

Ferroterapia en el paciente con enfermedad renal crónica: entendiendo el estudio FIND-CKD

Aleix Cases^{a,b,*}, Raquel Ojeda^a, Alberto Martínez Castela^c y José Luis Górriz^d; en representación del Grupo de Anemia de la Sociedad Española de Nefrología*

^aServicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^bUniversidad de Barcelona, Barcelona, España

^cServicio de Nefrología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^dServicio de Nefrología, Hospital Doctor Peset, Valencia, España

Nefrología Sup Ext 2016;7(1):29-42

RESUMEN

El déficit de hierro es frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis y se asocia con unos valores más bajos de hemoglobina y una menor respuesta al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis. Por ello, la ferroterapia constituye uno de los pilares del tratamiento de la anemia en esta población. La ferroterapia en la enfermedad renal crónica está indicada en la prevención y tratamiento del déficit de hierro o en pacientes en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

En los pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis puede administrarse por vía oral o por vía intravenosa. Ambas vías tienen sus ventajas y sus inconvenientes. Aunque las guías europeas aconsejan preferentemente la vía oral en esta población, los problemas de absorción intestinal e intolerancia gastrointestinal limitan su eficacia y cumplimiento terapéutico. La vía intravenosa podría ser más eficaz que la vía oral para conseguir los objetivos de hemoglobina, ferritina e índice de saturación de transferrina. Sin embargo, asocia un cierto riesgo de reacciones de hipersensibilidad y otros riesgos potenciales asociados a su uso que deberían ser evaluados en ensayos clínicos a largo plazo, con eventos duros para demostrar la seguridad de esta alternativa en esta población. Las nuevas formulaciones de hierro intravenoso de mayor peso molecular, más estables y que liberan menos hierro libre durante la infusión podrían ser útiles al permitir una estrategia de altas dosis y baja frecuencia en esta población, con un excelente perfil de eficacia y seguridad.

Palabras clave: [Enfermedad renal crónica](#), [Anemia](#), [Déficit de hierro](#), [Hierro intravenoso](#)

Correspondencia:

adases@clinic.ub.es (A. Cases).

* Relación de nombres del Grupo de Anemia de la SEN en el anexo.

Iron therapy in patients with chronic kidney disease: understanding the FIND-CKD trial

ABSTRACT

Iron deficiency is common in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease and is associated with lower haemoglobin values and a poorer response to treatment with erythropoiesis-stimulating agents. Consequently, iron therapy is one of the cornerstones of the treatment of anaemia in this population. Iron therapy in chronic kidney disease is indicated in the prevention and treatment of iron deficiency or in patients under treatment with erythropoiesis-stimulating agents.

In patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease, iron agents can be administered orally or intravenously. Both routes have advantages and disadvantages. Although the European guidelines recommend the preferential use of the oral route in this population, problems of intestinal absorption and gastrointestinal intolerance limit the efficacy of these drugs and treatment adherence. The intravenous route could be more effective than the oral route to achieve target levels of haemoglobin, ferritin and transferrin saturation index. However, this route is associated with a certain risk of hypersensitivity reactions as well as other potential risks that should be assessed in long-term clinical trials with hard endpoints to demonstrate the safety of this alternative in this population. The new intravenous iron formulations with a higher molecular weight, which are more stable and release less free iron during infusion could be useful as they allow a strategy of high doses and low frequency in this population and have an excellent safety and efficacy profile.

Keywords: [Chronic kidney disease](#), [Anaemia](#), [Iron deficiency](#), [Intravenous iron](#)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia con frecuencia con anemia y su prevalencia aumenta a medida que progresa la enfermedad¹. Su origen es multifactorial y entre las causas de esta anemia se incluyen: una producción insuficiente de eritropoyetina (EPO) y el déficit absoluto o funcional de hierro, entre otros (tabla 1).

El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ERC, ya que afecta a cerca del 50% de pacientes con ERC estadios 3 y 4², y se asocia con valores de hemoglobina (Hb) más bajos en estos pacientes³. En pacientes con ERC en estadios 3-5 no en diálisis y atendidos en consultas externas de nefrología, la prevalencia de ferropenia oscila entre el 36 y el 60% y está infratratada^{4,6}. Como causas de la ferropenia en la ERC se han implicado: *a*) las pérdidas sanguíneas (analíticas frecuentes, hemorragia gastrointestinal u otros asociados a la trombopatía urémica); *b*) una absorción intestinal de hierro disminuida (por el uso de antiácidos o de quelantes del fósforo, las restricciones dietéticas prescritas y/o la menor apetencia por alimentos ricos en hierro en estos pacientes, o el aumento de los valores de hepcidina en la ERC, que bloquean la absorción intestinal de hierro); *c*) la disminución de la liberación de hierro desde los depósitos tisulares por el aumento de los valores de hepcidina, y *d*) el aumento de la utilización de hierro durante el tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE)⁷.

Dada la elevada prevalencia de anemia y ferropenia en la ERC, la ferrotterapia es pues un pilar fundamental en el tratamiento de la anemia en esta población.

INDICACIONES DE LA FERROTTERAPIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA NO EN DIÁLISIS

La ferrotterapia está indicada en pacientes anémicos con ERC y con déficit absoluto de hierro (ferritina < 100 ng/ml e índice de saturación de transferrina [IST] < 20%), así como en pacientes anémicos en que se quiere incrementar los valores de Hb y retrasar un tratamiento con AEE, o en pacientes tratados con AEE para aumentar los valores de

Tabla 1. Causas de la anemia en la enfermedad renal crónica

- Déficit de producción de eritropoyetina a nivel renal
- Disminución de la vida media de los hematíes
- Déficit de hierro, carnitina, vitamina B₁₂, ácido fólico
- Toxinas urémicas
- Hiperparatiroidismo secundario
- Inflamación/infección
- Pérdidas hemáticas
- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y otros fármacos

Hb y/o reducir las dosis de AEE⁸⁻¹⁰. Ello es así porque muchos pacientes con anemia renal responden a la repleción de hierro con un aumento de los valores de Hb y/o una reducción de las dosis de AEE aun con valores de ferritina > 100 ng/ml o IST > 20%. Sin embargo, la probabilidad de respuesta a la ferrotterapia es menor cuando los valores de IST alcanzan el 30-35%¹¹ y los de ferritina los 500 ng/ml¹². La suplementación con hierro en esta situación podría además asociarse potencialmente a acumulación y toxicidad por este metal, por lo que debería evitarse su uso.

