



## Revisión

# Ferrotterapia en el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica no en diálisis: perspectiva del grupo de anemia de la S.E.N

Aleix Cases<sup>a</sup>, Maria Jesús Puchades<sup>b</sup>, Patricia de Sequera<sup>c</sup>, Borja Quiroga<sup>d</sup>, Leyre Martín-Rodríguez<sup>e</sup>, José Luis Gorriz<sup>b,\*</sup> y José Portolés<sup>e</sup>, en representación del Grupo de Anemia de la S.E.N.

<sup>a</sup> Universitat de Barcelona, IDIBAPS, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico, INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico, Valencia, INCLIVA, Universidad de Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, REDInREN ISCiii 016/009/009 RETYC, Majadahonda, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Palabras clave:

Hierro  
Ferropenia  
Déficit férrico  
Anemia  
Hemoglobina  
Enfermedad renal crónica

### R E S U M E N

Este trabajo realiza una actualización sobre el manejo del déficit de hierro en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), ya sea con o sin anemia. Se revisan las recomendaciones de las guías para el tratamiento de la ferropenia en la ERC. Además, muestra los nuevos estudios sobre ferrotterapia en pacientes con ERC, así como los nuevos conocimientos sobre el déficit férrico y su impacto en los resultados clínicos.

La anemia es una complicación frecuente de la ERC y se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como un aumento de la morbimortalidad. El déficit de hierro (absoluto o funcional) es frecuente en pacientes con ERC que no reciben diálisis y puede causar anemia e hiporrespuesta a los agentes estimuladores de la eritropoyesis. Por ello las guías clínicas para el tratamiento de la anemia en Nefrología aconsejan la corrección del déficit de hierro en presencia de anemia. La ferrotterapia está indicada en pacientes con ERC y anemia (hemoglobina [Hb] < 12 g/dl) de acuerdo con las guías no existiendo unanimidad en la indicación de ferrotterapia en pacientes con Hb > 12 independientemente de que presenten déficit férrico absoluto o funcional.

La ferrotterapia por vía intravenosa es segura, más eficaz y rápida que la oral para conseguir aumentar los niveles de Hb, reducir las dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Ante la administración de hierro por vía intravenosa en los pacientes con ERC no en diálisis se preferirá una estrategia de altas dosis y baja frecuencia por ser más conveniente para el paciente, preservar mejor el árbol venoso, ser segura y coste-efectiva. El hierro desempeña un papel esencial en el metabolismo energético y otras funciones del organismo más allá de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlgorriz@senefro.org](mailto:jlgorriz@senefro.org) (J.L. Gorriz).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.003>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

la síntesis de la Hb, por lo que el déficit de hierro, aun en ausencia de anemia, podría tener un efecto deletéreo en los pacientes con ERC. La corrección de déficit de hierro en ausencia de anemia se asocia con mejoría funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca, y de función muscular o de la fatiga en pacientes sin ERC.

A pesar de las evidencias del beneficio en la corrección de déficit de hierro en pacientes con ERC se requieren más estudios para evaluar el impacto de la corrección del déficit de hierro en ausencia de anemia sobre la morbimortalidad, calidad de vida y capacidad física, así como el efecto a largo plazo de la feroterapia por vía oral e intravenosa en esta población.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Iron replacement therapy in the management of anaemia in non-dialysis chronic renal failure patients: Perspective of the Spanish Nephrology Society Anaemia Group

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Iron  
Iron deficiency  
Iron deficit  
Anaemia  
Haemoglobin  
Chronic kidney disease

This work presents an update on the management of iron deficiency in patients with chronic renal failure (CRF), either with or without anaemia. A review is made of the recommendations of the guidelines for the treatment of iron deficiency in CRF. It also presents new studies on iron deficiency in patients with CRF, as well as new findings about iron deficiency and its impact on clinical outcomes.

Anaemia is a common complication of CRF, and is associated with a decrease in the quality of life of the patients, as well as an increase in morbidity and mortality. Iron deficiency (absolute or functional) is common in non-dialysis chronic renal failure patients, and may cause anaemia or a low response to erythropoiesis-stimulating agents. For this reason, the clinical guidelines for the treatment of the anaemia in Nephrology advise the correction of the deficiency in the presence of anaemia. Iron replacement therapy is indicated in patients with CRF and anaemia (Hb < 12 g/dL) in accordance with the guidelines. There is no unanimity in the indication of iron replacement therapy in patients with Hb > 12 g/dL, regardless of whether they have an absolute or functional iron deficiency.

Intravenous iron replacement therapy is safe, more efficient and rapid than oral therapy for achieving an increase haemoglobin levels and reducing the dose of erythropoiesis-stimulating agents. For the administration of intravenous iron in non-dialysis chronic renal failure patients a strategy of high doses and low frequency would be preferred on being more convenient for the patient, better conserving of the venous tree, and on being safe and cost-effective. Iron plays an essential role in energy metabolism and other body functions beyond the synthesis of haemoglobin synthesis, for which the iron deficiency, even in the absence of anaemia, could have a harmful effect in patients with CRF. The correction of the iron deficiency, in the absence of anaemia is associated with functional improvement in patients with heart failure, and in muscle function or fatigue in patients without CRF.

Despite the evidence of benefits in the correction of iron deficiency in patients with CRF, more studies are required to evaluate the impact of the correction of the iron deficiency in the absence of anaemia on morbidity and mortality, quality of life and physical capacity, as well as the long-term effect of oral and intravenous iron replacement therapy in this population.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) y se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como un aumento de la morbimortalidad y de progresión de la ERC<sup>1,2</sup>. Aunque clásicamente se ha descrito que la principal causa de anemia en la

ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, en los últimos años se han reconocido otros factores que contribuyen a la misma, como una respuesta eritropoyética de la médula ósea disminuida debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, el déficit de hierro y la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis por el aumento de los niveles de hepcidina, una vida media de los hematíes

acortada o déficits vitamínicos (vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico), entre otros<sup>3</sup>.

El déficit de hierro (absoluto o funcional) es frecuente en pacientes con ERC que no reciben diálisis (ERC no D)<sup>4-7</sup> y puede causar anemia e hiporrespuesta a los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE). Además, recientemente se ha objetivado que el déficit de hierro *per se* en esta población se ha asociado con un mayor riesgo de acontecimientos adversos<sup>7-9</sup>. La administración de hierro puede aumentar los niveles de hemoglobina (Hb) en pacientes con ERC y anemia e, incluso en algunos pacientes con ERC no D, permite conseguir los niveles de Hb objetivo sin necesidad de AEE<sup>10</sup>. Si el paciente recibe AEE, también deben asegurarse unos parámetros férricos adecuados antes y durante el tratamiento, a fin de conseguir una adecuada respuesta y reducir las dosis necesarias de AEE. Sin embargo, aunque el balance riesgo-beneficio es favorable, no debe olvidarse que la feroterapia presenta algunos efectos adversos y riesgos potenciales, cuyas evidencias serán motivo de la presente discusión.

Las guías clínicas para el tratamiento de la anemia en Nefrología aconsejan la corrección del déficit de hierro en presencia de anemia<sup>11-13</sup>. Sin embargo, en otras enfermedades, como en la insuficiencia cardiaca y en otras situaciones, se ha demostrado un beneficio clínico de la corrección del déficit de hierro, independientemente de la presencia o no de anemia<sup>14</sup>, por lo que la corrección del déficit de hierro *per se* en la ERC debería ser un área de investigación futura en Nefrología.

### Déficit de hierro en la ERC: definición

Clásicamente, la evaluación del estatus del hierro en el organismo en pacientes con ERC se ha basado fundamentalmente en 2 parámetros: los niveles de ferritina y el índice de saturación de transferrina (IST). Sin embargo, estos valores, aunque ampliamente disponibles, son fácilmente influenciados por diferentes factores. Esta limitación podría mejorarse utilizando otros marcadores (menos accesibles y más caros), tales como el porcentaje de hematíes hipocrómicos (siempre que se procese la muestra en 6 h desde su extracción), el contenido de Hb reticulocitaria, o la hepcidina<sup>15-18</sup>, aunque solo los 2 primeros son aconsejados como alternativas en las diferentes guías clínicas actuales. Por ello, y ante la falta de fiabilidad de nuevos marcadores, debemos seguir utilizando los marcadores clásicos.

Existe consenso en la definición de déficit de hierro y los diferentes subtipos que la componen en la ERC<sup>15,16</sup>:

- Déficit absoluto de hierro:** situación de depleción de las reservas de hierro, definida como una concentración sérica de ferritina < 100 ng/ml e IST < 20%<sup>15-17</sup>.
- Déficit funcional de hierro:** definida como un IST < 20% y una concentración de ferritina normal/alta. En el déficit funcional de hierro las reservas de hierro son normales o altas, pero no se puede movilizar adecuadamente el hierro desde el sistema retículo-endotelial. Las causas del déficit funcional de hierro son el tratamiento con AEE (las necesidades de hierro por la médula ósea exceden la capacidad de movilización de hierro desde los depósitos) y la inflamación, principalmente. En este caso, la indicación de feroterapia es controvertida en cuanto que niveles objetivo de ferritina

e IST alcanzar para obtener un beneficio clínico para el paciente<sup>15,16</sup>.

