asociarse con intolerancia al ejercicio, peor calidad de vida y riesgo elevado de hospitalización incluso sin la existencia de anemia.

La ferropenia, con o sin anemia; es un hallazgo común; entre los pacientes con IC aguda hospitalizados, y se relaciona con un peor pronóstico. Es por todo esto que los pacientes con IC crónica, FEVI<45% y ferropenia constituyen una población diana sobre la cual actuar precozmente para mejorar la supervivencia y riesgo de hospitalización. (21)

5.OBJETIVOS.

Conocer la eficacia y seguridad de la terapia con hierro carboximaltosa en el paciente con IC (FEVI<50%) y ferropenia (ferritina < 100µg/L o 100-299µg/L si IST<20%) con o sin anemia. Se consideraron para la evaluación de la eficacia: clínica, calidad de vida (QoL) y capacidad funcional (clasificación funcional de la NYHA, 6MWT), consumo pico de O₂ (VO₂), tolerancia al ejercicio y reagudizaciones (hospitalización). Para la evaluación de la seguridad a largo plazo se utilizaron los efectos secundarios.

6.MÉTODO.

6.1 Búsqueda bibliográfica.

Con el propósito de cumplir con los objetivos se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura médica hasta septiembre de 2021, en las principales bases de datos biomédicas: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Centre for Reviews and Recommendations, Cochrane.

Se usaron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos, elaborando combinaciones de múltiples palabras clave y términos libres relevantes, como: “*chronic heart failure AND ferric carboxymaltose*”, “*ferric carboxymaltose and heart failure*”, “*cardiovascular mortality AND ferric carboxymaltose*”. Completamos la búsqueda con la revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados.

Otros datos no publicados se obtuvieron mediante una búsqueda general en Internet (organizaciones y sociedades científicas relevantes).

6.2 Selección de estudios.

Para llevar a cabo la selección de los estudios, se procedió a la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes más relevantes.

Con la búsqueda se encontraron un total de 34 publicaciones, de los cuales se excluyeron:

- 12 por tener un diseño de estudio diferente de ensayo clínico (metaanálisis, estudios controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, protocolos...)
- 5 por tratarse de una justificación o explicación de las características de estudio.
- 7 por ser subanálisis de otros estudios o artículos publicados.
- 6 por analizar variables diferentes a las especificadas en los criterios de inclusión (función renal, coste-efectividad, pacientes con resincronización cardíaca reciente...)

Tras este proceso, fueron incluidos 4 estudios.

6.3 Extracción de datos y síntesis de información.

Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos mediante el uso de un formulario de extracción de datos predefinido y diseñado específicamente para cubrir los aspectos relevantes relacionados con las características generales de los estudios y los pacientes.

Los resultados fueron agregados y sintetizados en tablas, acorde con los criterios de resultado clave preestablecidos.

ASPECTOS CONSIDERADOS.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN
Idioma	Se incluyeron estudios en inglés.
Tipo de publicación	Se incluyeron en el análisis estudios originales publicados en revistas científicas con revisión externa.
Diseño del estudio	Se incluyeron ensayos clínicos. Se excluyeron estudios de cohortes, de casos y controles, estudios transversales, series de casos y revisiones narrativas.
Características de los pacientes	Pacientes con IC FEVI<50%, con ferropenia con o sin anemia.
Tipo de intervención	Se incluyeron estudios que evaluaran variables cardiovasculares diversas.
Tamaño muestral	No se establecieron límites.
Tiempo de seguimiento	No se establecieron límites.
Resultados	Se consideraron estudios que proporcionan datos sobre: estatus clínico (síntomatología, calidad de vida), agudizaciones (hospitalización) y mortalidad (total y por causa cardiovascular).

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la búsqueda de publicaciones.

7.RESULTADOS

Para evaluar la eficacia de la terapia con hierro carboximaltosa se analizaron las siguientes variables: cambios en los niveles analíticos (ferritina, IST), capacidad funcional (NYHA, PGA, 6MWT, VO₂), calidad de vida (“cuestionario de cardiomiopatía de Kansas city”, “EQ-5D visual analog scale”), hospitalización y eventos agudos, mortalidad de origen cardiovascular.

7.1 Estudio FAIR-HF.

El objetivo primario del estudio consistía en un PGA llevado a cabo por el paciente y la evaluación funcional acorde a la NYHA a las 24 semanas de tratamiento.

El objetivo secundario incluía: PGA, evaluación funcional acorde a la NYHA, 6MWT, la puntuación global en el “cuestionario de cardiomiopatía de Kansas city” y la “EQ-5D visual analog scale”. Realizados en las semanas: 4, 12 y 24.

Se establecieron además puntos de seguridad como: eventos de gravedad variables, hospitalización y muerte hasta la semana 26. Las causas de muerte y hospitalización a tener en cuenta se estandarizaron previamente al inicio del ensayo.

Con respecto a los resultados del objetivo primario, el PGA un 50% en el grupo a tratamiento con hierro notificó una mejoría notable o moderada, frente a un 28% en el grupo placebo (OR=2.51; IC al 95% (1.75-3.61) $p<0.001$). La evaluación funcional por la escala NYHA, en comparación con la realizada al inicio del estudio; mostró una mejoría en el grupo Fe-carboximaltosa con un 47% de los sujetos situándose en una clase I-II de la NYHA, con respecto al grupo placebo que obtuvo un 30% (OR=2.40; IC al 95% (1.55-3.71; $p<0.001$).

En el análisis del objetivo secundario destaca la mejoría significativa, del grupo HCM frente al placebo; del PGA en las semanas 4 y 12, de la distancia recorrida en el 6MWT, de la puntuación el EQ-5D visual analog scale y de los resultados del “cuestionario de cardiomiopatía de Kansas city” en las semanas 12 y 24.

No se encontraron diferencias significativas en los objetivos primarios y secundarios entre los pacientes con o sin anemia.

Las tasas de mortalidad, hospitalización y eventos de mayor o menor gravedad fueron similares en los dos grupos. Hubo una menor tendencia a la hospitalización (de cualquier etiología cardiovascular) en los pacientes a tratamiento con hierro frente al placebo (HR, 0.53; al 95% CI, 0.25-1.09; $p=0.08$). (22)