Dado que la repleción de los depósitos de hierro consigue los valores de Hb objetivo en un porcentaje significativo de pacientes con ERC no en diálisis, sin necesidad de AEE^{13,14}, en el paciente anémico con ERC deben asegurarse unos parámetros férricos adecuados como primera opción y, solo cuando se hayan conseguido estos, se hayan corregido otros déficits posibles (p. ej., vitamina B₁₂ o ácido fólico) y persista una anemia subsidiaria de tratamiento, se indicará el tratamiento con AEE.

Las diferentes guías clínicas no coinciden en los objetivos y estrategia de la ferrotterapia en la ERC. Mientras la guía *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) aconseja un uso más liberal de la ferrotterapia⁸, las recomendaciones europeas (European Renal Best Practice [ERBP]) proponen un uso más prudente de la suplementación marcial⁹ (tabla 2). Así, la guía KDIGO sugiere para pacientes con ERC y anemia que no reciben hierro y/o AEE una prueba con hierro intravenoso (i.v.) (o alternativamente ferrotterapia vía oral [v.o.] durante 1-3 meses) si

Tabla 2. Objetivos para inicio de la ferropoterapia en pacientes anémicos con enfermedad renal crónica según las diferentes guías

Pacientes tipo	KDIGO	ERBP en ERC no en diálisis
Pacientes <i>naïve</i> ^a	Ferritina \leq 500 ng/ml e IST \leq 30%	Déficit absoluto de hierro (Ferritina $<$ 100 ng/ml e IST $<$ 20%) o ferritina $<$ 200 ng/ml e IST $<$ 25% ^b
Pacientes en tratamiento con AEE	Ferritina \leq 500 ng/ml e IST \leq 30%	Ferritina $<$ 300 ng/ml e IST $<$ 30%

^aPacientes que no reciben AEE.

^bLas guías europeas (ERBP) recomiendan precaución en exceder de valores de ferritina $>$ 500 ng/ml e IST $>$ 30%.

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis; ERBP: European Renal Best Practice; ERC: enfermedad renal crónica; IST: índice de saturación de transferrina; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

se persigue un aumento de la Hb sin necesidad de iniciar AEE y el IST \leq 30% y ferritina \leq 500 ng/ml. En pacientes en tratamiento con AEE que no reciben suplementos de hierro también sugieren una prueba con hierro i.v. (o ferropoterapia v.o. durante 1-3 meses) si se persigue un aumento de la Hb o una reducción de las dosis de AEE y el IST \leq 30% y la ferritina es \leq 500 ng/ml⁸.

Las recomendaciones europeas (ERBP)⁹ indican que en el paciente anémico con ERC la ferropoterapia está indicada cuando exista un déficit absoluto de hierro. También sugieren hacer una prueba de suplementación de hierro con ferropoterapia v.o., como primera opción, o i.v. cuando se quiere conseguir un aumento de la Hb sin AEE en pacientes con IST $<$ 25% y ferritina $<$ 200 ng/ml. En pacientes con ERC en tratamiento con AEE y que no reciben suplementos de hierro se sugiere también una prueba con ferropoterapia v.o. como primera opción o i.v. si se quiere un aumento de los valores de Hb o una reducción de las dosis de AEE y el IST $<$ 30% y la ferritina $<$ 300 ng/ml. En ambas situaciones recomiendan no exceder valores de ferritina $>$ 500 ng/ml, especialmente si el IST $>$ 30%. De forma similar, las guías británicas del National Institute for Care Excellence (NICE) recomiendan iniciar con hierro v.o. como primera opción en pacientes anémicos con ERC no en diálisis¹⁰.

Los pacientes anémicos con ERC que reciben tratamiento con AEE también precisarán frecuentemente suplementos de hierro de forma continuada para mantener unos depósitos adecuados de hierro, por el aumento de la movilización del hierro de los depósitos tisulares durante el tratamiento

con AEE. De hecho, el déficit de hierro es la causa más frecuente de resistencia al tratamiento con AEE en la ERC y es fácilmente corregible¹⁵.

Sin embargo, no es recomendable mantener de forma rutinaria la ferropoterapia cuando los valores de ferritina sean superiores a 500 ng/ml⁹, aunque cada paciente debe ser valorado individualmente. Especialmente, porque no se dispone de información sobre la seguridad a largo plazo de la ferropoterapia con valores elevados de ferritina en esta población y por los riesgos potenciales asociados a una sobrecarga de hierro¹⁶, como ya se ha comentado en el artículo anterior.

FERROTERAPIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA NO EN DIÁLISIS: ORAL FRENTE INTRAVENOSA

La ferropoterapia está pues indicada para el tratamiento y la prevención del déficit de hierro en pacientes anémicos con ERC. Respecto a la prescripción de ferropoterapia, las guías europeas (ERBP) son claras, en pacientes con ERC no en diálisis y anemia leve-moderada, la ferropoterapia v.o. debe prescribirse como primera elección durante un mínimo de 3 meses, en ausencia de intolerancia gastrointestinal, para preservar el árbol venoso para un posible acceso vascular futuro para hemodiálisis⁹. Por el contrario, la ferropoterapia i.v. sería de primera elección en pacientes con anemia grave o cuando la ferropoterapia v.o. no es efectiva o no es tolerada. Similares recomendaciones se hacen en las recientes guías NICE¹⁰.