### Tratamiento del déficit de hierro en la ERC. ¿qué dicen las guías clínicas?

Existe unanimidad en las guías clínicas para la indicación de la feroterapia en el paciente con ERC, anemia y déficit de hierro si existe un déficit absoluto del mismo (ferritina < 100 ng/ml e IST < 20%), pero no hay unanimidad en otras situaciones, sobre todo con relación a la administración de hierro en pacientes con déficit funcional del mismo<sup>11,19</sup>. Todas ellas coinciden en la corrección del déficit de hierro con el objetivo de mejorar la calidad de vida, evitar las transfusiones y retrasar la necesidad o reducir las dosis de AEE en pacientes anémicos con ERC y déficit de hierro. En la [tabla 1](#) se recogen las indicaciones de feroterapia según las diferentes guías. Las guías europeas (ERBP) adoptan una postura más conservadora en pacientes anémicos con ERC no D, indicándolo para pacientes sin AEE con IST < 25% y ferritina < 200 ng/dl si se desea un aumento de la concentración de Hb sin iniciar AEE o si el paciente está en tratamiento con AEE estaría indicada la feroterapia cuando el IST es < 30% y la ferritina < 300 ng/dl si se desea un aumento de los niveles de Hb o reducir la dosis de AEE<sup>9</sup>. Sin embargo, las guías KDIGO establecen con una evidencia de grado 2C que puede iniciarse la feroterapia en pacientes con IST < 30% y ferritina < 500 ng/dl, independientemente de si reciben AEE o no<sup>8</sup>.

Sin embargo, los resultados de los estudios FIND-CKD<sup>10</sup> en pacientes con ERC no D o el estudio PIVOTAL en pacientes en hemodiálisis<sup>20</sup> pueden modificar estos objetivos en las próximas guías.

Las guías europeas también mencionan que tratar o no a pacientes con ERC, Hb > 12 g/dl y déficit absoluto de hierro es una cuestión abierta<sup>12</sup>, dada la ausencia de evidencias de su perfil de riesgo-beneficio.

### ¿Existe un umbral de Hb a partir del cual iniciar feroterapia en paciente anémico con ERC y déficit de hierro?

Las recomendaciones de las guías clínicas sobre la administración de hierro coinciden en hacerlo en pacientes con ERC anémicos (Hb < 12 g/dl) con IST < 20% y ferritina < 100 ng/ml. No se pronuncian en pacientes con ERC no D anémicos y déficit funcional de hierro, dada la ausencia de evidencia<sup>11</sup>.

No es adecuado extrapolar los umbrales de Hb que se aplican para el inicio de la prescripción de AEE (Hb < 10 g/dl), que son más bajos, basados en los resultados de los ensayos clínicos con estos agentes<sup>11-13</sup>. El hierro, a diferencia de los AEE, es un factor necesario para una eritropoyesis eficiente, pero no un factor de crecimiento, por lo que no existe riesgo de *overshooting* o de sobrepasar el nivel de Hb por encima del límite objetivo, dado que la producción de hematíes será regulada por la EPO endógena y en caso de uso de AEE se podrá reducir la dosis de los mismos, lo que mejoraría la seguridad con estos últimos y reduciría costes. Por otro lado, ya sabemos por los análisis *post hoc* de los estudios CHOIR y TREAT

**Tabla 1 – Indicaciones de feroterapia según las diferentes guías clínicas**

	KDIGO 2012 <sup>11</sup>	ERBP 2013 <sup>12</sup>	NICE 2015 <sup>13</sup>
Déficit de hierro (naïve AEE)	Ferritina $\leq$ 500 $\mu$ g/l e IST $\leq$ 30%	Ferritina < 200 $\mu$ g/l e IST < 25%	En anemia por DH: ferritina < 100 $\mu$ g/l e IST < 20% Sugieren utilizar: % HHc > 6% (menos de 6 h de procesamiento de la muestra) Hb reticulocitaria > 29 pg No medir el IST o la ferritina aislados para evaluar el DH. La ferritina sérica se aconseja para evaluar la sobrecarga de hierro
Déficit de hierro (tratamiento con AEE) Déficit absoluto de hierro (con o sin AEE) ¿Cuándo suspender?	Ferritina $\leq$ 500 $\mu$ g/l e IST $\leq$ 30%  Si ferritina > 500 ng/ml e IST > 30%	Ferritina < 300 $\mu$ g/l e IST < 30% Ferritina < 100 $\mu$ g/l e IST < 20% No superar intencionadamente una ferritina > 500 ng/ml e IST > 30%	No sobrepasar una ferritina > 800 $\mu$ g/l, para prevenirlo revisar la dosis de hierro si ferritina $\geq$ 500 $\mu$ g/l

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis; DH: déficit de hierro; Hb: hemoglobina; HHc: hematíes hipocrómicos; IST: índice de saturación de transferrina.

que los eventos cardiovasculares (CV) del grupo con objetivo Hb > 13 g/dl se asocian más a las dosis altas de AEE utilizadas para alcanzar este nivel de Hb, que al valor de Hb finalmente alcanzado<sup>21,22</sup>. En este sentido, los pacientes con ERC y Hb > 13 g/dl de forma espontánea no presentan más eventos que aquellos con niveles más bajos de Hb<sup>23</sup>.

### ¿Existe una vía de elección para la administración de la feroterapia en la ERC?

Las diferentes guías clínicas abogan por la administración primero de hierro para replecionar los depósitos y solo cuando ello se ha conseguido y persiste la anemia plantean iniciar tratamiento con AEE<sup>11-13</sup>. Aunque las guías KDIGO parecen decantarse por la administración de hierro por vía intravenosa (IV) en pacientes con ERC no D, también consideran la feroterapia por vía oral (VO) como alternativa durante 1-3 meses en estos pacientes<sup>12</sup>.

En cambio, las recomendaciones europeas (ERBP) aconsejan que en pacientes con ERC no D y anemia leve-moderada la feroterapia VO sería el tratamiento de primera línea durante un mínimo de 3 meses<sup>11</sup>. La feroterapia IV estaría indicada si:

- No se alcanzan los objetivos de parámetros férricos con la feroterapia VO durante 3 meses o cuando exista intolerancia o malabsorción de hierro VO.
- Pacientes con anemia severa y déficit de hierro en los que se requiere una respuesta rápida de la Hb.
- Pacientes con procesos inflamatorios crónicos que muestren déficit funcional de hierro (IST < 20% con ferritina normal-elevada), especialmente si requieren AEE.

Las guías NICE abogan también por la administración de hierro VO en pacientes con ERC no D, aunque comentan que algunos pacientes requerirán hierro IV. Se debe destacar que en esta guía se indica que cuando se prescribe feroterapia IV en pacientes con ERC que no estén en hemodiálisis se aconseja una estrategia de dosis alta y baja frecuencia como tratamiento de elección<sup>13</sup>, contrariamente a la estrategia sugerida en pacientes en hemodiálisis.

Las guías también recomiendan evitar la acumulación tisular de hierro, por lo que aconsejan que, durante el tratamiento con hierro, no deben superarse los límites de IST de 30% y una ferritina de 500 ng/ml, tanto en pacientes con ERC no D, como ERC-5D<sup>11</sup>.

### Feroterapia oral vs. intravenosa en la ERC no D: evidencia de los ensayos clínicos

Varios estudios y metaanálisis han comparado la eficacia y la seguridad del hierro IV vs. hierro oral en pacientes con ERC no D, y aquí se mencionarán los más relevantes. En la [tabla 2](#) se muestran los estudios aleatorizados más importantes de hierro IV en pacientes con ERC no D.