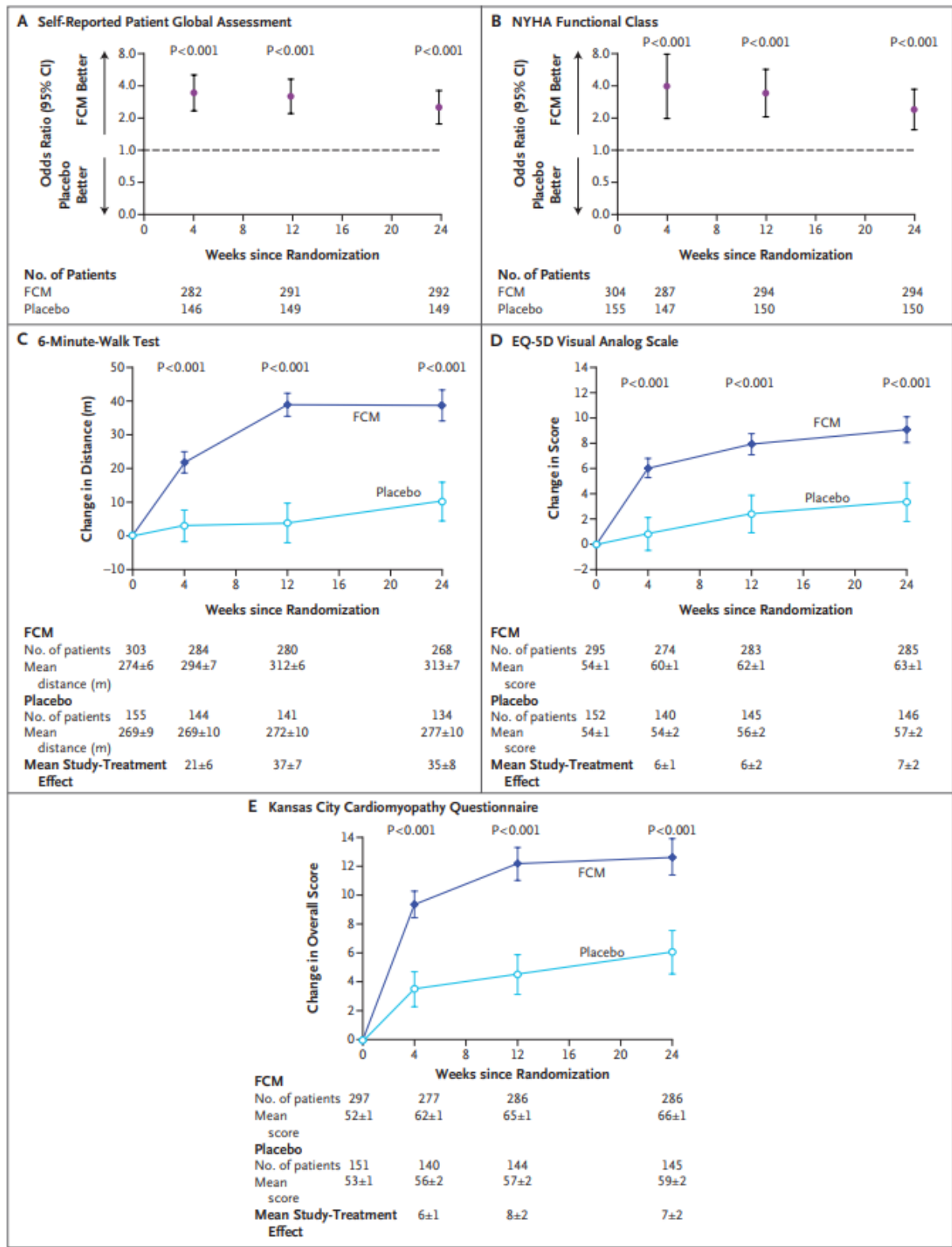


Figura 7. Comparación de resultados obtenidos en grupo HCM vs. Grupo Placebo. Objetivos primarios y secundarios del estudio FAIR-HF.

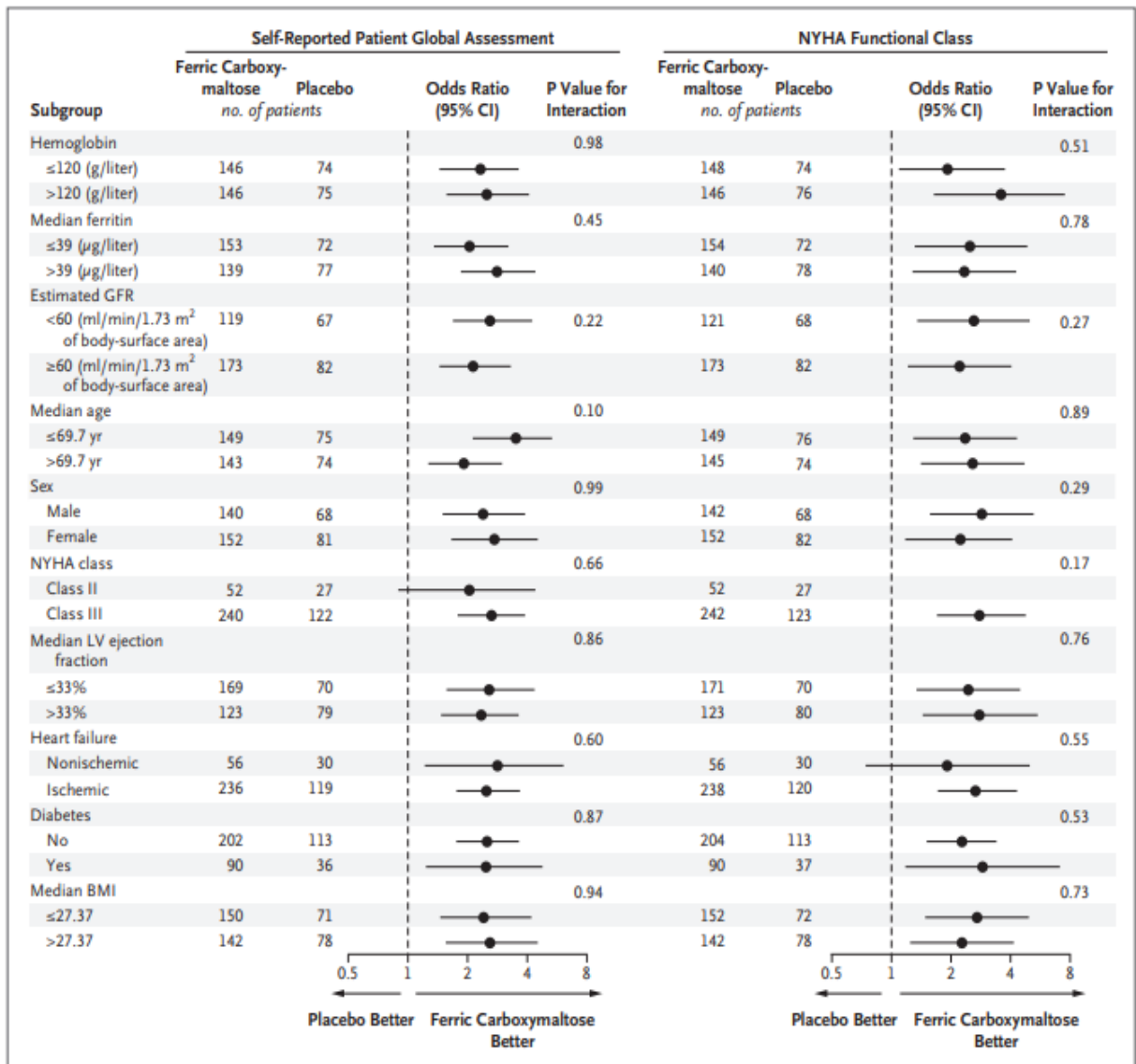


Figura 8. PGA y clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) en subgrupos predefinidos según el tratamiento asignado.

7.2 Estudio CONFIRM-HF

El objetivo primario del estudio consistía en analizar la mejoría de la distancia recorrida en el 6MWT en la semana 24, con respecto al resultado de la evaluación inicial.

Los objetivos secundarios incluían: cambios en la clase funcional de la NYHA, PGA, distancia recorrida en 6MWT, puntuación de fatiga y calidad de vida relacionada con la salud (evaluada mediante “cuestionario de cardiopatía de Kansas city- KCCQ” y la “EQ-5D visual analog scale”) cambios en los niveles analíticos en las semanas 6, 12, 24, 36 y 52.

Se evaluaron como objetivos secundarios adicionales, relacionados con los resultados:

- tasas de hospitalización, tasas de hospitalización de origen CV y tasas de hospitalización por empeoramiento de la IC.
- Fecha de primera hospitalización, de hospitalización de causa cardiovascular o por empeoramiento de la IC.
- Fecha de muerte por motivos cardiovasculares, por cualquier causa y por empeoramiento de la IC.

Con respecto a los resultados, de los 304 pacientes que iniciaron el estudio, 3 participantes se excluyeron del análisis final debido a que no completaron los estudios finales (ninguno tuvo eventos agudos, hospitalizaciones o eventos mortales). De los 301 pacientes: 150 fueron asignados HCM y 151 placebo.

En los resultados del objetivo primario en el grupo que recibió HCM se observó un aumento en la distancia del 6MWT de $18\pm 8m$, mientras que en el grupo placebo se observó una disminución de la distancia recorrida en el 6MWT $16\pm 8m$. Por tanto, la diferencia en los resultados del 6MWT en la semana 24 en HCM-placebo fue de $33\pm 11m$ con una $P=0.002$.

En relación a los resultados de los objetivos secundarios el uso de HCM con respecto al placebo demostró:

- beneficio significativo en la PGA a partir de la semana 12 ($p=0.035$ en semana 12, $p=0.047$ en la semana 24 y $p=0.001$ a partir de la semana 36).
- mejoría significativa de la clase funcional de la NYHA a partir de la semana 24 ($p=0.004$ en la semana 24 y $p<0.001$ a partir de la 36)
- aumento significativo de la diferencia de distancia recorrida (HCM-placebo) en el 6MWT en la semana 36 (42 m, IC al 95% (21m-62m), $p<0.001$) y en la semana 52 (36m con IC al 95% (16m-57m) con $p<0.001$).
- disminución significativa en la puntuación del “fatigue score” a partir de la semana 12.
- efectos beneficiosos significativos sobre la calidad de vida medidos a través del KCCQ a partir de la semana 12. Se vieron efectos beneficiosos en los resultados del EQ-5D, pero solo se alcanzaron diferencias significativas en la semana 36.