Ferroterapia oral en la enfermedad renal crónica no en diálisis

La ferroterapia v.o. no es cara, es fácilmente accesible, no requiere un acceso i.v. ni ser administrada en un centro hospitalario con personal entrenado. Los estudios aleatorizados clásicos no han demostrado de forma concluyente que la ferroterapia v.o. sea inferior a la ferroterapia i.v. en pacientes con ERC no en diálisis, aunque los seguimientos en estos estudios son demasiado cortos para concluir si la duración de la ferroterapia v.o. era suficiente para contestar la pregunta de forma definitiva¹⁷⁻²⁰. En un metaanálisis de la Cochrane se observó un aumento superior de la Hb, de la ferritina y del IST asociados al tratamiento con hierro i.v. frente a la ferroterapia v.o., pero las diferencias en estos parámetros eran menores en los pacientes con ERC no en diálisis que en los pacientes en diálisis²¹. Así, las guías KDIGO reconocen que no hay un beneficio claro de la ferroterapia i.v. en esta población, por lo que puede darse hierro i.v. o v.o. en los pacientes con ERC no en diálisis⁸. Sin embargo, el hierro i.v. consiguió de forma consistente mayores valores de ferritina e IST, por lo que, a largo plazo, la vía i.v. también podría ser superior a la v.o. en esta población²². En este sentido, estudios más recientes que han utilizado las nuevas formulaciones de hierro i.v.,

como el hierro carboximaltosa (FCM), hierro isomaltósido 1000 o ferumoxytol, que permiten administrar dosis más altas en cada administración, sí parecen demostrar una superioridad de la ferroterapia por vía i.v. frente a la v.o. en esta población²³⁻²⁶. Por otro lado, deberían contemplarse los riesgos y beneficios de cada vía de administración, así como las implicaciones económicas de elegir la v.o. sobre la i.v. en esta población, que son complejas y no fácilmente cuantificables sin un estudio prospectivo de intervención²² (tabla 3).

Los compuestos clásicos de hierro v.o. presentan importantes limitaciones. La interacción con alimentos reduce su absorción y su precipitación en el tracto gastrointestinal, especialmente a las dosis altas requeridas por estos pacientes (200 mg de hierro elemental al día). Su absorción intestinal también puede estar limitada en estos pacientes por el uso frecuente de antiácidos (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂) o de quelantes del fósforo. Por ello, los suplementos de hierro v.o. deberían administrarse en ayunas, si el paciente lo tolera, y alejados de la administración de estos fármacos. Además, su absorción puede estar mermada por la inhibición de la captación y transporte de hierro desde los enterocitos al plasma por los valores elevados de hepcidina circulantes. La oxi-

Tabla 3. Ferroterapia oral frente a intravenosa en la enfermedad renal crónica

Ferroterapia oral	Ferroterapia intravenosa
Económica y conveniente	Más cara
Eficaz	Mayor eficacia (especialmente en diálisis)
Preserva el árbol vascular	Respuesta de la Hb más rápida
No riesgo de sobrecarga de hierro	Alta biodisponibilidad
Baja biodisponibilidad	No intolerancia GI
Intolerancia GI	Cumplimiento terapéutico garantizado
Mala absorción intestinal del hierro en la ERC (comida, medicación, incremento hepcidina)	Precisa canulación de una vena
Mala adherencia (intolerancia GI y número elevado de pastillas)	Requiere administración hospitalaria
Incremento de la proliferación bacteriana y el estrés oxidativo a nivel intestinal	Riesgo de reacciones de hipersensibilidad
	Riesgo de acumulación
	Aumento del estrés oxidativo sistémico
	Disfunción endotelial/citotoxicidad
	¿Seguridad a largo plazo? (cardiovascular, infecciones, mortalidad)

ERC: enfermedad renal crónica; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobina.

dación de Fe^{2+} a Fe^{3+} puede generar estrés oxidativo en la mucosa gastrointestinal y toxicidad local²⁷. Así, la suplementación con dosis terapéuticas de hierro v.o., frecuentemente causa efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, coloración oscura de las heces y/o molestias abdominales en más de un 25% de pacientes. Ello limita el cumplimiento terapéutico u obliga a reducir las dosis. En este sentido se estima que alrededor de un 20% de los pacientes que inician ferrotterapia v.o. deja la medicación por sus efectos adversos²⁸. Además, el hierro v.o. induce la expresión de hepcidina, inhibiendo la absorción de hierro, por lo que es mejor que el hierro se administre en una dosis diaria. El hierro es un factor importante para el crecimiento bacteriano y su absorción intestinal es muy limitada. Además, en estos pacientes los valores elevados de hepcidina limitan todavía más su absorción intestinal, con lo que el hierro disponible para la microflora intestinal es mayor y puede modificarla aumentando el número de bacterias patógenas y afectando a la inmunidad intestinal, como se ha demostrado en otras poblaciones^{29,30}, por lo que puede especularse que agrave la disbiosis de la microflora intestinal asociada a la ERC, aumente la producción de toxinas urémicas derivadas del intestino, así como la traslocación bacteriana y de productos bacterianos, lo que podría incrementar la toxicidad urémica y/o el estado inflamatorio propios de la ERC, aunque ello no se ha analizado hasta la fecha.

Tras la administración de dosis altas de sales de hierro v.o., también puede haber una difusión de Fe^{2+} , lo que lleva a un aumento de hierro no ligado a la transferrina (hierro libre) en plasma. La fracción lábil de este hierro libre (con actividad redox) puede ser captada de forma no regulada por el sistema endocrino, el corazón u otros tejidos e inducir estrés oxidativo y daño celular^{31,32}. En este sentido, compuestos no iónicos de hierro u otras formulaciones diferentes de las sales clásicas (sulfato, fumarato o glutamato ferrosos) podrían inducir menor estrés oxidativo³³.

Se han desarrollado diferentes tipos de formulaciones de hierro v.o. en un intento de mejorar estos problemas, como la intolerancia gastrointestinal, la biodisponibilidad o permitir su ingestión con alimentos, como complejos férricos no iónicos (p. ej., Fe^{3+} -polimaltosa), el hierro heme polipeptido o el hierro liposomado. Estos compuestos podrían

tener ventajas respecto a las sales de hierro clásicas, en cuanto a eficacia y tolerancia, pero los estudios con estos compuestos son pequeños y con escaso tiempo de seguimiento^{34,35} para aconsejar su uso generalizado.

Ferrotterapia intravenosa en la enfermedad renal crónica no en diálisis

La ferrotterapia i.v. está indicada en el tratamiento del déficit de hierro en pacientes anémicos con ERC no en diálisis con intolerancia gastrointestinal al hierro v.o., en los que la ferrotterapia v.o. es inefectiva, y en pacientes con anemia grave⁹.