Qunibi et al. compararon el tratamiento con hierro carboximaltosa (FCM) 1 g vs. hierro VO (65 mg/d). Tras 8 semanas de tratamiento, el aumento de los niveles de Hb fue superior con FCM (1,31 g/dl vs. 0,83 g/dl, p < 0,01) y un mayor porcentaje de pacientes que recibieron FCM tuvieron un aumento en la Hb  $\geq$  1 g/dl respecto a la feroterapia VO (60,4% frente al 34,7% de los pacientes), independientemente de si estaban o no recibiendo tratamiento con AEE. El tratamiento solo con FCM fue tan efectivo como el tratamiento combinado con hierro VO y AEE, y el tratamiento combinado con FCM y AEE fue superior al tratamiento con hierro VO y AEE<sup>24</sup>. Similares resultados se

Tabla 2 – Estudios aleatorizados más importantes de hierro IV en pacientes con ERC noD

	Qunibi et al. <sup>24</sup>	FIND-CKD <sup>10</sup>	REVOKE <sup>26</sup>	PROGRESS <sup>25</sup>	REPAIR-IDA <sup>31</sup>	FERWON-NEPHRO <sup>32</sup>
Objetivo	Comparar la eficacia y seguridad de FCM a dosis altas vs. Fe VO	Efecto del hierro IV (FCM) para retrasar otros tratamientos de la anemia (AEE/otros)	Efecto del hierro IV sobre la progresión de la ERC	Comparar la eficacia y seguridad del hierro IV (HI) vs. hierro VO	Evaluar la eficacia y seguridad CV de FCM vs. HS	Evaluar la eficacia y seguridad de HI vs. HS
Diseño	Aleatorizado, abierto, MC, 255 pacientes, 8 semanas	Aleatorizado, abierto, MC, 626 pacientes, 56 semanas	Aleatorizado, abierto, unicéntrico, 137 pacientes, 104 semanas	Aleatorizado, abierto, MC, 351 pacientes, 8 semanas	Aleatorizado, abierto, MC, 2.584 pacientes, 8 semanas	Aleatorizado, abierto, MC, 1.538 pacientes, 8 semanas
Intervención	FCM 1 g y hasta 2 dosis adicionales de 500 mg. Aleatorización inicial 2:1 y después 1:1	FCM para alcanzar ferritina alta (400-600 ng/ml), ferritina baja (100-200 ng/ml) o hierro VO Aleatorización: 1:1:2	HS 1.000 mg en 5 sesiones × 2 semanas vs. hierro VO Aleatorización 1:1	HI 1.000 mg en infusión máxima 1000 mg en 15 min (A1), bolos de 500 mg en 2 min (A2) o hierro VO Aleatorización 2:1	FCM 2 dosis de 750 mg vs. HS 200 mg en 5 infusiones en 2 semanas	HI 1.000 mg dosis única vs. HS 200 mg hasta 5 veces en 2 semanas. Aleatorización 2:1
Dosis de hierro VO	Hierro sulfato (325 mg/3 veces día)	Hierro sulfato (200 mg de hierro/día)	Hierro sulfato (325 mg/3 veces día)	Hierro sulfato (200 mg de hierro/día)	NA	NA
Objetivo primario	Porcentaje de pacientes que alcanzaron un aumento de Hb $\geq$ 1,0 g/dl o introducción/aumento de dosis de ESA, transfusión o uso de hierro adicional	Tiempo hasta inicio de otras terapias para la anemia o Hb $<$ 10 g/dl en 2 ocasiones consecutivas	Tasa de caída del FG medido	Cambio en la concentración de Hb en la semana 4	Cambio medio a la Hb más alta desde el inicio hasta el día 56	Coprimario: reacciones de hipersensibilidad graves o severas o cambio en la Hb hasta la semana 8
Resultados	Aumento Hb $\geq$ 1 g/dl (60,4% FCM vs. 34,7% con hierro VO, $p < 0,001$ ). Día 42: aumento medio de Hb $0,95 \pm 1,12$ vs. $0,50 \pm 1,23$ g/dl, ( $p = 0,005$ ), aumento medio de ferritina $432 \pm 189$ vs. $18 \pm 45$ ng/ml ( $p < 0,001$ ), aumento medio del IST ( $13,6 \pm 11,9\%$ vs. $6,1 \pm 8,1\%$ [ $p < 0,001$ ])	23,5% con FCM ferritina alta, 32,2% con FCM a ferritina baja y 31,8% con hierro VO (HR: 0,65; FCM ferritina alta vs. hierro VO; $p = 0,026$ )	Similar caída del FG con hierro IV y VO	Hierro IV no inferior y mayor aumento sostenido de la Hb de la semana 3 a 8 vs. hierro VO. (diferencia 0,22, $p = 0,009$ en semana 3) Mayores aumentos de ferritina ( $p < 0,001$ ) e IST ( $p < 0,004$ )	Aumento de la Hb $\geq$ 1 g/dl (48,6% vs. 41%, IC del 95%, 3,6 a 11,6%)	Hipersensibilidad: 0,3% vs. 0%, $p = NS$ Aumento de la Hb: 1,22 vs. 1,14 g/dl, $p = NS$
Efectos adversos	EA relacionados con la medicación 2,7% vs. 26,2% ( $p < 0,0001$ ). Todos EA gastrointestinales en grupo fiero VO Hipofosforemia 3,8% vs. 0%	81,8% vs. 86% y vs. 83,9% (seguimiento de 56 semanas)	No reportado	41,7% vs. 45,3% (33,6% A1 vs. 50% A2, $p = 0,02$ ) EA relacionados con fármaco: 10,5% vs. 10,3% Hipofosforemia casos 4 vs. 1	Hipertensión 7,5% vs. 4,4% Hipotensión 1,8% vs. 3,2% Hipersensibilidad 9 vs. 2 EA relacionados con el fármaco 15,8% vs. 15,3% Hipofosforemia 18,5% vs. 0,8%	Compuesto CV 4,1% vs. 6,9%, $p = 0,25$ Insuficiencia cardíaca: 0,7% vs. 2,2%, $p = 0,020$ Hipofosforemia 3,2% vs. 0,8%, $p = 0,004$
Efectos adversos graves	8,8% vs. 9,7% Muertes 2 vs. 0	25,3% vs. 24,0% vs. 18,9%, ninguno relacionado con FCM y 1 con hierro VO Muertes: 7 (4,5%) vs. 3 (2%) vs. 15 (4,8%)	201 eventos en 37 pacientes vs. 176 eventos en 40 pacientes (IV vs. VO) CV: 55 en 17 pacientes vs. 36 en 19 pacientes Infección: 37 eventos en 19 pacientes vs. 27 en 11 pacientes Muertes: 6 vs. 4	0,9% vs. 0,9% 2 reacciones de hipersensibilidad en grupo HI Muertes: 3 vs. 0	Evento compuesto de seguridad 13,7% vs. 12,1% Muertes 1,2% vs. 1,4%	0,4% vs. 0,2% Muertes 3 vs. 3
Retirada por efectos adversos	3,4% vs. 6,8%	3,2% vs. 4,7% vs. 13,5% (hierro VO)	No reportado	0,9% vs. 4,3%; $p = 0,2$		

CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; FCM: hierro carboximaltosa; FG: filtrado glomerular; Hb: hemoglobina; HI: hierro isomaltósido; HS: hierro sacarosa; HR: hazard ratio; IV: intravenoso; MC: multicéntrico; VO: vía oral.

reportaron en el estudio PROGRESS con hierro isomaltósido (IIM)<sup>25</sup>.

El estudio FIND-CKD es el estudio multicéntrico global más grande y con seguimiento prolongado, que comparó el tratamiento con hierro IV y VO en pacientes con ERC no D y anemia, no tratados con AEE. El estudio incluyó a 626 pacientes que fueron aleatorizados a recibir FCM 1 g y después cada 4 semanas, si era necesario, para conseguir unos niveles de ferritina entre 400-600 ng/ml, o FCM 200 mg y después cada 4 semanas si era necesario para mantener unos niveles de ferritina entre 100-200 ng/ml o hierro VO (sulfato ferroso a una dosis de 200 mg/día de hierro elemental). El objetivo primario fue el tiempo hasta iniciar un tratamiento alternativo para la anemia o aparición de un desencadenante de Hb, definido como 2 valores de Hb consecutivos < 10 g/dl en o después de la semana 8, sin un aumento  $\geq 0,5$  g/dl entre valores consecutivos. El 76% de los pacientes mantuvieron una Hb  $\geq 10$  g/dl o no requirieron tratamiento adicional para la anemia cuando se trataron con FCM con el objetivo de conseguir niveles altos de ferritina sérica (índice de riesgo [HR] 0,65, IC del 95%: 0,44 a 0,95,  $p=0,026$  para FCM y ferritina alta vs. hierro oral). Asimismo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron un aumento de la Hb  $\geq 1$  g/dl fue superior en el grupo FCM ferritina alta (56,9% vs. 34,2% grupo FCM-ferritina baja y 32,1% hierro oral,  $p < 0,01$ ). El grupo FCM-ferritina alta presentó niveles de Hb y de ferritina superiores a los otros 2 grupos a lo largo de las 52 semanas de estudio. Respecto a la seguridad, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a efectos adversos o efectos adversos graves entre los diferentes grupos, pero sí una tasa mayor de abandonos en el grupo de hierro VO, especialmente por efectos adversos gastrointestinales<sup>10</sup>.