Durante el estudio, 76 pacientes fueron hospitalizados al menos 1 vez (HCM: 32 pacientes vs. Placebo: 44 pacientes). El tratamiento con HCM se asoció a una reducción significativa del riesgo de hospitalización por empeoramiento de la IC con una HR de 0.39 con IC al 95% de (0.19-0.82) y $p=0.009$. La mortalidad fue similar en los dos grupos. (23)

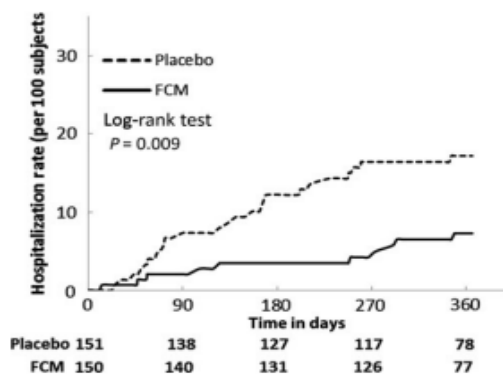
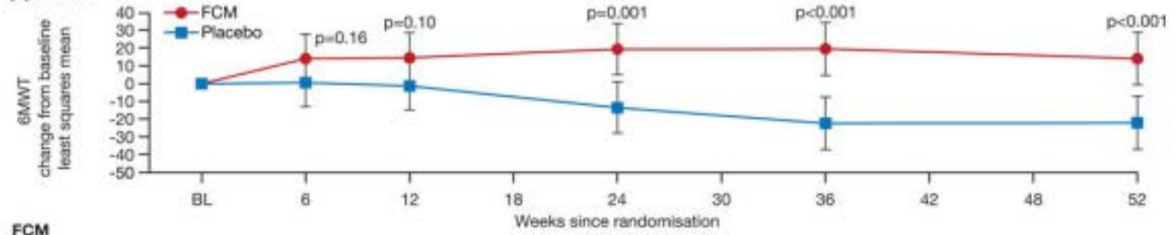


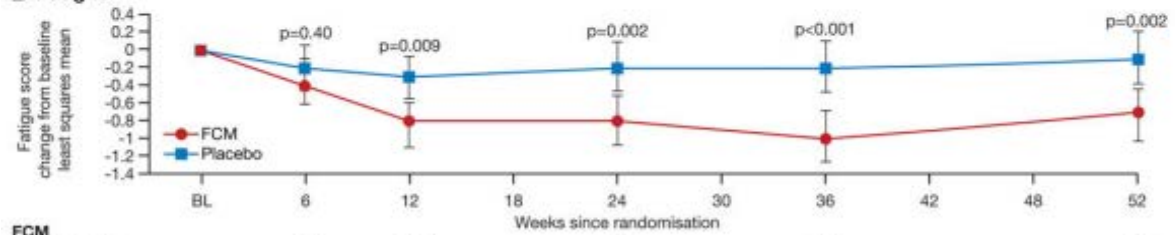
Figura 9. Tiempo transcurrido hasta primera hospitalización en HCM vs. Placebo. El tiempo fue estimado mediante el uso del método de Kaplan-Meier.

A 6MWT



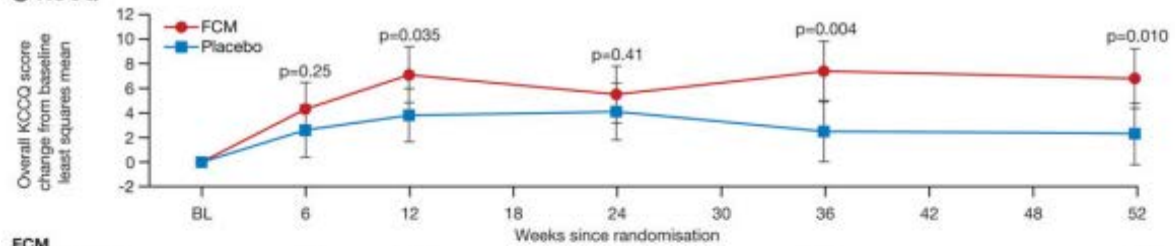
FCM	6	12	24	36	52
No of patients	143	137	130	122	125
LS mean (95% CI)	14 (0, 28)	15 (1, 29)	19 (5, 34)	20 (5, 34)	14 (-1, 29)
Placebo	6 <td>12 <td>24 <td>36 <td>52 </td></td></td></td>	12 <td>24 <td>36 <td>52 </td></td></td>	24 <td>36 <td>52 </td></td>	36 <td>52 </td>	52
No of patients	148	146	131	123	121
LS mean (95% CI)	1 (-13, 14)	-1 (-15, 12)	-14 (-28, 1)	-22 (-37, -8)	-22 (-37, -7)
FCM vs Placebo	14 (-5, 33)	16 (-3, 35)	33 (13, 53)	42 (21, 62)	36 (16, 57)

B Fatigue



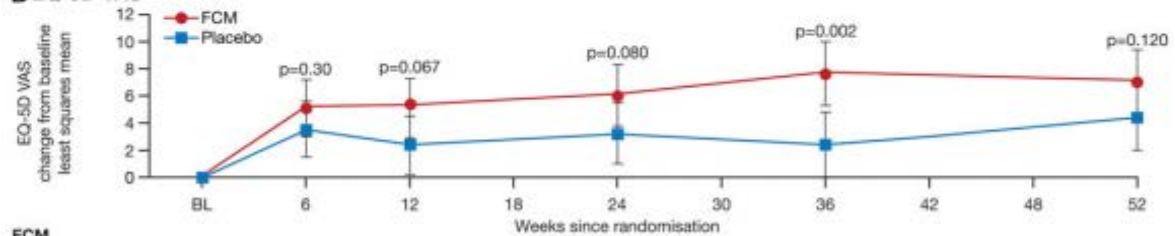
FCM	6	12	24	36	52
No of patients	139	128	121	111	110
LS mean (95% CI)	-0.4 (-0.6, -0.1)	-0.8 (-1.1, -0.5)	-0.8 (-1.1, -0.5)	-1.0 (-1.3, -0.7)	-0.7 (-1.0, -0.4)
Placebo	6 <td>12 <td>24 <td>36 <td>52 </td></td></td></td>	12 <td>24 <td>36 <td>52 </td></td></td>	24 <td>36 <td>52 </td></td>	36 <td>52 </td>	52
No of patients	141	138	120	111	103
LS mean (95% CI)	-0.2 (-0.4, 0.1)	-0.3 (-0.6, -0.1)	-0.2 (-0.5, 0.1)	-0.2 (-0.5, 0.1)	-0.1 (-0.4, 0.2)
FCM vs Placebo	-0.2 (-0.5, 0.2)	-0.5 (-0.9, -0.1)	-0.6 (-1.0, -0.2)	-0.8 (-1.2, -0.4)	-0.7 (-1.1, -0.2)

C KCCQ



FCM	6	12	24	36	52
No of patients	143	131	125	114	114
LS mean (95% CI)	4.3 (2.1, 6.5)	7.1 (4.9, 9.4)	5.5 (3.1, 7.8)	7.4 (5.0, 9.9)	6.8 (4.4, 9.2)
Placebo	6 <td>12 <td>24 <td>36 <td>52 </td></td></td></td>	12 <td>24 <td>36 <td>52 </td></td></td>	24 <td>36 <td>52 </td></td>	36 <td>52 </td>	52
No of patients	146	143	124	113	106
LS mean (95% CI)	2.6 (0.4, 4.7)	3.8 (1.6, 6.0)	4.1 (1.8, 6.4)	2.5 (-0.2, 4.8)	2.3 (-0.2, 4.8)
FCM vs Placebo	1.8 (-1.2, 4.8)	3.3 (0.2, 6.4)	1.3 (-1.9, 4.6)	5.0 (1.6, 8.3)	4.5 (1.1, 7.9)

DEQ-5D VAS



FCM	6	12	24	36	52
No of patients	143	131	125	114	114
LS mean (95% CI)	5.1 (3.0, 7.2)	5.2 (2.9, 7.3)	6.0 (3.8, 8.3)	7.6 (5.3, 10.0)	7.0 (4.7, 9.4)
Placebo	6 <td>12 <td>24 <td>36 <td>52 </td></td></td></td>	12 <td>24 <td>36 <td>52 </td></td></td>	24 <td>36 <td>52 </td></td>	36 <td>52 </td>	52
No of patients	145	141	124	113	106
LS mean (95% CI)	3.5 (1.5, 5.6)	2.4 (0.2, 4.5)	3.2 (1.0, 5.5)	2.4 (0.04, 4.8)	4.4 (2.0, 6.9)
FCM vs Placebo	1.5 (-1.4, 4.4)	2.8 (-0.2, 5.8)	2.8 (-0.3, 5.9)	5.2 (2.0, 8.5)	2.6 (-0.7, 5.9)

Figura 10. Comparación de los resultados obtenidos HCM vs. Placebo en el estudio CONFIRM-HF.