Las diferentes formulaciones de hierro parenteral (hierro dextrano, hierro sacarosa, gluconato férrico, FCM, ferumoxytol o hierro isomaltósido 1000), generalmente están formadas por un núcleo de hierro trivalente (Fe^{3+}) protegido por un recubrimiento de carbohidratos con diferentes pesos moleculares y propiedades fisicoquímicas, que tienen una cinética de degradación y una capacidad de liberación de hierro “libre” a la circulación distintas³⁶. Ello determina la dosis máxima única para cada compuesto. Las nuevas formulaciones de mayor peso molecular, que forman unos complejos más estables, al ligar el hierro más ávidamente, minimizan la liberación de hierro lábil durante la infusión y permiten administrar dosis más altas en intervalos de tiempo más cortos³⁶. La liberación de hierro catalíticamente activo es mayor con hierro gluconato > hierro sacarosa > hierro dextrano > ferumoxytol. Asimismo, las nuevas formulaciones (FCM o hierro isomaltósido 1000) también liberan muy poco hierro libre al plasma tras su administración³⁷⁻³⁹. Sin embargo, estos productos se administran en bolos de 100-1.000 mg, que exceden en mucho la capacidad del *pool* de transferrina libre y representa una cantidad enorme, comparado con la absorción intestinal de 1-2 mg/día de hierro. Ello puede generar hierro lábil (catalíticamente activo) y, aunque parte de este hierro libre es captado por la transferrina y otras proteínas, el resto puede ser captado de forma no regulada por diferentes tipos celulares o traslocarse libremente a través de la membrana celular. Ello puede agravarse en la ERC, ya que los valores de transferrina (y, por ende, su capacidad de transporte de hierro) están frecuentemente disminuidos en es-

tos pacientes. Este hierro libre intracelular constituye el pool de hierro lábil (no ligado a ferritina), que puede inducir diversos efectos tóxicos, como producción de especies reactivas de oxígeno y, subsiguientemente, daño del ADN o peroxidación lipídica y proteica. Este aumento del estrés oxidativo y daño celular puede agravar el estrés oxidativo y la inflamación asociados a la ERC. Independientemente del preparado de hierro prescrito, una vez que el hierro es captado por los eritrocitos, macrófagos u otros sitios de almacenamiento del organismo, el aumento de hepcidina inducido por el propio hierro y la consiguiente regulación a la baja de la ferroportina limitarán la disponibilidad del hierro para el reciclaje y el uso subsiguiente. Las otras complicaciones conocidas o potenciales de la ferrotterapia i.v. están incluidas en la tabla 3, han sido objeto de un reciente documento de consenso de la KDIGO⁴⁰ y revisadas en el capítulo anterior.

La mayoría de estudios publicados hasta la fecha adolecen de un período de seguimiento corto para evaluar la seguridad a largo plazo de la ferrotterapia i.v. Recientemente, la seguridad a largo plazo de la ferrotterapia i.v. en pacientes con ERC no en diálisis ha sido cuestionada por el estudio Randomized trial to Evaluate intraVenous and Oral iron in chronic Kidney disease (REVOKE)⁴¹. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la ferrotterapia i.v. sobre la función renal en pacientes con ERC. Para ello se hizo un estudio aleatorizado, abierto, de grupos paralelos en pacientes con ERC estadios 3-4 y anemia por déficit de hierro, que se aleatorizaron a sulfato ferroso v.o. (69 pacientes a dosis de 325 mg 3 veces al día durante 8 semanas) o hierro sacarosa i.v. (67 pacientes con 200 mg cada 2 semanas, dosis total de 1 g). El objetivo primario fue la diferencia entre los grupos en la pendiente de cambio del filtrado glomerular, el cual se midió mediante el aclaramiento de iodotalamato basalmente, a las 8 semanas, 6 meses, 12 meses y 24 meses tras la aleatorización. El estudio solo reclutó 136 pacientes de los 200 requeridos para el análisis estadístico. Basalmente, los pacientes aleatorizados a hierro i.v. eran más jóvenes, tenían menos enfermedad cardiovascular e historia de infecciones. La Hb mejoró con el tiempo en ambos grupos, sin diferencias entre ellos. El filtrado glomerular se redujo de manera similar a los 2 años en ambos grupos de tratamiento (hierro v.o. $-3,6$ ml/min/1,73 m², hierro i.v.

$-4,0$ ml/min/1,73 m², diferencia entre los grupos $-0,35$ ml/min/1,73 m²; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], $-2,9$ a $2,3$). No hubo diferencias en la albuminuria ni en la calidad de vida entre los 2 grupos. El ensayo se terminó prematuramente, tras la recomendación de una comisión de supervisión de datos y seguridad independiente basada en las pocas posibilidades de hallar diferencias en los cambios de filtrado glomerular, pero un mayor riesgo de eventos adversos graves en el grupo de tratamiento con hierro i.v. (201 frente a 176). Hubo 36 eventos cardiovasculares graves entre los 19 participantes asignados al grupo de tratamiento con hierro v.o. y 55 eventos entre los 17 participantes del grupo de hierro i.v. Aunque no hubo diferencias significativas cuando se ajustó por diversas variables, la razón de tasas de incidencia ajustada fue de $2,51$ ($1,56$ - $4,04$; $p < 0,001$). La incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue cerca de 2 veces superior en el grupo de hierro i.v. El riesgo de complicaciones infecciosas que requirieron hospitalización tuvieron una tasa de incidencia ajustada de $2,12$ ($1,24$ - $3,64$; $p = 0,006$). El estudio concluyó que entre los pacientes con ERC no en diálisis y anemia por déficit de hierro, la terapia de hierro i.v. se asociaba con un mayor riesgo de eventos adversos graves, incluidos los debidos a causas cardiovasculares e infecciosas. Sin embargo deben tenerse en cuenta varias consideraciones: el número de sujetos que experimentaron efectos adversos fue similar, pero estos eran más frecuentes en los paciente aleatorizados a hierro i.v. Las diferencias solo fueron significativas tras ajustar por una serie de variables, lo cual es cuestionable en un ensayo clínico (tabla 4).

Algunos estudios limitados sugieren que los diferentes compuestos de hierro i.v. pueden tener diferentes efectos sobre los marcadores de estrés oxidativo y de inflamación, y que ello no está necesariamente relacionado con el peso molecular de los compuestos, su estabilidad o la capacidad de liberación de hierro libre a la circulación⁴², por lo que los resultados con un compuesto podrían no ser extrapolables a otros. Asimismo, la seguridad comparada de las diferentes formulaciones de hierro i.v. en pacientes con ERC es desconocida por la falta de ensayos clínicos comparativos sobre eventos duros (p. ej., mortalidad, riesgo cardiovascular o infecciones) y su seguridad a largo plazo (tabla 5).