El estudio REVOKE fue un ensayo clínico, unicéntrico, aleatorizado que comparó el efecto de hierro sacarosa (IS) IV vs. ferroterapia VO en pacientes con ERC no D sobre la función renal como evento primario<sup>26</sup>. El estudio se paró prematuramente por el aumento del riesgo de efectos adversos en el grupo tratado con hierro IV, lo que generó controversias en la comunidad nefrológica. Sin embargo, el número de pacientes que experimentaron efectos adversos fue similar en ambos grupos (55 vs. 58%), pero cuando se consideró el número total de efectos adversos este fue superior en el grupo de hierro IV: 199 por 100 pacientes-año vs. 168,4 por 100 pacientes-año. Los efectos adversos graves se produjeron repetidamente en los mismos pacientes en el grupo de hierro IV (201 eventos en 37 pacientes frente a 176 eventos en 40 pacientes en el grupo de hierro VO), pero esta diferencia solo alcanzó diferencias significativas tras ajustar por las características basales. Así pues, se trata de un estudio unicéntrico en el que solo 99 pacientes completaron el estudio. La mayoría de efectos adversos ocurrieron mucho después de que se completara la intervención, que acabó 8 semanas después de la aleatorización, por lo que los efectos adversos que ocurrieron después de los 3 meses podrían estar o no relacionados con el tratamiento. La señal de seguridad ocurrió por la presencia de efectos adversos repetidos en los mismos pacientes y tras ajustar. Por todo ello, y de acuerdo con los criterios de la Cochrane (versión 5.1.0.), este estudio tiene un alto riesgo de sesgo<sup>27</sup> (tabla 2).

El metaanálisis de Shephselovich et al. incluyó 24 ensayos, 13 con 2.369 pacientes con ERC estadios 3-5 y 11 que incluyeron a 818 pacientes con ERC en estadio 5D. Los pacientes tratados

con hierro IV tuvieron una mayor probabilidad de conseguir un aumento de la Hb > 1 g/dl (HR 1,61, IC del 95%: 1,39-1,87,  $p < 0,00001$ ) y los niveles de ferritina fueron significativamente superiores en todos los grupos de hierro IV vs. el grupo de hierro VO (diferencia media entre formulaciones 238,9 ng/ml, IC del 95%: 194,3, 283,5,  $p < 0,00001$ ). Respecto a la seguridad, el análisis demostró tasas comparables de efectos adversos y efectos adversos graves entre hierro IV y VO (1,06, IC del 95%: 0,88 a 1,28,  $p=0,53$ ). Sin embargo, los períodos de seguimiento generalmente se limitaban a 3 meses, por lo que los autores reconocen que se requieren más ensayos con períodos de seguimiento más prolongados para conocer las consecuencias de los diferentes tratamientos sobre los niveles de Hb y los resultados clínicos. Los autores concluyeron que el hierro IV es el tratamiento preferido, tanto para los pacientes con estadio de la ERC 5D, como para aquellos con estadio de la ERC 3-5 no D<sup>28</sup>. Estos resultados han sido recientemente confirmados por el metaanálisis realizado por la Cochrane en la que se examinaron 39 estudios (3.852 participantes) que compararon los suplementos de hierro IV frente a VO<sup>29</sup>.

Finalmente, en un análisis *post hoc* del estudio FIND-CKD se describió que en aquellos pacientes aleatorizados a ferroterapia VO, a las 4 semanas después de iniciar el tratamiento solo el 21,6% de los pacientes anémicos con ERC no D y déficit de hierro mostraron un aumento de Hb  $\geq 1$  g/dl. Entre aquellos que no respondieron a las 4 semanas, menos del 30% respondieron al final del estudio (semana 52), lo que sugiere que la falta de respuesta precoz al tratamiento con hierro VO podría ser motivo para considerar la ferroterapia IV<sup>30</sup>, lo que permitiría indicar la ferroterapia IV antes y corregir la anemia más precozmente.

El estudio REPAIR-IDA analizó una estrategia de dosis alta y baja frecuencia con una estrategia de bajas dosis y alta frecuencia. El estudio<sup>31</sup> incluyó a 2.584 pacientes que se aleatorizaron a 2 dosis de FCM 750 mg en 1 semana o IS 200 mg administrados en hasta 5 infusiones en 14 días. En el grupo FCM, un número mayor de pacientes alcanzaron un aumento de la Hb  $\geq 1$  g/dL (48,6% vs. 41,0%; IC del 95%: 3,6%-11,6%). No hubo diferencias en el evento de seguridad compuesto de muerte cardiovascular, infarto e ictus, pero hubo más episodios de hipertensión transitoria en el grupo FCM. Por lo tanto, se concluye que esta estrategia de alta dosis y baja frecuencia es tan segura y efectiva como una estrategia de múltiples infusiones de bajas dosis de ISa.

El estudio FERWON-NEPHRO fue un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico realizado en los EE. UU. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a una dosis única de 1.000 mg de IIM 1.000 o IS en dosis de 200 mg hasta 5 veces en un período de 2 semanas. Se incluyó a un total de 1.538 pacientes (FGe medio 35,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). El objetivo de seguridad se cumplió con base en la ausencia de diferencias significativas en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad severas o graves en los grupos IIM e IS (0,3% vs. 0%; diferencia de riesgo: 0,29% [IC del 95%: -0,19, 0,77;  $p > 0,05$ ]). La incidencia de eventos adversos CV compuestos fue significativamente menor en el grupo IIM vs. IS (4,1% vs. 6,9%;  $p = 0,025$ , de ellos la insuficiencia cardiaca ocurrió en el 0,7% en IIM vs. 2,2% en IS,  $p = 0,02$ ; hipertensión 1,1% vs. 2%,  $p = 0,16$ , y fibrilación auricular 0,3% vs. 1,2%,  $p = 0,067$ ). En comparación con el IS, el IIM produjo un mayor aumento de la Hb durante las primeras 4 semanas

(1,06 vs. 0,91 g/dl,  $p \leq 0,021$ ) y el cambio en Hb a la semana 8 mostró no inferioridad. Los autores concluyeron que, comparado con múltiples dosis de IS, una dosis única de IIM indujo una respuesta hematológica no inferior a las 8 semanas, tasas comparativamente bajas de reacciones de hipersensibilidad y una incidencia significativamente menor del evento adverso CV compuesto<sup>32</sup>.

Así pues, la estrategia de dosis altas y baja frecuencia aconsejada por las guías NICE<sup>13</sup> demuestra una mejor conveniencia para el paciente con un buen perfil de eficacia y seguridad.

## Riesgos y beneficios de las diferentes formulaciones de hierro en ERC

En la [tabla 3](#) se muestran los beneficios así como las limitaciones y riesgos tanto del hierro VO como del hierro IV. Los suplementos de hierro VO se pueden tomar en forma de cápsulas, tabletas, tabletas masticables y en solución líquida. Esta vía de administración es sencilla, más barata y preserva el árbol venoso, lo que debe considerarse en estos pacientes ante la necesidad futura de tratamiento con hemodiálisis. En pacientes con ERC no D o en diálisis peritoneal en que se prescriba hierro VO las dosis aconsejadas en las guías en un paciente adulto serán de *alrededor de 200 mg/día* de

**Tabla 3 – Balance riesgo-beneficio de la ferroterapia VO vs. IV**

Beneficios	Limitaciones/riesgos
<p><b>Hierro oral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ampliamente utilizado y fácil administración</li> <li>-Relativamente barato, pero la dosificación frecuente puede aumentar el costo</li> <li>-Evita la necesidad de visitas ambulatorias</li> <li>-Nuevas formulaciones en desarrollo para evitar las limitaciones de hierro oral</li> </ul>	<p><b>Hierro oral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Frecuentes EA gastrointestinales</li> <li>-Pobre adherencia terapéutica</li> <li>-La absorción puede verse afectada debido a la inflamación (hepcidina)</li> <li>-Otros medicamentos y alimentos pueden reducir la absorción de hierro oral</li> <li>-Puede ser insuficiente durante la terapia con AEE</li> </ul>
<p><b>Hierro IV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Retrasa/evita la necesidad de AEE</li> <li>-Evita los problemas relacionados con la absorción gastrointestinal</li> <li>-Se incorpora más rápidamente en los glóbulos rojos que el hierro oral</li> <li>-Favorece la adherencia al tratamiento</li> <li>-Se requieren menos administraciones para alcanzar la Hb objetivo (frente al hierro VO)</li> <li>-La EMA sugiere que los beneficios del hierro IV superan los riesgos potenciales</li> </ul>	<p><b>Hierro IV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Riesgo de reacciones de hipersensibilidad</li> <li>-Requiere acceso IV</li> <li>-Requiere administración hospitalaria con personal entrenado</li> <li>-Riesgo de sobrecarga y acumulación tisular</li> <li>-Riesgo de estrés oxidativo/inflamación</li> <li>-Evitar en infecciones activas</li> <li>-El costo percibido es superior comparado con el hierro VO</li> </ul>
<p>AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis, EA: efectos adversos; EMA: Agencia Europea del Medicamento; IV: intravenoso; VO: vía oral.</p>	