7.3 Estudio EFFECT-HF.

El objetivo primario del estudio EFFECT-HF era analizar la variación en el consumo pico de O₂ (VO₂Peak o CPET), en la medición a las 24 semanas con respecto al valor inicial.

Los objetivos secundarios incluían los efectos sobre: los índices hemáticos (Hb, ferritina, IST), péptidos natriuréticos, clase funcional de la NYHA, PGA. A mayores se incluyeron parámetro de seguridad (hospitalización y muerte).

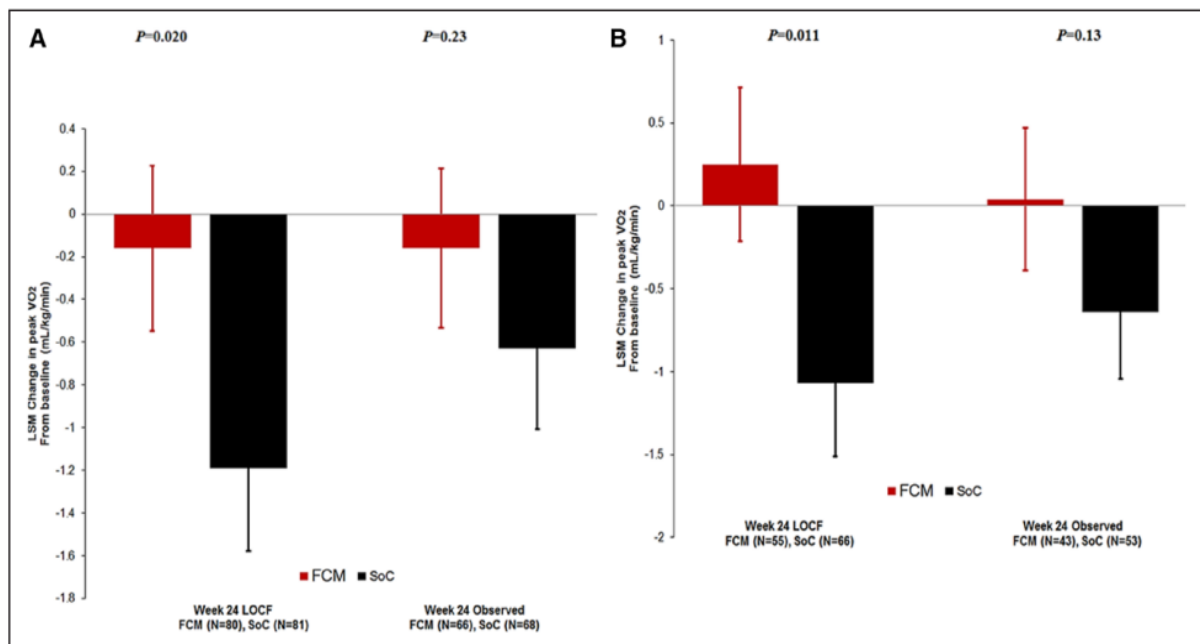


Figura 11. Efecto sobre el consumo pico de VO₂ a las 24 semanas (HCM vs. Terapia Hierro oral estándar).

Con respecto a los resultados, de los 174 pacientes que participaron, 2 fueron excluidos del análisis final de resultados. En total 86 pacientes recibieron HCM: recibieron 1 administración 37 (42%), 2 administraciones 48 (55%) y 3 dosis 3 (3%); y 86 pacientes recibieron el tratamiento con hierro oral estándar.

En la medición de la CPET los dos grupos tenían valores iniciales similares. En la determinación de la semana 24, se observó que el CPET en el **grupo-terapia estándar disminuyó** IC 95% de (-1.19±0.389 ml/min/kg), mientras que **no se vio modificado en el grupo HCM** manteniendo una diferencia de IC(-0.16±0.387ml/kg/min). La diferencia HCM vs. Terapia Fe oral: IC al 95% (1.04± 0.44 ml/kg/min), P=0.020. No hubo diferencias significativas en los resultados de los pacientes con anemia (Hb<12g/dl) y sin anemia que se sometieron a la terapia con HCM.

El análisis de los objetivos secundarios se realizó durante el seguimiento en las semanas 6, 12 y 24 del estudio.

- La clase funcional NYHA mejoró significativamente en el grupo HCM con respecto al grupo control (p<0.05).

- En los valores de la PGA no se observaron diferencias significativas hasta la semana 12, manteniéndose en la 24; donde las diferencias eran estadísticamente significativas a favor del grupo HCM ($p < 0.05$).
- No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los valores de BNP y NT Pro-BNP. En el análisis por protocolo la diferencia en los valores del NT Pro-BNP a favor del grupo HCM alcanzaron la significación estadística ($p = 0.048$).
- En el grupo con HCM todos los índices hemáticos habían incrementado sus valores en la semana 24: Hb 13.9 ± 1.3 g/dl, ferritina 238 ± 150 ng/ml e IST $27 \pm 8\%$; siendo la diferencia con respecto a los valores iniciales estadísticamente significativa. En el grupo control se observaron pequeños cambios en la Hb y ferritina de la semana 24, que no fueron estadísticamente significativos. La IST se incrementó en un 20.2%, con respecto al valor inicial; alcanzando la significación estadística ($p = 0.035$). Las diferencias entre ambos grupos fueron significativamente diferentes a favor del grupo HCM ($p < 0.05$).

Por último, durante el seguimiento se tuvieron en cuenta las hospitalizaciones y muertes (de cualquier etiología). En las 24 semanas fallecieron 5 pacientes (2 muerte súbita, 1 agudización de la IC y 2 por complicación durante una agudización de la IC), todos pertenecientes al grupo control.

Se contabilizaron 58 hospitalizaciones, pero ninguna se consideró un resultado de la terapia administrada por los médicos asistenciales. En los análisis adicionales (post hoc), se comparó el número de pacientes con una agudización o muerte: 11 pacientes con HCM fueron hospitalizados por IC, pero no hubo muertes; mientras que en el grupo control 4 pacientes fallecieron y 5 fueron hospitalizados (+1 paciente que sufrió un episodio de FV y se recuperó en casa al ser portador de un desfibrilador implantable); sumando un total de 9+1. (24)

	Ferric Carboxymaltose (n=88)	Standard of Care (Controls) (n=86)
No. of deaths	0	4
Hospitalizations		
Total	37	21
Reason for hospitalizations		
Worsening heart failure	13	13
Other cardiovascular reason	13	3
Noncardiovascular reason	11	4
Unknown	0	1

Figura 12. Número de muertes y hospitalizaciones en ambos grupos durante el estudio EFFECT-HF.

7.4 Estudio AFFIRM-HF

El objetivo primario consistía en analizar la eficacia, el número de hospitalizaciones por fallo cardíaco agudo y muerte de causa cardiovascular hasta la semana 52 en aquellos pacientes que hubiesen recibido al menos una dosis de HCM y realizasen al menos un análisis durante el seguimiento.

Los objetivos secundarios recopilados hasta la semana 52, incluían:

- N° de hospitalizaciones por fallo cardíaco agudo y muerte.
- N° de muertes de origen cardiovascular.
- N° de hospitalizaciones por fallo cardíaco agudo.
- Fecha de primera hospitalización por fallo agudo.
- Días perdidos por hospitalización o muerte.