Tabla 4. Comparativa de los diferentes estudios aleatorizados con hierro intravenoso en enfermedad renal crónica no en diálisis

	REVOKE	FIND-CKD	PROGRESS
Objetivo	Efecto del hierro i.v. sobre la progresión de la ERC	Efecto del hierro i.v. (FCM) para retrasar otros tratamientos de la anemia (AEE u otros)	Efecto del hierro i.v. (HI) para aumentar la Hb
Diseño	Abierto, unicéntrico, 137 pacientes, 104 semanas	Abierto, MC, 626 pacientes, 56 semanas	Abierto, MC, 351 pacientes, 8 semanas
Intervención	Hierro sacarosa 1.000 mg en 5 sesiones cada 2 semanas o hierro v.o. Aleatorización: 1:1:2	FCM para conseguir ferritina alta (400-600 ng/ml), ferritina baja (100-200 ng/ml) o hierro oral. Aleatorización: 1:1	HI 1.000 en infusión máxima 1000 mg en 15 min (A1), bolos de 500 en 2 min (A2) o hierro v.o. Aleatorización 2:1
Dosis hierro v.o.	Hierro sulfato 325 mg/3 veces día	Hierro sulfato (200 mg de hierro/día)	Hierro sulfato (200 mg de hierro/día)
Objetivo primario	Tasa de caída del FG	Tiempo hasta inicio de otras terapias para la anemia o Hb > 10 g/dl en 2 ocasiones consecutivas	Cambio en la concentración de Hb en la semana 4
Resultados	Similar caída del FG con hierro i.v. y v.o.	23.5% con FCM ferritina alta, 32.2% con FCM a ferritina baja y 31.8% con hierro v.o. (HR: 0,65; FCM ferritina alta frente a hierro v.o.; p = 0,026)	Hierro i.v. no inferior y mayor aumento sostenido de la Hb de la semana 3 a 8 frente a hierro v.o. (p = 0,009 en semana 3)
Efectos adversos	No reportado	81,8 frente a 86,0 y frente a 83,9% Durante un seguimiento de 56 semanas	41,7% HI frente a 45,3% (33,6% A1 frente a 50% A2, p = 0,02) EA relacionados con fármaco 10,5% HI frente a 10,3% hierro v.o. Durante un seguimiento activo de 8 semanas
Efectos adversos graves	201 eventos en 37 pacientes frente a 176 eventos en 40 pacientes (i.v. frente a v.o.) CV: 55 en 17 pacientes frente a 36 en 19 pacientes Infección: 37 veces en 19 pacientes frente a 27 en 11 pacientes Muertes 6 frente a 4	25,3 frente a 24,0 y frente a 18,9%, ninguno relacionado con FCM y 1 con hierro v.o. Muertes: 7 (4,5%) frente a 3 (2%) frente a 15 (4,8%)	0,9 frente a 0,9% Muertes: 3 frente a 0
Retirada por EA	No reportado	3,2 frente a 4,7 y frente a 13,5% (hierro v.o.)	0,9 frente a 4,3%; p = 0,2

CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; FCM: hierro carboximaltosa; FG: filtrado glomerular; Hb: hemoglobina; HI: hierro isomaltósido; HR: *hazard ratio*; i.v.: intravenoso; MC: multicéntrico; v.o.: vía oral.

Tabla 5. Riesgos potenciales del hierro intravenoso en la enfermedad renal crónica

- Reacciones de hipersensibilidad
- Riesgo de sobrecarga de hierro
 - Aumento de depósitos de hierro a nivel hepático y otros tejidos
 - Riesgo potencial de enfermedades asociadas con la acumulación de hierro tisular (enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer)
- Aumento del estrés oxidativo y de la inflamación
- Aumento del riesgo cardiovascular
 - Induce disfunción endotelial
 - Asociación entre dosis de hierro y grosor intima-media carotídeo
- Efectos deletéreos sobre el sistema inmune y la fagocitosis y favorece el crecimiento bacteriano
 - Aumento del riesgo de infección
- Riesgo de nefrotoxicidad
- Alteración del metabolismo hidrocarbonado

NUEVOS AGENTES DE HIERRO INTRAVENOSO: ENTENDIENDO EL ESTUDIO FIND-CKD

Los nuevos agentes de hierro i.v., FCM y hierro isomaltósido 1000 tienen un mayor peso molecular y una mayor estabilidad, lo que permite que se administren dosis de hierro mayores en cada sesión, lo cual es especialmente atractivo en pacientes con ERC no en diálisis. De hecho, las recientes guías NICE aconsejan que la ferrotterapia i.v. en estos pacientes siga una estrategia de dosis altas y baja frecuencia¹⁰.

El Ferinject® Assessment in Patients with Iron Deficiency Anaemia and Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (FIND-CKD) es un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico y prospectivo de 56 semanas de duración, que incluyó a 626 pacientes con ERC no en diálisis, anemia y déficit de hierro que no recibían AEE²⁵. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:2) a la administración i.v. de FCM, con el objetivo de conseguir una ferritina (400-600 mg/l) o una ferritina más baja (100-200 mg/l) o la suplementación con hierro v.o. (hierro sulfato a dosis de 100 mg de hierro/día). El evento primario fue el tiempo hasta el inicio de otro tratamiento de la anemia (AEE, otra terapia

de hierro o transfusión de sangre) o un valor de Hb < 10 g/dl en 2 ocasiones consecutivas durante las semanas 8-52²⁵.