hierro elemental repartido en 2-3 dosis (mejor sales ferrosas por su mejor absorción) y preferentemente en ayunas. Sin embargo, estudios recientes en pacientes no renales parecen demostrar una mayor eficacia y tolerancia de dosis bajas de hierro VO, ya que pequeños aumentos de los niveles de hierro aumentan los niveles de hepcidina, lo que limita su absorción intestinal. Estudios recientes demuestran una mejor absorción de hierro VO cuando se administra a días alternos o en dosis única diaria<sup>33,34</sup>, lo que sugiere que cambiando la frecuencia de administración aumenta la eficacia del tratamiento en pacientes con déficit de hierro y puede mejorar la tolerabilidad. Los principales problemas asociados al tratamiento con hierro oral en la ERC son la intolerancia gastrointestinal, los problemas de absorción intestinal o la falta de cumplimiento terapéutico asociados a sus efectos adversos. Aunque existen diferencias en la aparición de efectos secundarios, el estreñimiento y la diarrea, junto con el cambio en la coloración de las heces (negras) son muy comunes. Se pueden presentar náuseas y vómitos, y los preparados en formulaciones líquidas de hierro pueden teñir los dientes. Dado que la absorción de hierro *no heme* es modesta, las dosis altas de hierro VO pueden inducir toxicidad mediada por radicales libres de oxígeno por el hierro no absorbido sobre la mucosa intestinal. Por otro lado, los suplementos de hierro oral podrían afectar negativamente a la microbiota intestinal, ya alterada en la ERC<sup>35</sup>. Este fenómeno no está suficientemente estudiado en los pacientes renales, pero podría afectar negativamente la producción de toxinas urémicas o aumentar la permeabilidad intestinal al paso de productos bacterianos a la circulación, agravando la inflamación en estos pacientes<sup>36</sup>, como se ha demostrado en otras enfermedades<sup>37</sup>.

Se ha sugerido que compuestos orales de hierro alternativos podrían ser más eficaces o mejor tolerados en esta población (hierro sucrosomado, citrato férrico, hierro heme polipéptido, o hierro maltol, etc.). De ellos, el citrato férrico ha demostrado repleción de los depósitos de hierro, corrección parcial de la anemia y además reducción de fósforo, PTH-i y FGF-23<sup>38</sup>. El citrato férrico ha sido aprobado como quelante del fósforo en pacientes en diálisis y, recientemente, también ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro en pacientes con ERC. Por el momento, no está disponible en España. ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/205874s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205874s013lbl.pdf)). Sin embargo, las evidencias en la ERC de los demás compuestos son limitadas para aconsejar su uso y en algunos casos están aprobados como suplementos nutricionales y no como fármacos, con las limitaciones en cuanto a evidencia de eficacia y seguridad, además de tener mayor coste para el paciente<sup>39,40</sup>.

En la administración de hierro IV en pacientes con ERC no D, se debe contemplar la preservación del árbol venoso ante la necesidad futura de la realización de un acceso vascular para hemodiálisis. Para ello, es conveniente la administración del hierro coincidiendo con la realización de controles analíticos evitando así más punciones, y la administración de hierro a dosis altas y con menor periodicidad, como recomiendan las guías NICE<sup>13</sup>. Los efectos adversos más importantes relacionados con la administración de compuestos de hierro

IV son las reacciones de hipersensibilidad al mismo o a alguno de los excipientes. En los metaanálisis antes mencionados se reportó también un mayor riesgo de hipotensión arterial con la administración IV vs. la VO<sup>28,29</sup>. Asimismo, se ha descrito el desarrollo de hipofosforemia transitoria con la ferrotterapia IV, especialmente con FCM<sup>41,42</sup>. Aunque se ha descrito en algunos estudios, y en relación con la administración del hierro IV, mayor estrés oxidativo, deterioro de función renal, riesgo de infecciones o acumulación de hierro, ello no ha sido confirmado por otros. En este sentido, los metaanálisis antes mencionados no observaron diferencias en la mortalidad, infección, cambios en el filtrado glomerular, o necesidad de diálisis entre la ferrotterapia IV y VO<sup>28,29</sup>. Mas recientemente, en el estudio PIVOTAL en pacientes en hemodiálisis, aquellos pacientes aleatorizados a dosis altas de hierro IV no demostraron un mayor riesgo de infecciones<sup>43</sup>. Estas preocupaciones motivaron un documento de controversia de la KDIGO en la que se analizaron 4 de estos aspectos y concluyeron<sup>44</sup>:

- Reacciones de hipersensibilidad: el riesgo de reacciones por hipersensibilidad secundarias al hierro IV es actualmente bajo. Sin embargo, las recientes recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han sensibilizado a la comunidad médica frente a esas posibles consecuencias negativas de reacciones graves que ocurren en circunstancias en las que no hay una adecuada organización para un cuidado de tal urgencia.
- Inflamación y estrés oxidativo: el hierro IV puede provocar daño oxidativo en el ADN de linfocitos de sangre periférica en pacientes en hemodiálisis, oxidación de proteínas y oxidación de lípidos. Aunque las dosis elevadas de hierro IV se asocian en algunos estudios con una mayor tasa de mortalidad en la población en diálisis de Estados Unidos, no está claro que la administración de hierro promueva la aterosclerosis, remodelado arterial o enfermedad CV, siendo controvertidos y no concluyentes los resultados de todos los estudios hasta el momento. De hecho, en el último congreso de la EDTA se presentó un análisis secundario preespecificado del estudio PIVOTAL que demostró que la estrategia de hierro proactiva reducía el riesgo de infarto de miocárdio tipo 1 (de origen aterosclerótico) (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association [ERA-EDTA] 57th Congress. Abstract MO016. Presentado el 8 junio del 2020).
- Hierro IV e infecciones: a pesar de unos resultados no concluyentes de las revisiones sistemáticas y metaanálisis, los beneficios y los riesgos de la ferrotterapia deben considerarse y evitar la administración de hierro IV en presencia de infección activa. No obstante, hay que tener en cuenta que la suspensión de la ferrotterapia puede condicionar una deficiencia de hierro, que a su vez induce un aumento del riesgo de infección.
- Sobrecarga de hierro: la sobrecarga patológica de hierro representa una condición de elevado contenido corporal de hierro asociada con signos de disfunción de órganos que están presumiblemente causados por el exceso de hierro. Aunque algunos estudios han demostrado un aumento del contenido de hierro a nivel hepático, su relevancia clínica es desconocida y no se han observado depósitos en otros territorios, como a nivel cardíaco o pancreático<sup>45-47</sup>. No obs-

tante, recientemente se ha descrito una asociación entre sobrecarga hepática de hierro y esteatosis hepática<sup>48</sup>, cuya significación clínica es desconocida. A pesar de la falta de evidencias, el documento recomienda evitar la combinación de valores elevados de IST y de ferritina.

Estas conclusiones parecen confirmarse en un metaanálisis reciente de ensayos clínicos y estudios observacionales en hemodiálisis (que reciben dosis más altas de hierro IV) que no ha objetivado un aumento del riesgo de mortalidad, infecciones, hospitalización o enfermedad CV en pacientes que recibieron dosis altas de hierro IV. Sin embargo, este metaanálisis tiene sus limitaciones, pues el seguimiento era relativamente corto y los estudios no fueron diseñados ni tenían poder estadístico para analizar resultados directamente medibles y clínicamente relevantes o «eventos duros» tal y como describe la literatura anglosajona (*hard outcomes*). En los estudios observacionales había un alto grado de heterogeneidad e inevitablemente presentaba un sesgo de prescripción<sup>49</sup>. Por otro lado, una reciente revisión de recomendable lectura no ha demostrado que un balance positivo de hierro en la ERC se asocie con toxicidad clínica<sup>50</sup>. Los resultados antes mencionados del estudio PIVOTAL también demuestran la seguridad CV y sobre el riesgo de infecciones de una estrategia de hierro IV proactiva en pacientes en hemodiálisis<sup>20,43</sup>.

## ¿Existen evidencias de la corrección del déficit de hierro más allá de la anemia?: insuficiencia cardíaca y otras situaciones

### Importancia del déficit de hierro y su corrección en la Insuficiencia cardíaca

Las guías clínicas y documentos de consenso en pacientes con insuficiencia cardíaca definen el déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca a partir de unos niveles de ferritina < 100 µg/l o entre 100-300 µg/l asociada a un IST < 20%. Según estos criterios, se estima que entre el 30 y el 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan un déficit de hierro<sup>51,52</sup> y la prevalencia del déficit de hierro aumenta a medida que empeora la clase funcional de la New York Heart Association o que aumentan los niveles de NT-proBNP<sup>53</sup>. El déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca empeora el estatus funcional<sup>54</sup>, la calidad de vida<sup>54,55</sup> y la capacidad de ejercicio, y se asocia con un mayor riesgo de morbimortalidad, que es independiente de la presencia o no de anemia<sup>52,56,57</sup>. Por ello, en la actualidad el déficit de hierro se considera una importante comorbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca constituye un nuevo objetivo terapéutico en estos pacientes<sup>51,52</sup>.