La gestión y el seguimiento de los participantes de este estudio se vio afectado por la pandemia de Covid-19. El impacto de los casos de Covid-19, cambios en los servicios sanitarios disponibles, y las consecuencias potenciales del covid-19 sobre la epidemiología del fallo cardíaco fueron tomados en consideración, al ser una amenaza impredecible hacia el desarrollo normal de un ensayo clínico de estas características. Basándose en las recomendaciones de la “Heart failure Association of the European Society of Cardiology”, “European Medicines Agency”, “The US Food and Drug Administration”, el plan de análisis estadístico incluía un análisis de sensibilidad Pre-Covid-19. Estos se tuvieron en cuenta a la hora de analizar los resultados obtenidos en el estudio.

Participaron 1132 pacientes: 567 recibieron HCM y 565 recibieron placebo. La primera dosificación de HCM se realizó durante la hospitalización en curso y la segunda en la semana 6 de seguimiento. Tercera y cuarta dosis se administraron en la semana 12 y 24, solo a aquellos pacientes que mostraban ferropenia refractaria al tratamiento previo o que tenía niveles de Hb entre 8-15g/cl.

Se registraron un total de 370 hospitalizaciones por fallo cardíaco agudo y muerte en el grupo a tratamiento con HCM, mientras que en el grupo placebo 451 (RR 0.80 con IC al 95% de (0.64-1), $p=0.05$). El efecto de la terapia con HCM evaluado en los objetivos primarios del estudio, se mantuvo consistente en todos los subgrupos.

Hubo un total de 217 hospitalizaciones por fallo cardíaco en los pacientes con HCM y 294 en el grupo placebo (RR 0.74, IC (0.58-0.94) $p=0.013$). La incidencia de muerte cardiovascular fue de 77 (14%) de 558 pacientes a tratamiento con HCM, mientras que fue de 78 (14%) de 550 en el grupo placebo (HR 0.96 al 95% IC 0.70-1.32 $p=0.81$).

En el análisis del conjunto muerte CV y/o primera hospitalización por fallo cardíaco agudo, se registraron 181 casos por 558 pacientes tratados con HCM (32%) y 209 casos por 550 a tratamiento con placebo (HR 0.80, 95% IC 0.66-0.98 $p=0.03$). Con respecto a las hospitalizaciones de origen cardiovascular, hubo un total de 295 en los pacientes con HCM y 374 en el grupo placebo (RR 0.77 IC 0.62-0.95, $p=0.015$).

El número de días perdidos por hospitalización o muerte fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron HCM (369 días/ 100 pacientes-año vs. 548 días/ 100 pacientes-año, RR 0.67 con IC 0.47-0.97 al 95%, $p=0.035$).

La incidencia de eventos adversos reportados por los investigadores fue similar en ambos grupos. Eventos adversos serios ocurrieron en 250 de 559 pacientes con HCM (45%) y en 282

de 551 pacientes con placebo (51%). El evento adverso más registrado por los investigadores fueron los trastornos cardíacos (40% de los pacientes con HCM y 44% de los pacientes con placebo).

Durante la fase de tratamiento (hasta la semana 24), 80% de los pacientes asignados a HCM recibieron 1 o 2 dosis de la terapia asignada. El 53% de los pacientes con placebo precisaron entre 3-4 dosis.

En cuanto a los resultados obtenidos de la evaluación analítica la variación en las cifras de Hb en la semana 52 con respecto a las iniciales fue de 0.80 g/dl en el grupo HCM y de 0.30 g/dl en el grupo placebo. En comparación con el grupo a tratamiento con placebo se observó un aumento de los valores de ferritina y transferrina a partir de la semana 6, manteniéndose significativamente más elevado en la semana 52.(21)

	Ferric carboxymaltose (n=558)		Placebo (n=550)		Rate ratio (95% CI)	p value
	Number of events	Rate per 100 patient-years	Number of events	Rate per 100 patient-years		
Modified intention-to-treat analysis						
Total heart failure hospitalisations* and cardiovascular death	293	57.16	372	72.51	0.79 (0.62-1.01)	0.059
Total cardiovascular hospitalisations* and cardiovascular death	370	76.04	451	95.13	0.80 (0.64-1.00)	0.050
Total heart failure hospitalisations*	217	31.72	294	43.15	0.74 (0.58-0.94)	0.013
Days lost due to heart failure hospitalisations and cardiovascular death†	NA	369.00	NA	548.40	0.67 (0.47-0.97)	0.035
COVID-19 sensitivity analysis‡						
Total heart failure hospitalisations* and cardiovascular death	274	55.24	363	73.48	0.75 (0.59-0.96)	0.024
Total cardiovascular hospitalisations* and cardiovascular death	350	75.07	440	97.35	0.77 (0.62-0.97)	0.024
Total heart failure hospitalisations*	202	31.19	287	44.30	0.70 (0.55-0.90)	0.005

NA=not applicable. *Total hospitalisations included first and recurrent events. If a patient was hospitalised for heart failure and died within 24 h of admission or if a patient was hospitalised for a cardiovascular reason and died within 24 h of admission, this was counted as one event. †Number of days lost due to heart failure hospitalisations or cardiovascular death corresponds to the total number of days in hospital for heart failure from randomisation to censoring (follow-up). Days lost due to cardiovascular death is added to the number of days lost due to heart failure hospitalisation. The total number of days lost is divided by the total patient-years of follow-up in each treatment group multiplied by 100. ‡Patients were censored in each country on the date when its first COVID-19 patient was reported in the respective country.

Figura 13. Resultados de eventos recurrentes en el estudio AFFIRM-HF.

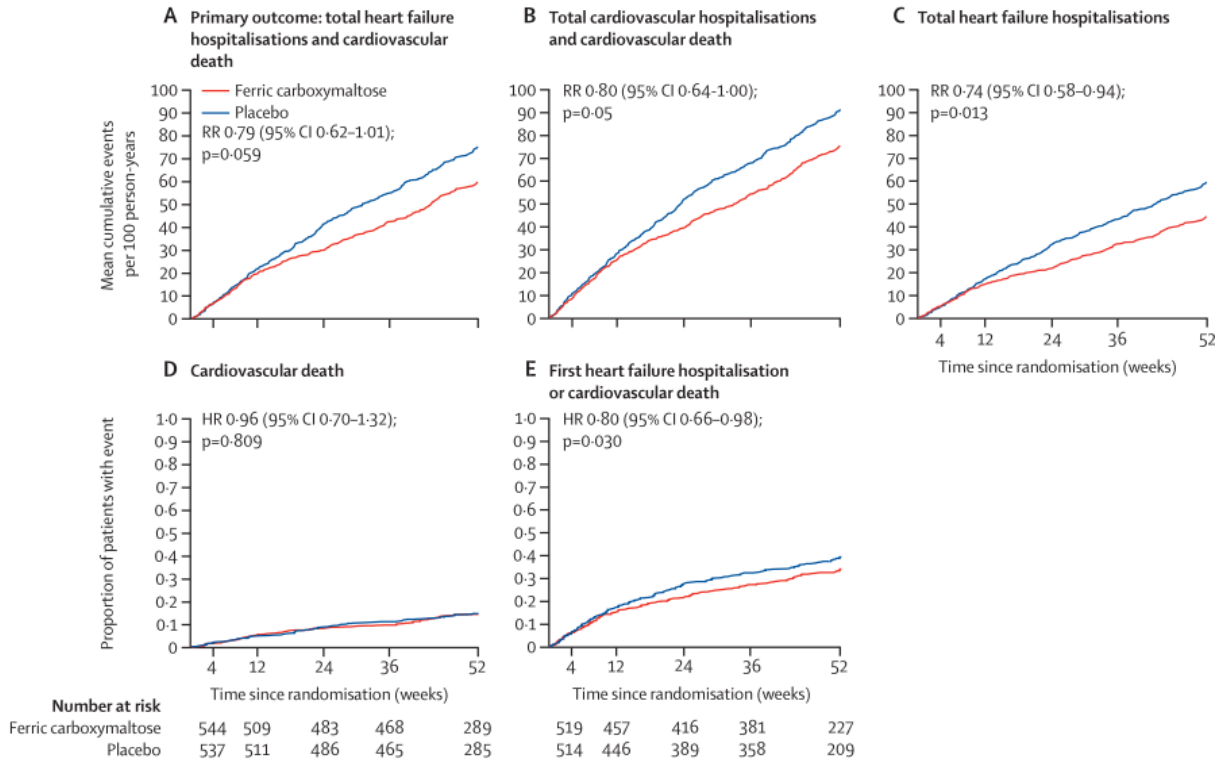


Figura 14. Resultados obtenidos en objetivos primarios y secundarios estudio AFFIRM-HF.