La dosis acumulativa de hierro fue de 2.685 mg en el grupo aleatorizado a ferritina alta y 1.040 mg en el grupo a ferritina baja. El evento primario ocurrió en 36 (23,5%), 49 (32,2%) y 98 (31,8%) pacientes en el grupo FCM-ferritina alta, FCM-ferritina baja y grupo de hierro v.o., respectivamente (*hazard ratio* [HR]: 0,65; IC del 95%, 0,44-0,95; $p = 0,026$ para el grupo FCM-ferritina alta en comparación con el grupo de hierro v.o.). Es decir, el 76,5% de los pacientes FCM-ferritina alta no precisó ningún tratamiento durante el seguimiento, frente al 67,8% de los pacientes del grupo FCM-ferritina baja y el 68,2% de los pacientes asignados a hierro v.o. El aumento de la Hb fue mayor en el grupo FCM-ferritina alta frente al grupo de hierro v.o. ($p = 0,014$), y la respuesta de la Hb fue más rápida en el primer grupo. Una mayor proporción de los pacientes logró un aumento de Hb ≥ 1 g/dl en el grupo FCM-ferritina alta frente al grupo de hierro v.o. (HR: 2,04; IC del 95%, 1,52-2,72; $p < 0,001$). No se observaron diferencias entre los 3 grupos respecto a la calidad de vida. Las tasas de eventos adversos y eventos adversos graves fueron similares en todos los grupos. El 21,1% de los pacientes del grupo de ferrotterapia v.o. abandonó el estudio, comparado con el 14,2 y el 11,7% en los grupos FCM-ferritina alta y FCM-ferritina baja, respectivamente, y 23 pacientes del grupo de hierro v.o. abandonaron el estudio por intolerancia (7,5%). No se observaron diferencias en el filtrado glomerular ni en la progresión a diálisis entre los 3 grupos.

Los autores concluyeron que, en comparación con el hierro v.o., la administración de FCM i.v. con el objetivo de alcanzar una ferritina de 400 a 600 mg/l se conseguía más rápidamente y se mantenían los valores de Hb y se retrasaba y/o reducía la necesidad de otros tratamientos de la anemia, incluyendo AEE. Dentro de las limitaciones de este estudio, no se observó toxicidad renal y no hubo diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares o infecciosos entre los diferentes grupos (tabla 4).

Estos resultados, con un tamaño muestral más grande y un seguimiento a 1 año vienen a cuestionar los resultados del estudio REVOKE, ya que no se observaron más efectos

adversos graves en el grupo de FCM a dosis altas que en el grupo de hierro v.o. Sin embargo, y a pesar de tener un tiempo de seguimiento más largo que estudios previos con ferrotterapia i.v. en pacientes con ERC no en diálisis (1 año frente a hasta 8 semanas en la mayoría de los estudios previos) y que no observó diferencias en el perfil de seguridad entre los diferentes tratamientos, los autores reconocen que este estudio no tiene la potencia suficiente para evaluar un evento de seguridad, por lo que no se puede concluir de forma fehaciente el perfil de beneficio/riesgo a largo plazo del tratamiento con FCM. Serían deseables más estudios aleatorizados con un tamaño muestral mayor y un mayor tiempo de seguimiento, para demostrar la seguridad de la ferrotterapia i.v. en esta población. Sin embargo, este y otros estudios recientes sugieren que las nuevas formulaciones de hierro parenteral parecen ser superiores en eficacia y tolerabilidad a las sales de hierro clásicas v.o. o formulaciones de hierro i.v. más anti-guas^{23,25,43}.

El estudio PROGRESS es un estudio de fase III de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico y abierto que comparó hierro isomaltósido 1000 por vía i.v. frente a hierro v.o. en pacientes con ERC no en diálisis y anemia. Se incluyeron 351 pacientes con ERC no en diálisis y ferropenia. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a hierro isomaltósido 1000 (grupo A) o sulfato ferroso (200 mg de hierro elemental/día) por v.o. (grupo B). Los pacientes del grupo A fueron a su vez aleatorizados en 2 grupos: A1 (infusión de un máximo de 1.000 mg en dosis única durante 15 min) y A2 (bolos de 500 mg en 2 min). Para calcular la dosis de hierro i.v. se utilizó una fórmula de Ganzoni modificada. El evento primario fue el cambio de Hb entre el período basal y la semana 4. Hierro isomaltósido 1000 fue no inferior al hierro v.o. en la semana 4 ($p < 0,001$) y mantuvo un aumento de Hb superior al hierro v.o. desde la semana 3 ($p = 0,009$) y hasta el final del estudio en la octava semana. La respuesta de la Hb fue mayor con dosis de hierro isomaltósido 1000 \geq 1.000 mg ($p < 0,05$). Los valores de ferritina e IST también fueron superiores con hierro i.v. Los efectos adversos se observaron en un 10,5% con hierro isomaltósido 1000 y un 10,3% con hierro v.o. Más pacientes con hierro v.o. abandonaron el estudio por efectos adversos (el 4,3 frente al 0,9%; $p = 0,2$)²⁶ (tabla 4).

Por lo tanto, el hierro isomaltósido 1000 fue más eficaz que el hierro v.o. para aumentar la Hb y fue bien tolerado en pacientes con ERC no en diálisis. Aunque no se observó ningún problema de seguridad. De hecho, es un ensayo clínico de 8 semanas, y posteriormente a las 8 semanas hubo un seguimiento pasivo de los pacientes, ya que tras este período se pedía a los participantes que informaran a los investigadores si tenían efectos adversos, pero no hubo una búsqueda sistemática de efectos adversos a diferencia del REVOKE o del FIND-CKD.

HIERRO SACAROSA ORIGINAL FRENTE A SIMILARES DE HIERRO SACAROSA

Con la intención de reducir los costes derivados del tratamiento han aparecido en el mercado fármacos similares de hierro sacarosa (ISS). La minimización de costes se basa en el principio de la sustitución de los medicamentos originales por alternativas terapéuticamente equivalentes, esperando resultados similares pero con un coste reducido. Sin embargo, 2 estudios observacionales en pacientes en hemodiálisis han objetivado que el uso de ISS frente a hierro sacarosa original se asocia con un aumento de las dosis de hierro y de AEE para mantener los valores de Hb en estos pacientes^{44,45}. Asimismo, el índice de resistencia a la EPO⁴⁴ y la variabilidad de la Hb⁴⁵ (2 parámetros asociados a una mayor morbimortalidad en esos pacientes)⁴⁶⁻⁴⁸ aumentaron durante el tratamiento con ISS. Ello además derivó en un incremento del coste del tratamiento de la anemia en estos pacientes⁴⁴.