Se han realizado 3 grandes ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) y déficit de hierro, con un diseño similar y misma definición de déficit de hierro: 2 estudios controlados con placebo, el Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF) y el Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with IRon deficiency in coMbination with chronic Heart Failure

(CONFIRM-HF), y un estudio abierto, el Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (EFFECT-HF), con un seguimiento de hasta 52 semanas<sup>58-61</sup>. Estos estudios, que utilizaron FCM IV, demostraron una mejoría de la sintomatología de insuficiencia cardíaca, una mejora de la clase funcional y de la calidad de vida, así como de la capacidad funcional. Además, en el estudio CONFIRM hubo una reducción del riesgo de hospitalización por reagudización de la insuficiencia cardíaca<sup>60</sup>. Asimismo, se observó una mejoría de la función renal con este tratamiento en un subanálisis del estudio FAIR-HF<sup>62</sup>. En un pequeño estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca, ERC y anemia por déficit de hierro, la feroterapia IV se asoció con una mejora de la función miocárdica y las dimensiones cardíacas<sup>63</sup>, al igual que en otro estudio piloto<sup>64</sup>. El estudio Myocardial-IRON trial ha demostrado cambios en la resonancia magnética cardíaca tras la administración de FCM, indicativas de repleción de hierro miocárdico en pacientes con ICFer<sup>65</sup>. Un reciente metaanálisis sobre el efecto de la feroterapia IV en pacientes con ICFer y déficit de hierro demostró una reducción de la variable combinada de muerte por cualquier causa, muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca, mejoría de la clase funcional, mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio y de la calidad de vida medida mediante diferentes escalas<sup>66</sup>. Otro metaanálisis de los estudios con FCM en esta población arrojó resultados clínicos similares, aunque el efecto beneficioso fue menor en pacientes con IST > 20%<sup>67</sup>. Por el contrario, la administración de hierro VO no ha demostrado beneficios en esta población<sup>68,69</sup>.

Por todo lo indicado anteriormente, en pacientes con ICFer y déficit de hierro, las recientes guías de la European Society of Cardiology (ESC) sobre insuficiencia cardíaca indican que se debe considerar el tratamiento con FCM IV en pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida y déficit de hierro a fin de mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (recomendación de clase IIa y nivel de evidencia A)<sup>70</sup>. Sin embargo, la misma guía destaca que ningún ensayo clínico tenía suficiente potencia estadística para evaluar los efectos sobre eventos clínicos duros o *hard outcomes* (mortalidad o eventos CV) o analizar separadamente los efectos en pacientes anémicos vs. no anémicos. El efecto de tratar el déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada o levemente reducida, y la seguridad a largo plazo del hierro IV en esta población son desconocidos. En estos momentos, hay en marcha varios ensayos clínicos que analizan el efecto de la administración de hierro IV en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (FAIR-HFpEF, NCT03074591), en insuficiencia cardíaca aguda (Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency [AFFIRM-AHF, NCT02937454]), o sobre la morbimortalidad: Effectiveness of Intravenous Iron Treatment vs. Standard Care in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Randomised, Open-label Multicentre Trial (IRONMAN, NCT02642562), Intravenous Iron in Patients With Systolic Heart Failure and Iron Deficiency to Improve Morbidity & Mortality (FAIR-HF2, NCT03036462), Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency (HEART-FID, NCT03037931), o el Intravenous Iron in Patients with Severe Chronic Heart

Failure and Chronic Kidney Disease (NCT00384567), que constatarán definitivamente si el beneficio de la feroterapia en pacientes con insuficiencia cardíaca y déficit de hierro también se extiende a eventos duros (*hard outcomes*) y mejora el pronóstico en estos pacientes.

Existe una interrelación considerable entre la insuficiencia cardíaca, el déficit de hierro y la insuficiencia renal y la adición de cada comorbilidad reduce la supervivencia de estos pacientes<sup>71</sup>. Los datos de grandes registros muestran que la ERC está presente en el 12 al 74% de los casos de insuficiencia cardíaca<sup>72</sup> y que la prevalencia de la misma aumenta con la disminución de la función renal<sup>73</sup>.

Debemos recordar que el hierro es esencial en diversos procesos celulares, como el transporte de oxígeno y su almacenamiento, así como en el metabolismo energético (componente de la cadena de transporte de electrones mitocondrial)<sup>74,75</sup>. El corazón tiene las máximas demandas metabólicas del organismo y la producción de energía, determinada en gran manera por la función mitocondrial, debe acompañarse con los requerimientos energéticos<sup>75</sup>. A nivel tisular, el contenido de hierro en el miocardio está reducido entre un 20-30% en pacientes con insuficiencia cardíaca severa<sup>76,77</sup>. La actividad de elementos reguladores de hierro (IRP1 e IRP2) está disminuida en la insuficiencia cardíaca, asociada a una disminución de la expresión del receptor de transferrina y la concentración de hierro tisular<sup>78</sup>. Esta disminución de hierro miocárdico se asocia con una disfunción mitocondrial miocárdica en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>79</sup>. En estudios con miocardiocitos aislados o en modelos animales, el déficit de hierro a nivel celular se asocia con disfunción de los miocardiocitos, la cual se restaura con la administración de hierro<sup>78,80,81</sup>. En pacientes con insuficiencia cardíaca y déficit de hierro, la administración de FCM IV conseguía una repleción de hierro miocárdico que se asociaba con el remodelado del ventrículo izquierdo<sup>64</sup>. Así pues, en la insuficiencia cardíaca existe una disminución del contenido miocárdico de hierro, el cual desempeña un papel en los procesos de generación de energía a través de la cadena respiratoria mitocondrial, así como en la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico<sup>82</sup>, por lo que su disminución en pacientes con insuficiencia cardíaca podría contribuir a la fisiopatología de la misma. La administración sistémica de hierro puede revertir esta situación y mejorar la clínica en los pacientes con ICFer.

Por ello, en pacientes con insuficiencia cardíaca, fracción de eyección disminuida y ERC, el déficit de hierro definido como una ferritina < 100 µg/l o una ferritina entre 100-300 µg/l si el IST es < 20%, independientemente de la presencia o no de anemia debería corregirse con FCM, tal como indican las guías clínicas de insuficiencia cardíaca<sup>70</sup>. El grupo de anemia de la S.E.N. publicó una revisión recomendando la administración de FCM IV en pacientes con ERC, ICFer y déficit de hierro, aun en ausencia de anemia, extrapolando las recomendaciones de las guías de insuficiencia cardíaca<sup>83</sup>. En este sentido, en el reciente estudio PIVOTAL en pacientes en hemodiálisis, una estrategia proactiva de administración de hierro vs. una reactiva redujo el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, confirmando su beneficio clínico también en la población de diálisis<sup>20</sup>.

Más recientemente, se ha descrito que el déficit de hierro es frecuente en pacientes con síndrome coronario agudo y que se

asocia con un peor pronóstico, incluso tras ajustar por múltiples variables, como grado de insuficiencia cardíaca, necrosis miocárdica o anemia<sup>84</sup>.

### Déficit de hierro en otras situaciones

Más allá de la insuficiencia cardíaca, también hay evidencias de que la corrección del déficit de hierro puede asociarse con mejoría clínica en otros supuestos.

#### Músculo esquelético

El déficit de hierro impacta negativamente sobre la función muscular, pues desempeña un papel crucial en el funcionamiento del músculo esquelético, especialmente en el contexto del metabolismo energético. El metabolismo oxidativo celular depende en gran medida de la disponibilidad de hierro, que es indispensable tanto para el suministro de oxígeno suficiente (mioglobina), como para una fosforilación oxidativa eficiente<sup>85</sup>. En enfermedades como la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la diabetes mellitus tipo 2 se ha descrito una disminución del rendimiento y de la capacidad de ejercicio, en la que parecen coexistir con anomalías histológicas similares a nivel muscular y son el resultado de mecanismos patogénicos moleculares paralelos en los que el déficit de hierro parece desempeñar un papel relevante<sup>85,86</sup>. La administración de hierro IV parece mejorar la función muscular en pacientes con déficit de hierro en algunos, pero no todos los estudios<sup>86-88</sup>. Aunque la miopatía es frecuente y su fisiopatología es más compleja en la ERC, el déficit de hierro podría contribuir a la misma.

#### Fatiga/falta de energía

El déficit de hierro también se ha asociado a fatiga, independientemente de la anemia<sup>74</sup>. En el estudio PREFER en pacientes premenopáusicas con déficit de hierro y fatiga, y una Hb normal-límite ( $\geq 115$  g/l) se aleatorizaron a 1.000 mg de FCM o placebo. Se observó una reducción del 50% del Piper Fatigue Scale score en el 33,3% de las pacientes tratadas con FCM vs. 16,4% placebo ( $p < 0,001$ ). La calidad de vida mental (SF-12) y la función cognitiva también mejoraron más con FCM<sup>89</sup>.

Estos resultados han sido corroborados en un metaanálisis que demostró una mejoría de la fatiga en sujetos con déficit de hierro sin anemia<sup>90</sup>.