Estudio.	Población incluida	End-Point primario	Metodología.	Resultados del End-point primario
FAIR-HF (2009)	-Paciente con IC: *NYHA II y FEVI \leq 40% *NYHA III y FEVI \leq 45% - Hb 95-135gr/L - Ferropenia (ferritina <100 μ g o ferritina 100-299 μ g + IST<20%)	-PGA -valoración funcional NYHA.	-Tipo de estudio: ensayo clínico DC. -Participantes: 459. -Intervención: Hierro carboximaltosa vs. Placebo -Seguimiento: 24 semanas.	PGA: OR=2.51; IC al 95% (1.75-3.61) p<0.001 NYHA: OR=2.40; IC al 95% (1.55-3.71); p<0.001
CONFIRM-HF (2014)	-Paciente con IC con FEVI \leq 45%: -NYHA II-III -BNP>100pg/ml y/o Pro-BNP>400pg/ml. -Ferropenia: *ferritina sérica <100ng/ml *Ferritina 100-300ng/ml si IST<20% y Hb<15gr/dl.	-6MWT.	-Tipo de estudio: Ensayo clínico DC. -Participantes: 304. -Intervención: Hierro carboximaltosa vs. Placebo -seguimiento: 52 semanas.	6MWT: diferencia HCM vs. Placebo: 33 \pm 11m con una P=0.002.
EFFECT-HF (2017)	-Paciente >18 años con IC y FEVI \leq 45% -NYHA II-III -Terapia óptima >4s. Sin modificación en 2s previas. -BNP>100pg/ml o NT Pro-BNP>400pg/mL. -Pico VO ₂ : 10-20mL/Kg/min. -Ferropenia: *ferritina sérica <100ng/ml *Ferritina 100-300ng/ml si IST<20%.	-Pico VO ₂ o CPET (cardiopulmonary exercise testing).	-Tipo de estudio: Ensayo clínico abierto. -Participantes: 174. -Intervención: HCM vs. Terapia estándar con hierro oral. -seguimiento: 24 semanas.	-Pico VO ₂ : Diferencia HCM vs. Terapia Fe oral: IC al 95% (1.04 \pm 0.44 mL/KG/min), P=0.020.
AFFIRM-HF (2020)	-Paciente de >18 años hospitalizado por episodio de IC aguda (tx 40mg furosemida) -FEVI <50% -Ferropenia: ferritina <100 μ g o ferritina 100-299 μ g + IST<20%)	-nº total de hospitalizaciones por IC aguda y muerte causa CV.	-Tipo de estudio: Ensayo clínico doble ciego. -Participantes: 1132 -Intervención: HCM vs. Placebo. -seguimiento: 52 semanas.	-nº total de hospitalizaciones por IC o muerte CV HCM vs. Placebo: RR de 0.79 (IC 0.62-1.01 al 95%) p=0.059.

Tabla 2. Comparación de los estudios incluidos.

8.DISCUSIÓN

Quisiera comenzar la discusión sobre esta revisión sistemática sobre el tratamiento con HCM en pacientes con IC y ferropenia (con o sin anemia) mencionando un aspecto de vital importancia: el tipo de estudios incluidos en esta revisión.

De los estudios incluidos: 3 son ensayos clínicos aleatorizados doble ciego comparado con placebo (FAIR-HF, CONFIRM-HF y AFFIRM-HF) y 1 es un ensayo clínico abierto cuyo grupo control era la terapia con hierro oral estándar (EFFECT-HF). En los tres primeros se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, mientras que en el caso del EFFECT-HF se alcanzó esta significación estadística, pero con unas diferencias muy inferiores a las estimadas previamente al estudio.

Uno de los factores a estudiar, que ayudarían a valorar los resultados del EFFECT-HF; es la eficacia del tratamiento con hierro oral en estos pacientes. El estudio IRONOUT-HF, realizado sobre pacientes con IC sintomática y ferropenia; analizó el impacto de la terapia con hierro oral a través la CPET o consumo pico de O₂. En este no se observaron diferencias en la medición del consumo pico de O₂ en la semana 16 y tampoco mejoraron significativamente los niveles de ferritina. El IRONOUT-HF concluyó que el hierro oral no era útil para tratar a este tipo de pacientes.(25)

Con los resultados del estudio IRONOUT-HF, podemos llegar a la conclusión de que la escasa diferencia observada en el estudio EFFECT-HF, se debe más probablemente al diseño del mismo, más que al uso de hierro oral.

Poco después en el año 2014 con la publicación del estudio CONFIRM-HF, en el año 2016 se incluye en las Guías de práctica clínica de IC de la “Sociedad Europea de Cardiología”, la consideración de tratar a pacientes con IC y FEVI reducida con HCM para mejorar la sintomatología, la capacidad de ejercicio y calidad de vida. Posteriormente llegan los estudios EFFECT-HF (2017) y AFFIRM-HF (2020), que usando el mismo tipo de intervención estudian otras variables.

El objetivo primario del estudio EFFECT-HF consistía en una medición más objetiva de la tolerancia al ejercicio mediante el CPET o Consumo pico de O₂ (VO₂), algo similar a lo evaluado por el estudio CONFIRM-HF con el 6MWT.

El estudio AFFIRM-HF, a diferencia del resto de estudios; tiene como finalidad evaluar el impacto de esta terapia sobre la mortalidad y la hospitalización en estos pacientes. En los otros estudios el registro de las defunciones y de las hospitalizaciones se incluían dentro de los parámetros de seguridad, pero no eran objeto de estudio.

Con respecto a los resultados individuales de cada uno: el estudio **FAIR-HF** demostró que el tratamiento con HCM durante 24 semanas en el paciente con IC y ferropenia con o sin anemia mejoró los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida, sin asociarse con efectos secundarios inaceptables o efectos adversos. Evidenció mejorías en los dos objetivos primarios a partir de la semana 4 de seguimiento, manteniendo esta mejoría hasta la semana 24; siendo esta constante en todos los subgrupos.(22)

También se evaluó la tolerancia al ejercicio a través del 6MWT, que formaba parte de los objetivos secundarios a evaluar; la diferencia con respecto al grupo placebo fue estadísticamente significativa. Esto posteriormente fue evaluado por el estudio CONFIRM-HF.

Durante el seguimiento de estos pacientes se realizaron controles analíticos que incluían: ferritina, IST y Hb. Estas se usaron para realizar el cálculo de la dosis de HCM necesaria para repleción de las reservas de hierro y para determinar cuándo continuar o interrumpir el tratamiento. Para el cálculo de la dosis se hizo uso de la “fórmula de Ganzoni”. El tratamiento con HCM se administró a los pacientes durante un periodo de entre 3-7 semanas (una media de 6 dosis) durante la fase de corrección. Se usaron dosis de 200mg por inyección, a una frecuencia de 1 dosis por semana en la fase de corrección; y 1 dosis al mes en la fase de mantenimiento del ensayo. Esta constituye una de las limitaciones de este estudio, al solo poder aplicarse los resultados a este régimen específico de dosificación.

Se observó que la terapia era beneficiosa independientemente de la presencia de anemia, convirtiendo a la ferropenia en una diana terapéutica específica. Incluso, en los pacientes con anemia que no experimentaron un aumento de los niveles de hemoglobina, pero si mejoraron sus niveles de hierro; se observó una mejoría de la sintomatología. En este estudio no se incluyeron pacientes con hemoglobina > 13,5g/l, por lo que no se puede recomendar el tratamiento en este subgrupo.