Estos hallazgos pueden atribuirse a la diferencia en la cinética de disociación de hierro por los cambios en la estabilidad del núcleo del complejo hierro-sacarosa⁴⁹. Pequeños cambios en el proceso de producción pueden conducir a cambios en la estructura, distribución de peso molecular y estabilidad del núcleo de hierro oxihidróxido del complejo hierro-sacarosa⁵⁰. Análisis morfométricos en modelos animales han demostrado una disminución de hierro en su forma de almacenamiento fisiológica, ferritina, tras la administración de formulaciones de ISS frente al original⁵¹, así como diferencias en la generación de estrés oxidativo y marcadores de inflamación, tanto en plasma⁵² como en células endoteliales en cultivo⁵³. Asimismo, Martín-Malo et al objetivaron que un ISS inducía un aumento de la generación de radicales li-

bres de oxígeno y de la expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), y una mayor apoptosis en células mononucleares que la formulación original⁵⁴. Resultados similares de mayor toxicidad se han descrito recientemente en estudios no clínicos con una copia de FCM de India comparado con el hierro sacarosa original⁵⁵.

Asimismo, la tolerancia de los ISS no parece equivalente a la del hierro sacarosa original en poblaciones diversas^{56,57}. Por todo ello es cuestionable el proceso de aprobación de fármacos complejos, como el ISS, y si estos fármacos ISS pueden sustituir al original sin estudios adecuados para demostrar su eficacia y seguridad en la práctica clínica diaria, como ocurre con los fármacos genéricos. Ello ha quedado recientemente reflejado en un documento de reflexión de la EMA destacando las reservas sobre la evaluación actual experimental y clínica de compuestos de hierro, sugiriendo la necesidad de estudios preclínicos y clínicos para su evaluación⁵⁸, y discusiones similares tienen lugar en la Food and Drug Administration⁵⁹. De hecho, los complejos de hierro i.v. se consideran fármacos complejos no biológicos (FCNB) que no están compuestos por una única sustancia fácilmente caracterizable, como ocurre con los fármacos genéricos comunes, que están formados por moléculas pequeñas. Esta complejidad los hace más propensos a cambios en su estructura y propiedades biológicas, incluso con cambios mínimos en su proceso de fabricación⁵⁰. Por ello, la evaluación de FCNB desarrollados como similares a un producto de referencia debería incluir estudios clínicos y/o no clínicos para evaluar la farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad en poblaciones relevantes de pacientes. Hasta que no se demuestre la equivalencia terapéutica y del perfil de seguridad de estos fármacos, los expertos desaconsejan el intercambio y la sustitución automática entre FCNB originales y sus similares⁵⁰.

FERROTERRAPIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y LA INSUFICIENCIA CARDÍACA. SÍNDROME CARDIORRENAL

La anemia es una complicación frecuente en la insuficiencia cardíaca, ya que afecta a un tercio de los pacientes⁶⁰. Además, la presencia de ERC es muy frecuente en esta

población y la prevalencia de insuficiencia cardíaca aumenta a medida que disminuye el filtrado glomerular⁶¹. Asimismo, la anemia es más prevalente en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica⁶². La anemia en la insuficiencia cardíaca se asocia con una mayor sintomatología, una mayor tasa de hospitalización y una mayor mortalidad en esta población. De tal forma, que esta complicación está emergiendo como un factor importante y potencialmente modificable en el tratamiento global de la insuficiencia cardíaca crónica^{60,63}. La presencia de ERC o anemia se asocia con un aumento de la morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca, y la interacción de un filtrado glomerular disminuido y el valor de Hb sobre la mortalidad son factores de riesgo más que aditivos⁶⁴. Entre las causas de la anemia en esta patología están: el déficit de hierro, la disfunción renal y la activación neurohormonal y de citocinas proinflamatorias, que conllevan a una producción deficiente de EPO y una utilización deficiente de hierro, así como la malnutrición frecuente en estos pacientes o la hemodilución.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, el déficit de hierro es frecuente, con una prevalencia variable de entre el 30-50% y se asocia con un peor pronóstico y un mayor riesgo de mortalidad, independientemente del valor de Hb⁶⁵, ya que además contribuye a la disfunción muscular cardíaca y periférica. Por ello, el déficit de hierro es reconocido como un nuevo objetivo terapéutico en estos pacientes. De hecho, en varios estudios aleatorizados en pacientes con déficit de hierro e insuficiencia cardíaca, el tratamiento con hierro i.v. tuvo un efecto beneficioso sobre la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la función renal y la calidad de vida⁶⁶⁻⁶⁹. Por ello, dada la ausencia de evidencia del beneficio de la ferrotterapia v.o. y el beneficio observado con el hierro i.v., en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y ferropenia se aconseja la administración de hierro i.v.⁷⁰.

Conflicto de intereses

A. Cases y A. Martínez Castela manifiestan que han recibido honorarios de Roche, Amgen y Vifor por la realización de conferencias. J.L. Górriz ha participado en confe-

CONCEPTOS CLAVE

- El déficit de hierro es frecuente en los pacientes con ERC no en diálisis y se asocia con niveles más bajos de Hb y peor respuesta al tratamiento AEE.
- La ferroterapia en la ERC está indicada en la prevención y tratamiento del déficit de hierro o en pacientes en tratamiento con AEE.
- La ferroterapia puede administrarse por v.o. o por vía i.v. Ambas vías tienen sus ventajas y sus inconvenientes. Aunque las guías europeas aconsejan preferentemente la v.o. en la ERC no en diálisis, los problemas de absorción intestinal e intolerancia gastrointestinal limitan su eficacia y cumplimiento terapéutico.
- La ferroterapia i.v., especialmente con las formulaciones más modernas, de mayor peso molecular, más estables y que liberan menos hierro lábil durante su infusión, podría ser más eficaz que la ferroterapia v.o. para conseguir los objetivos de Hb, ferritina e IST.
- La ferroterapia i.v. se asocia a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad, aunque son bajas con las nuevas formulaciones, y existen unos riesgos potenciales asociados a su uso a largo plazo que precisan ser estudiados en ensayos clínicos a largo plazo y con un tamaño muestral adecuado.
- Las nuevas formulaciones de hierro i.v., como FCM, permiten administrar dosis más altas en una sola sesión, con un excelente perfil de eficacia y tolerancia, y son de elección en esta población. En este sentido, las guías NICE aconsejan una estrategia de alta dosis y baja frecuencia en pacientes con ERC no en diálisis.

rencias patrocinadas por Vifor Pharma. R. Ojeda no presenta conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLOS One* 2014;9:e84943.
2. 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.
3. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Iron status and hemoglobin level in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:2783-6.
4. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2011;12:53.
5. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, Bonfiglio R, Fuiano G, Oldrizzi L, et al; REport of COmorbidities in non-Dialysis Renal Disease Population in Italy (RECORD-IT) Study Group. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:3035-45.
6. Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J, Bonal-Bastons J, Ruiz MP, Vallés-Prats M, et al; Investigadores del Estudio Mice-nas I. Prevalencia de anemia y su manejo clínico en la enfermedad renal crónica estadios 3-5 no en diálisis en Cataluña: estudio MICENAS I. *Nefrología*. 2014;34:189-98.
7. Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:263-73.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:279-335.
9. 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.