#### Mejora de la función cognitiva y neurológica

El hierro desempeña un papel fundamental en la neurotransmisión y el desarrollo y la maduración cerebrales<sup>74</sup>. También está implicado en la síntesis y almacenamiento de varios neurotransmisores y en la mielinización. En el hombre, la anemia ferropénica se ha asociado con funciones motoras y cognitivas peores, pero el impacto del déficit de hierro sin anemia es menos claro. Los estudios sobre la suplementación de hierro en niños o mujeres adolescentes con déficit de hierro no han arrojado resultados concluyentes sobre las funciones superiores<sup>91,92</sup>.

Un efecto conocido del déficit de hierro sobre la función neuronal es su contribución al síndrome de piernas inquietas<sup>74</sup>, frecuente en los pacientes con ERC. Estudios en animales sugieren que ello es debido a alteraciones del metabolismo de la dopamina debido a la falta de hierro disponible<sup>92</sup>

y un reciente análisis de la Cochrane confirmó su efecto positivo en estos pacientes<sup>93</sup>.

Finalmente, se debe mencionar que el hierro participa en muchas otras funciones celulares, como la replicación y reparación del ADN o el ciclo celular, está presente en las enzimas del citocromo P450 o la regulación del sistema inmunitario<sup>74</sup>, entre otros, por lo que la corrección de su déficit, independientemente de la presencia o no de anemia, podría tener beneficios en los pacientes con ERC más allá de la anemia, aunque faltan estudios que lo confirmen.

Durante el proceso de edición del artículo se ha publicado el estudio AFFIRM-AHF. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, que incluyó a pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda con fracción de eyección  $< 50\%$  y déficit de hierro (definido como ferritina  $< 100$   $\mu\text{g/l}$  o  $100-299$   $\mu\text{g/l}$  con un IST  $< 20\%$ ). Después de estabilizar al paciente y antes del alta hospitalaria, los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir FCM IV o placebo durante un máximo de 24 semanas, dosificado según el nivel de déficit de hierro. El evento primario fue un compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV. Se registraron 293 eventos primarios (52,7 por 100 pacientes-año) en el grupo de FCM y 372 (72,5 por 100 pacientes-año) en el grupo de placebo (razón de tasas [RR] 0,79, IC del 95%: 0,62-1,01,  $p = 0,059$ ). El riesgo de hospitalizaciones totales de causa CV y muerte CV se redujo en un 20% en el grupo FCM vs. el grupo placebo (RR 0,80, IC del 95%: 0,64-1,0,  $p = 0,05$ ). No hubo diferencias respecto a la muerte CV entre los 2 grupos (HR 0,96, IC del 95%, 0,7-1,32,  $p = \text{NS}$ ). Las hospitalizaciones totales por insuficiencia cardíaca fueron significativamente menores en el grupo FCM (RR 0,740; IC del 95%: 0,58-0,94,  $p = 0,013$ ) que en el placebo. Además se observaron beneficios en otros eventos secundarios (primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV, o días perdidos por hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte CV). Los eventos adversos graves ocurrieron en el 45% de pacientes en el grupo de FCM y el 51% de pacientes en el grupo placebo. Los autores concluyeron que en pacientes con déficit de hierro, fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%, que se habían estabilizado después de un episodio de insuficiencia cardíaca aguda, el tratamiento con hierro carboximaltosa fue seguro y redujo el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin efecto aparente sobre el riesgo de muerte CV. Así pues, se empieza a demostrar el beneficio del tratamiento con hierro carboximaltosa IV sobre eventos clínicos «duros» (mortalidad y acontecimientos CV) en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida<sup>94</sup>.

### Líneas de investigación futuras

- Relevancia clínica del déficit de hierro, independientemente de la anemia en la ERC, evidencias de estudios observacionales apuntan a un peor pronóstico asociado al déficit de hierro en esta población.
- Eficacia y seguridad a largo plazo de la ferroterapia oral e IV en pacientes con ERC.
- Efecto de la ferroterapia oral sobre la microbiota intestinal, la permeabilidad intestinal e inflamación sistémica en la ERC.

### Puntos clave

- El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ERC no D y se asocia con el desarrollo de anemia.
  - El déficit férrico puede ser absoluto (depleción de reservas de hierro con concentración sérica de ferritina <100 ng/ml e índice de saturación de transferrina <20%) o funcional (índice de saturación de transferrina <20% y una concentración de ferritina normal/alta) y este último puede presentarse con reservas de hierro normales o altas, y se relaciona con la dificultad para movilizar adecuadamente el hierro desde el sistema retículo-endotelial.
  - La feroterapia está indicada en pacientes con ERC y anemia (Hb <12 g/dl) de acuerdo con las guías. Las guías proponen el inicio de feroterapia IV o alternativamente tratamiento por vía oral. Si a los 3 meses la vía oral no es eficaz o tolerada, se aconseja pasar a la vía IV.
  - La feroterapia IV es más eficaz y rápida que la oral para conseguir aumentar los niveles de Hb, reducir las dosis de AEE y es segura.
  - Ante la administración de hierro IV en ERC no D se preferirá una estrategia de altas dosis y baja frecuencia por ser más conveniente para el paciente, preservar mejor el árbol venoso, ser segura y coste-efectiva<sup>95</sup>.
  - El hierro desempeña un papel esencial en el metabolismo energético y otras funciones del organismo, más allá de la síntesis de Hb, por lo que el déficit de hierro, aun en ausencia de anemia, podría tener un efecto deletéreo en los pacientes ERC.
  - La corrección de déficit de hierro en ausencia de anemia se asocia con una mejora funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca y de la función muscular o de la fatiga en pacientes no renales.
  - La feroterapia aislada no puede generar sobrecorrección de los niveles de Hb, aunque su uso combinado con AEE puede asociarse a una necesidad de ajuste en las dosis de estos últimos.
- Dosis e intervalos de administración (diaria o días alternos) más eficaces de la feroterapia oral en la ERC.
  - Estudios controlados que evalúen el impacto de la corrección del déficit de hierro en ausencia de anemia sobre la morbimortalidad, calidad de vida y capacidad física.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no han recibido ninguna remuneración relacionada con el presente artículo.

AC ha recibido una beca y honorarios por consultoría y charlas de Vifor Pharma, una beca y honorarios por consultoría de AB-Biotic, honorarios por charlas y consultoría de Astellas, Astra Zeneca y Novo Nordisk; honorarios por consultoría de GSK y honorarios por charlas de Amgen y de Bayer.

MJP y JLG han recibido honorarios por ponencias o presentaciones de Vifor Pharma.

PS ha recibido honorarios por ponencias o presentaciones de Vifor Pharma y ha recibido una beca y participado en un Advisory Board de Astellas.

BQ ha recibido honorarios por ponencias o becas para asistencia a congresos/cursos por parte de Vifor-Pharma, Astellas, Amgen, Ferrer, Novartis, AstraZeneca, Sandoz, Laboratorios Bial, Esteve, Sanofi-Genzyme, Otsuka. Además, ha participado en Advisory Boards de AstraZeneca y Laboratorios Bial. Actualmente es el Secretario de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.).

LMR ha recibido honorarios por ponencias o presentaciones de Vifor Pharma y Astellas y una beca para asistencia a congresos/cursos de Baxter.

JP ha sido investigador principal en ensayos clínicos en el campo de la anemia de Amgen, Roche, Astellas y GSK, ha recibido honorarios por ponencias o presentaciones de Amgen, Vifor-Pharma, GSK y Astellas y ha recibido honorarios por consultoría de Astellas y GSK.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nakhoul G, Simon JF. Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. *Cleve Clin J Med.* 2016;83:613-24, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.15065>.
2. Kovesdi CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69:560-4, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000105>.
3. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1631-4, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011111078>.
4. Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, Bârsan L, Dumitru D, Lipan M, et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:639-47, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.043>.
5. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:57-61, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01670408>.
6. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al, CKDopps Investigators. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: Often unmeasured, variably treated. *Clinical Kidney Journal*, sfz091 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz091>.
7. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz192>, pii: gfz192.
8. Eisenga MF, Nolte IM, van der Meer P, Bakker SJL, Gaillard CAJM. Association of different iron deficiency cutoffs with adverse outcomes in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018;19:225, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-018-1021-3>.
9. Cho ME, Hansen JL, Peters CB, Cheung AK, Greene T, Sauer BC. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019;96:750-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.029>.
10. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al., FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus

- oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2075–84, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu201>.
11. Locatelli F, Bárány P, Covic A, de Francisco A, del Vecchio L, Goldsmith D, et al., ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1346–59, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft033>.
  12. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 279–335. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft033>.
  13. NICE guideline [NG8]: Chronic kidney disease: Managing anaemia. Published date: June 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8>.
  14. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure. An overview. *JACC: Heart Fail*. 2019;7:36–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>.
  15. Cases A, Ojeda R, Martínez Castela A, Gorriñ JL. *Ferrotterapia en el paciente con enfermedad renal crónica: entendiendo el estudio FIND-CKD*. *Nefrología Sup Ext*. 2016;7:29–42.
  16. Wish JB. Assessing iron status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:54–8, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01490506>.
  17. Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion*. 2012;52:1584–92, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03495.x>.
  18. Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1384–7, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02190309>.
  19. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:849–59, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.008>.
  20. Macdougall IC, White C, Anker SD. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380:447–58, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1810742>.
  21. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008;74:791–8, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.295>.
  22. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdman EA, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:1146–55, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005109>.
  23. Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM, Combe C, Fluck R, Mendelssohn D, et al. Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:358–65, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010020173>.
  24. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1599–607, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq613>.
  25. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, Agarwal D, Wirtz G, Kletzmayer J, et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:646–55, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv293>.
  26. Agarwal R, Kusec JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88:905–14, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.163>.
  27. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [actualizado 11 Mar 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
  28. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:677–90, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.018>.
  29. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, Bolognani D, Webster AC, Craig JC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007857>.
  30. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Wyck DV, et al. Erythropoietic response to oral iron in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease in the FIND-CKD trial. *Clin Nephrol*. 2017;88:301–10, <http://dx.doi.org/10.5414/CN109198>.
  31. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: The REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:833–42, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft251>.
  32. Bhandari S, Kalra PA, Berkowitz M, Belo D, Thomsen LL, Wolf M. Safety and efficacy of iron isomaltoside 1000/ferric derisomaltose versus iron sucrose in patients with chronic kidney disease: The FERWON-NEPHRO randomized, open-label, comparative trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa011>, pii: gfaa011.
  33. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126:1981–9, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>.
  34. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron depleted women: Twoopen-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4:e524–33, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30182-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30182-5).
  35. Cigarran Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2017;37:9–19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.017>.
  36. Kortman GAM, Reijnders D, Swinkels DW. Oral iron supplementation: Potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD. *Hemodial. Int*. 2017;21 Suppl 1:S28–36, <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12553>.
  37. Yilmaz B, Li H. Gut microbiota and iron: The crucial actors in health and disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11, <http://dx.doi.org/10.3390/ph11040098>, pii: E98.
  38. Fishbane S, Block GA, Loram L, Neylan J, Pergola PE, Uhlig K, et al. Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron deficiency anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1851–8, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016101053>.
  39. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: A randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:645–52, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu357>.
  40. Dull RB, Davis E. Heme iron polypeptide for the management of anaemia of chronic kidney disease. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40:386–90, <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12281>.
  41. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced

- hypophosphatemia. *JCI Insight*. 2018;3, <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.124486>, pii: 124486.
42. Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1118–25, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13189>.
  43. Macdougall IC, Bhandari S, White C, Anker SD, Farrington K, Kalra PA, et al., PIVOTAL investigators and committees. Intravenous iron dosing and infection risk in patients on hemodialysis: A prespecified secondary analysis of the PIVOTAL trial. *JASN*. 2020;31:1118–27, <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2019090972>.
  44. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al. Conference participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89:28–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.002>.
  45. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: A MRI study. *Am J Med*. 2012;125:991–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.015>, e1.
  46. Tolouian R, Mulla ZD, Diaz J, Aguila J, Ramos-Duran L. Liver and cardiac iron deposition in patients on maintenance hemodialysis by magnetic resonance imaging T2. *Iran J Kidney Dis*. 2016;10:68–74. Disponible en: <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/2326/831>.
  47. Holman R, Olynyk JK, Kulkarni H, Ferrari P. Characterisation of hepatic and cardiac iron deposition during standard treatment of anaemia in haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22:114–7, <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12735>.
  48. Rostoker G, Loridon C, Griuncelli M, Rabaté C, Lepeyre F, Ureña-Torres P, et al. Liver iron load influences hepatic fat fraction in end-stage renal disease patients on dialysis: A proof of concept study. *EBioMedicine*. 2019;39:461–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.020>.
  49. Hougen I, Collister D, Bourrier M, Ferguson T, Hochheim L, Komenda P, et al. Safety of intravenous iron in dialysis a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:457–67, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05390517>.
  50. Wish JB, Aronoff GR, Bacond BR, Brugnara C, Eckardt KU, Ganz T, et al. Positive iron balance in chronic kidney disease: How much is too much and how to tell? *Am J Nephrol*. 2018;47:72–83, <http://dx.doi.org/10.1159/000486968>.
  51. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: Diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:816–26, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs224>.
  52. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: An emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*. 2014;100:1014–29. Disponible en: <https://doi.org/10.1136>.
  53. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.01.017>, e573.
  54. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KT, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: Prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1125–32, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.161>.
  55. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1164–72, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hft083>.
  56. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018;73:115–23, <http://dx.doi.org/10.1080/00015385.2017.1351239>.
  57. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleskowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35:2468–76, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu235>.
  58. 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*. 2009;361:2436–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>.
  59. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al. 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;15:1267–76, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hft099>.
  60. 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*. 2015;36:657–68, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>.
  61. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al., EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374–83, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497>.
  62. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, et al., FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: An analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:329–39, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.229>.
  63. Toblli JE, di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ*. 2015;24:686–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2014.12.161>.
  64. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, Núñez E, Bodí V, Miñana G, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: A pilot study. *ESC Heart Fail*. 2016;3:293–8, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12101>.
  65. Núñez J, Miñana G, Cardells I, Palau P, Llàcer P, Fácila L, et al., Myocardial-IRON Investigators. Noninvasive imaging estimation of myocardial iron repletion following administration of intravenous iron: The Myocardial-IRON Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014254, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.014254>.
  66. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786–95, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.473>.
  67. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:125–33, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.823>.
  68. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with

- anemia. *Int J Cardiol.* 2013;168:3439–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.181>.
69. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al., 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;317:1958–66, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.5427>.
70. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1531>.
71. Klip IT, Jankowska EA, Enjuanes C, Voors AA, Banasiak W, Bruguera J, et al. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: Scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:655–62, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.84>.
72. Ahmed A, Campbell RC. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008;4:387–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2008.03.008>.
73. Bansal N, Keane M, Delafontaine P, Dries D, Foster E, Gadegebeku CA, et al., CRIC Study Investigators. A longitudinal study of left ventricular function and structure from CKD to ESRD: The CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:355–62, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06020612>.
74. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: Should we be concerned? *Curr Med Res Opin.* 2018;34:81–93, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1394833>.
75. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010;142:24–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028>.
76. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:474–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.059>.
77. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzoska K, Piotrowski W, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2012;159:47–52.
78. Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J.* 2017;38:362–72, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw333>.
79. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: A direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:522–30, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.640>.
80. Xu W, Barrientos T, Mao L, Rockman HA, Sauve AA, Andrews NC. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. *Cell Rep.* 2015;13:533–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.023>.
81. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:910–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1154>.
82. Chung YJ, Luo A, Park KC, Loonat AA, Lakhali-Littleton S, Robbins PA, et al. Iron-deficiency anemia reduces cardiac contraction by downregulating RyR2 channels and suppressing SERCA pump activity. *JCI Insight.* 2019;4:e125618, <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.125618>.
83. Cases Amenós A, Ojeda López R, Portolés Pérez JM, en representación del Grupo de Anemia de la S.E.N. Heart failure in patients with kidney disease and iron deficiency; the role of iron therapy. *Nefrologia.* 2017;37:587–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.009>.
84. Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, Schnabel RB, Schäfer S, Altay A, et al. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Biomolecules.* 2018;8(3.), <http://dx.doi.org/10.3390/biom8030060>, pii: E60.
85. Dziegala M, Josiak K, Kasztura M, Kobak K, von Haehling S, Banasiak W, et al. Iron deficiency as energetic insult to skeletal muscle in chronic diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9:802–15, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12314>.
86. Melenovsky V, Hlavata K, Sedivy P, Dezortova M, Borlaug BA, Petrak J, et al. Skeletal muscle abnormalities and iron deficiency in chronic heart failure an exercise 31P magnetic resonance spectroscopy study of calf muscle. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004800, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004800>.
87. Charles-Edwards G, Amaral N, Sleigh A, Ayis S, Catibog N, McDonagh T, et al. Effect of iron isomaltoside on skeletal muscle energetics in patients with chronic heart failure and iron deficiency: The FERRIC-HF II Randomized Mechanistic Trial. *Circulation.* 2019;139:2386–98, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038516>.
88. Ruiter G, Manders E, Happé CM, Schaliij I, Groepenhoff H, Howard LS, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ.* 2015;5:466–72, <http://dx.doi.org/10.1086/682217>.
89. Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women —PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2014;9:e94217, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094217>.
90. Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: A systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018;8:e019240, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019240>.
91. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2010;9, <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-9-4>.
92. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J, Zee PC, et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease). *Sleep Med.* 2014;15:1288–301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.009>.
93. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD007834, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007834.pub3>.
94. Ponikowski P, Kirwan BR, 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. *Lancet.* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4).
95. Bhandari S. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction of newly available intravenous iron therapies in hospital practice. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:501–9, <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S25882>.