El **CONFIRM-HF** se plantea como un estudio para ampliar la evidencia aportada por el AFFIRM-HF. Caracterizándose este por: un objetivo primario más robusto para la evaluación clínica de los pacientes (*clase funcional NYHA y PGA en el FAIR-HF vs. 6MWT en el CONFIRM-HF*), mayor tiempo de seguimiento (*6 meses FAIR-HF vs. 12 meses en el CONFIRM-HF*), evaluación de la reducción del riesgo de hospitalización y modificación de la fórmula de elección de dosis, haciendo uso de una forma más sencilla y más aplicable en la práctica clínica. (23)

Como objetivo primario se analizó el impacto de la terapia con HCM mediante la mejoría observada en la distancia del 6MWT. La corrección de la ferropenia con HCM fue acompañada de una buena tolerancia y un buen perfil de seguridad. La mejoría en la distancia recorrida en el 6MWT se observó a partir de la semana 6 y alcanzó la significación estadística en la semana 24, manteniéndose hasta el final del seguimiento en la semana 52. Hasta el momento este tipo de resultados solo se habían observado en los pacientes con resincronización cardíaca. Esta mejoría se observó en todos los subgrupos, incluyendo pacientes con y sin anemia.

El tipo de pacientes incluidos en el estudio representan la población actual con IC sistólica y tratamiento médico óptimo. Las características de los participantes son similares a las utilizadas en la selección del estudio FAIR-HF, excepto por algunas diferencias:

- Clase funcional NYHA II-III. En el estudio CONFIRM-HF se intentó incluir un número similar de pacientes con NYHA II y III; mientras que en el estudio FAIR-HF solo el 18% tenían una clase funcional NYHA II.
- FEVI reducida. Ambos estudios incluyen a pacientes con FEVI < 40% pero en el CONFIRM-HF la FEVI se encuentra en torno a 37%, mientras que en el FAIR-HF la FEVI era de 32%.
- Pacientes con o sin anemia. En el estudio FAIR-HF el límite de la Hb estaba en 13,5g/L. En el estudio CONFIRM-HF se amplía este límite superior hasta Hb < 15g/L.

La mejoría clínica fue observada en ambos estudios independientemente de la severidad clínica, lo cual sostiene la aplicabilidad clínica de estos resultados en un amplio rango de pacientes.

Se realizó análisis de sangre periódicos para valorar los marcadores de ferropenia (ferritina, IST). A diferencia del estudio FAIR-HF, que hizo uso de estos valores para determinar la dosificación de HCM a través de la fórmula de Ganzoni, en el estudio CONFIRM-HF se usó un régimen simplificado para determinar la dosificación. Esta fórmula fue propuesta por Evstatiev et al (26) y utiliza únicamente: peso y Hb. Es considerada más eficaz que la fórmula tradicional de Ganzoni y tiene un buen perfil de seguridad.(23)

En el análisis por subgrupos se observó que la presencia de diabetes y alteración de la función renal modificaban los efectos del tratamiento, obteniendo un mayor beneficio que en el resto de subgrupos. Recientemente se ha demostrado que la ferropenia es común en los pacientes con patología coronaria con diabetes mellitus de tipo 2 concomitante. Toblli et al (27), ha concluido que, en pacientes con IC, ferropenia e insuficiencia renal, la terapia a corto plazo con hierro I.V. mejora significativamente la función renal. Estas observaciones, de todos modos; solo pueden ser usadas por el momento para formular hipótesis, no como guía para tomar decisiones clínicas.

La reducción de las hospitalizaciones por agudización de la IC formaba parte de los objetivos secundarios. Se observó que el tratamiento con HCM se relacionó con una reducción significativa del riesgo de primera hospitalización por agudización de la IC. Análisis posteriores que contabilizaban todas las hospitalizaciones por agudización, demostraban un efecto incluso mayor (RR HCM vs. Placebo =0.30). No se observó un descenso de la mortalidad.

En el estudio **EFFECT-HF**, la administración de HCM consiguió la repleción de hierro, así como una reducción de la sintomatología y mejoría del estado general de los pacientes; pero dadas las características del estudio, la relación entre la terapia con HCM y la VO₂ no puede ser determinada.

La medición pico de VO₂ durante CPET es considerado el “*gold standard*” en la evaluación de la capacidad de ejercicio y un predictor pronóstico de la IC. Es una prueba costosa y larga, pero que tiene una mayor capacidad para valorar la severidad y el pronóstico de la enfermedad.(24)

El análisis de los resultados obtenidos sostiene la existencia de una diferencia HCM vs. Terapia convencional de 1.04mL/kg/min a favor del HCM. Esta diferencia supone un 7.5%, siendo esta menor que la esperada; puede ser clínicamente significativa ya que estudios recientes han demostrado que cada 6% de diferencia en el pico de VO₂ se asocia a una diferencia del 5% en mortalidad y hospitalización por cualquier causa.(28)

Una de las cosas a puntualizar del estudio EFFECT-HF es su incorporación de las personas fallecidas en el análisis de datos obtenidos. La imputación de los datos que faltan es notoriamente difícil. El efecto de la HCM en el VO₂ máximo sería menor y no sería estadísticamente significativo si no hubiéramos imputado los datos. Sin embargo, la muerte en el EFFECT-HF es un hallazgo real y objetivo, por lo que el comité de dirección acordó la imputación de las mismas antes de iniciar el estudio. Además, ignorar las muertes habría provocado una selección y podría llevar a una estimación sesgada del efecto del tratamiento.

Por último, en el estudio **AFFIRM-HF**; el objetivo primario es contabilizar el número de eventos clínicos después de una primera hospitalización (hospitalización por episodio de agudización y/o muerte de origen cardiovascular). En los estudios comentados previamente, el registro de hospitalizaciones y muertes, durante el estudio; formaban parte del objetivo secundario o del registro de eventos adversos (aunque no estuvieran relacionados con la terapia a estudio).

Otra diferencia importante a resaltar es que en el estudio AFFIRM-HF, los pacientes se incluían en el estudio después de una hospitalización por episodio de IC aguda con ferropenia concomitante, mientras que en los estudios anteriores los participantes eran pacientes ambulatorios que a pesar de contar con una terapia adecuada aun referían sintomatología (clase funcional NYHA II-III).(21)

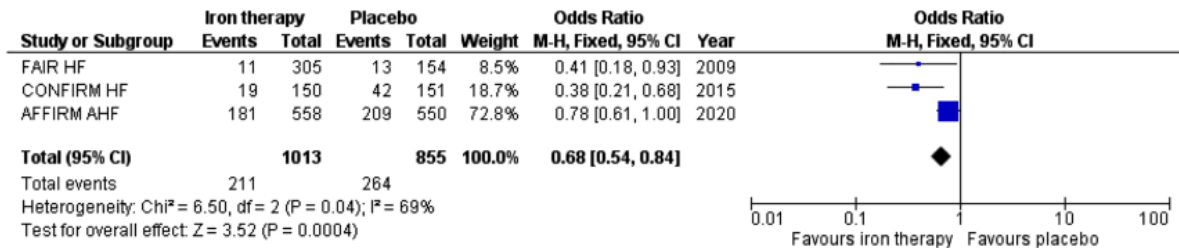
Por último, los resultados observados muestran que el tratamiento con HCM reduce el riesgo de hospitalización por episodio de agudización y muerte CV (RR 0.79 con IC al 95% (0.62-1.01) $p=0.059$), pero sin alcanzar significación estadística. Esta reducción se observó en todos los subgrupos tratados con HCM, independientemente de sus cifras de Hb.

Para finalizar con la discusión, analizaremos las variables estudiadas que comparten los estudios incluidos en esta revisión. A la hora de evaluar nuevas terapias en el paciente con IC crónica, uno debe de buscar mejorar la calidad de vida y el estado clínico del paciente, después reducir el riesgo de deterioro (hospitalizaciones por agudización de la IC) y por último aumentar la supervivencia.