10. Padhi S, Glen J, Pordes BA, Thomas ME; Guideline Development Group. Management of anaemia in chronic kidney disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2015;350:h2258.
11. Gaweda AE, Bhat P, Maglinte GA, Chang CL, Hill J, Park GS, et al. TSAT is a better predictor than ferritin of hemoglobin response to Epoetin alfa in US dialysis patients. *Hemodial Int*. 2014;18:38-46.
12. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 2:S99-106.
13. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol*. 2006;19:161-7.
14. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU, et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-32.
15. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:794-800.
16. Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, Kalantar-Zadeh K. Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:435-41.
17. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:967-74.
18. Charytan C, Ounibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract*. 2005;11:100:c55-62.
19. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S; United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int*. 2005;68:2846-56.
20. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006;26:445-54.
21. Albaranki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007857.
22. Liles AM. Intravenous versus oral iron for treatment of iron deficiency in non-hemodialysis-dependent patients with chronic kidney disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69:1206-11.
23. 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.
24. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, Noble SD, Sothinathan R, Bernardo MV, et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1599-605.
25. 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.
26. 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*. 2015. doi: 10.1093/ndt/gfv293. [Epub ahead of print].
27. Srigiridhar K, Nair KM, Subramanian R, Singotamu L. Oral repletion of iron induces free radical mediated alterations in the gastrointestinal tract of rat. *Mol Cell Biochem*. 2001;219:91-8.
28. Arcangelo V, Peterson A. *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice A Practical Approach*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
29. Kortman GA, Raffatellu M, Swinkels DW, Tjalsma H. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38:1202-34.
30. Weiss G. Dietary iron supplementation: a proinflammatory attack on the intestine? *Gut*. 2015;64:696-7.
31. Hutchinson C, Al-Ashgar W, Liu DY, Hider RC, Powell JJ, Geissler CA. Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:782-4.
32. Dresow B, Petersen D, Fischer R, Nielsen P. Nontransferrin-bound iron in plasma following administration of oral iron drugs. *Bio-metals*. 2008;21:273-6.
33. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Baumgartner JA, Geisser P, et al. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutrition Research*. 1999;19:1121-32.
34. Nagaraju SP, Cohn A, Akbari A, Davis JL, Zimmerman DL. Heme iron polypeptide for the treatment of iron deficiency anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2013;14:64.

35. 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.
36. Larson DS, Coyne DW. Update on intravenous iron choices. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:186-91.
37. Balakrishnan VS, Rao M, Kausz AT, Brenner L, Pereira BJ, Frigo TB, et al. Physicochemical properties of ferumoxytol, a new intravenous iron preparation. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:489-96.
38. Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, Nawroth T, Schünemann V, Kolb U, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer®), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;78:480-91.
39. Fütterer S, Andrusenko I, Kolb U, Hofmeister W, Langguth P. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD) *J Pharm Biomed Anal*. 2013;86:151-60.
40. 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.
41. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88:905-14.
42. Connor JR, Zhang X, Nixon AM, Webb B, Perno JR. Comparative evaluation of Nephrotoxicity and Management by macrophages of intravenous pharmaceutical iron formulations. *PLoS One*. 2015;10:e0125272.
43. 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.
44. Rottembourg J, Kadri A, Leonard E, Dansaert A, Lafuma A. Do two intravenous iron sucrose formulations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3262-67.
45. Agüera ML, Martín-Malo A, Álvarez-Lara MA, García-Montemayor VE, Canton P, Soriano S, et al. Efficiency of original versus generic intravenous iron formulations in patients on haemodialysis. *PLoS One*. 2015;10:e0135967.
46. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta-regression analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:44-56.
47. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2641-48.
48. Kainz A, Mayer B, Kramar R, Oberbauer R. Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3701-6.
49. Slotki I, Cabantchik ZI. The labile side of iron supplementation in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2612-9.
50. Schellekens G, Klinger E, Mühlebach S, Brin JF, Storm G, Crommelin DJ. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011;59:176-83.
51. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. *Arzneimittelforschung*. 2009;59:176-90.
52. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Comparison of oxidative stress and inflammation induced by different Intravenous iron sucrose similar formulations in a rat model. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11:66-78.
53. Toblli JE, Cao G, Angerosa M. Cardiovascular outcomes of intravenous iron in perspective of clinical trials and the use of different iron preparations. *Int J Cardiol*. 2015;187:196-7.
54. Martín-Malo A, Merino A, Carracedo J, Álvarez-Lara MA, Ojeda R, Soriano S, et al. Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2465-71.
55. Toblli JE, Cao G, Angerosa M. The induction of oxidative/nitrosative stress, inflammation, and apoptosis by a ferric carboxymaltose copy compared to iron sucrose in a non-clinical model. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:FF08-12.
56. Lee ES, Park BR, Kim JS, Choi GY, Lee JJ, Lee IS. Comparison of adverse event profile of intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in postpartum and gynecologic operative patients. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:141-7.
57. Stein J, Dignass A, Chow KU. Clinical case reports raise doubts about the therapeutic equivalence of an iron sucrose similar preparation compared with iron sucrose originator. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:241-3.
58. European Medicines Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product. EMA/CHMP/SWP/620008/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 26 March 2015.

59. Draft guidance on iron sucrose. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm297630.pdf>
60. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, Van Wijngaarden J, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27.
61. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al; Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1406-16.
62. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation.* 2006;113:2713-23.
63. Spence RK. The economic burden of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6:373-83.
64. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:955-62.
65. 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.
66. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-48.
67. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al; CONFIRM-HF Investigators. 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.
68. 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.
69. 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. doi: 10.1002/ejhf.473. [Epub ahead of print].
70. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail.* 2015;17:248-62.