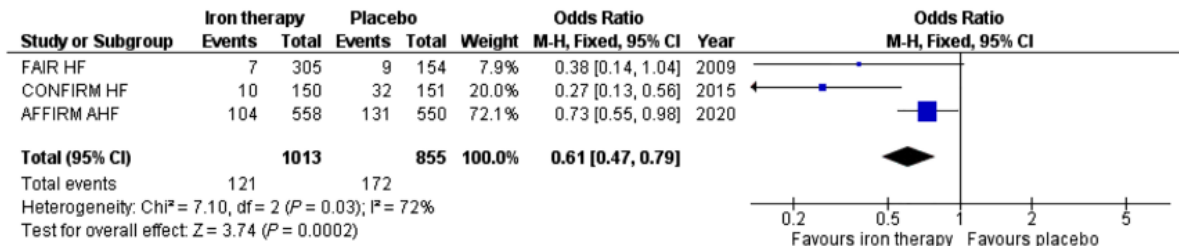
El estado clínico de los pacientes fue analizado a través de: la clase funcional NYHA, la PGA y el 6MWT. En los estudios FAIR-HF, CONFIRM-HF y EFFECT-HF se observó una mejoría estadísticamente significativa en todos estos parámetros a favor del grupo HCM. Estos resultados son especialmente importantes ya que, a pesar de los tratamientos actuales; la mayor parte de los pacientes siguen sintomáticos.

Los eventos clínicos adversos incluyen: hospitalizaciones por episodio de IC aguda, hospitalización de origen CV y muertes de origen CV. Fueron recogidos y analizados en todos los estudios de esta revisión sistemática: como eventos de gravedad (FAIR-HF y EFFECT-HF), objetivos secundarios (CONFIRM-HF) o como objetivo primario (AFFIRM-HF).

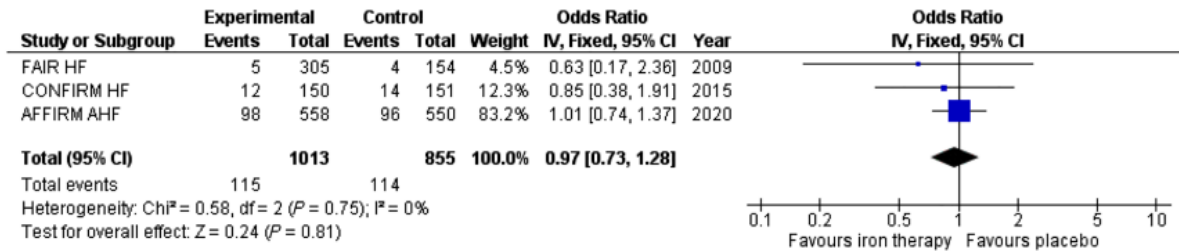
En los estudios FAIR-HF, CONFIRM-HF y AFFIRM-HF se inscribieron un total de 1868 pacientes. El número de pacientes que experimentaron muerte cardiovascular u hospitalización por IC fue significativamente menor en los pacientes con tratamiento con HCM (OR = 0,68; 95% IC = 0,54-0,84; I2 = 69%). Del mismo modo, el número hospitalizaciones por IC durante el seguimiento fue significativamente menor en los pacientes tratados con HCM (OR = 0,61; IC del 95% = 0,47-0,79; I2 = 72%). La terapia con HCM no redujo significativamente el riesgo de hospitalizaciones por todas las causas (OR = 0,97; IC DEL 95% = 0,73-1,28; I2 = 0%) o la mortalidad cardiovascular (OR = 0,93; IC del 95% = 0,69-1,27 I I2 = 0%) en los pacientes con IC con ferropenia(29)



B



C



D

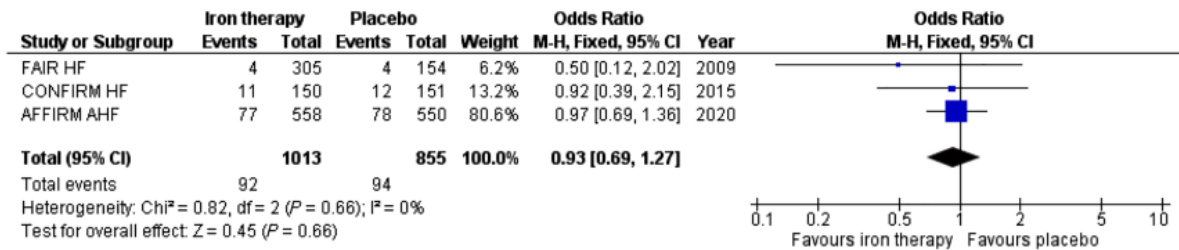


Figura 15. *Forest plot* para los resultados dicotómicos: (A) número de pacientes que experimentan el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (B), número de pacientes que experimentaron hospitalizaciones por IC durante el seguimiento; (C) muerte por todas las causas; (D) muerte cardiovascular.

9. CONCLUSIONES

La IC constituye la fase final común de numerosas enfermedades cardiovasculares, teniendo una prevalencia elevada a nivel mundial. A pesar de disponer de fármacos que enlentecen su progresión, no existen muchos tratamientos destinados a mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de estos pacientes.

El hierro tiene un papel fundamental en la captación, transporte y almacenamiento de oxígeno, así como en la eritropoyesis. Tradicionalmente la ferropenia solo se ha considerado de importancia en el caso de ir acompañada de anemia, pero estudios como los anteriores han demostrado que la repleción de hierro en el paciente con ferropenia sin anemia demuestra un beneficio sintomático y mejora la capacidad funcional.(22)

La ferropenia, acompañada o no de anemia; es un rasgo frecuente en los pacientes con IC que puede modificar el pronóstico de la enfermedad. Con el análisis de estos estudios, podemos concluir que el tratamiento con HCM resulta beneficioso en el paciente con IC con FEVI<50% y ferropenia con o sin anemia, al demostrar una mejoría global del estado clínico de los pacientes (PGA y clase funcional NYHA) y una disminución de las hospitalizaciones.

Las nuevas guías de la ESC, publicadas en 2021; ya incluyen la terapia con HCM (recomendación de “clase IIa”) como parte del algoritmo terapéutico de la IC con FEVI<40%, recomendando su uso en pacientes con IC sin cardiopatía isquémica.(3)

Por tanto, a pesar de que la terapia con HCM no se utilice de forma sistemática, debe de tenerse en cuenta en los pacientes con IC y ferropenia, al mejorar el pronóstico y tener un buen perfil de tolerabilidad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 1 de mayo de 2013;34(19):1424-31.
2. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol.* abril de 2015;104(4):342-50.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.
4. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* octubre de 2008;61(10):1041-9.
5. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertoméu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, de Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol.* junio de 2008;61(6):611-9.
6. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* agosto de 2013;66(8):649-56.
7. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca en España: estudio PATHWAYS-HF. *Rev Esp Cardiol.* 1 de enero de 2022;75(1):31-8.
8. Owan TE, Jacobsen SJ, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2006;9.
9. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* enero de 2004;57(2):163-70.
10. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* agosto de 2018;6(8):678-85.
11. Motiejūnaitė J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J.* 1 de abril de 2020;41(13):1357-64.
12. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of

implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* [Internet]. julio de 2009 [citado 9 de mayo de 2022];13(32). Disponible en: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta13320/>

13. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail*. mayo de 2011;13(5):518-27.
14. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation*. diciembre de 2011;124(25):2865-73.
15. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. marzo de 2021;23(3):352-80.
16. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study: Heart failure oral therapies and outcome in AHF. *Eur J Heart Fail*. febrero de 2018;20(2):345-54.
17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 de noviembre de 2019;381(21):1995-2008.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 8 de octubre de 2020;383(15):1413-24.
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 3 de mayo de 2022 [citado 30 de mayo de 2022];145(18). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
20. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 11 de septiembre de 2014;371(11):993-1004.
21. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet*. diciembre de 2020;396(10266):1895-904.

22. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 17 de diciembre de 2009;361(25):2436-48.
23. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 1 de marzo de 2015;36(11):657-68.
24. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 10 de octubre de 2017;136(15):1374-83.
25. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 de mayo de 2017;317(19):1958.
26. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. septiembre de 2011;141(3):846-853.e2.
27. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. octubre de 2007;50(17):1657-65.
28. Swank AM, Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, et al. Modest Increase in Peak VO₂ Is Related to Better Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients: Results From Heart Failure and a Controlled Trial to Investigate Outcomes of Exercise Training. *Circ Heart Fail*. septiembre de 2012;5(5):579-85.
29. Khan MS, Usman MS, Haehling S, Doehner W, Stewart Coats AJ. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. diciembre de 2020;7(6):3392-400.