



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Importancia del déficit de hierro
y su tratamiento con hierro endovenoso
en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica
como predictores de mortalidad y hospitalizaciones:
Evidencia del mundo real**

José González Costello



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartitqual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartitqual 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License.**

Importancia del déficit de hierro y su tratamiento con hierro endovenoso en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica como predictores de mortalidad y hospitalizaciones: Evidencia del mundo real.

Memoria de tesis doctoral presentada por José González Costello para optar al grado de doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Dr. Josep Comín Colet

Departament de Ciències Clínicas, Universitat de Barcelona, Barcelona
Servei de Cardiologia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Dr. Ramón Pujol Farriols

Departament de Ciències Clínicas, Universitat de Barcelona, Barcelona
Universitat de Vic, Universitat Central de Catalunya

Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional: Malalties inflamatòries, cròniques i degeneratives. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Presentación: Agosto 2021



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Nosaltres, el Dr. Josep Comín Colet y el Dr. Ramón Pujol Farriols com a directors de la tesis doctoral titulada: “Importancia del deficit de hierro y su tratamiento con hierro endovenoso en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica como predictores de mortalidad y hospitalizaciones: Evidencia del mundo real” donem el vist i plau a aquesta tesi com compendi d’articles per que el doctorand José González Costello pugui optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona.

I, perquè consti i tingui els efectes que correspongui, signem aquesta tesis.

Barcelona, 16 d’Agost de 2021.

JOSEP COMIN
COLET /
num:0828856
1

Firmado digitalmente por JOSEP
COMIN COLET / num:08288561
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES, st=BARCELONA, o=Col·legi
Oficial de Metges de Barcelona /
COMB / 0005, ou=COL·LEGIAT,
title=CARDIOLOGIA, sn=COMIN
COLET, givenName=JOSEP,
serialNumber=38086940K, cn=JOSEP
COMIN COLET / num:08288561,
email=josepcomin@gmail.com
Fecha: 2021.08.24 08:52:47 +02'00'

Dr. Josep Comín Colet

RAMON
PASCUAL
PUJOL
FARRIOLS -
DNI
46306902J

Firmado
digitalmente por
RAMON PASCUAL
PUJOL FARRIOLS -
DNI 46306902J
Fecha: 2021.08.25
13:46:39 +02'00'

Dr. Ramón Pujol Farriols

Copyright: José González Costello, 2021

AGRADECIMIENTOS

El largo camino de mi Tesis Doctoral no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas personas que me han apoyado y apostado por mí a lo largo de estos años.

Para empezar, fue el Dr. Josep Roca quién me animó a escribir esta tesis, en su afán de que fuese profesor en la Universidad de Barcelona. Gracias Josep por enseñarme las cualidades de un buen profesor y tu pasión por la docencia y la clínica.

Una vez el Dr. Roca decidió que tenía que hacer la Tesis, opté por hacerla en un campo de la insuficiencia cardíaca en el que llevaba ya años trabajando, que es el déficit de hierro. Con la ayuda del Dr. Ramón Pujol como co-director de tesis, a quien agradezco que confiara y apostara por mí, contacté con mi director de tesis, el Dr. Josep Comín, con quien compartí un año de Residencia en el Hospital de Bellvitge y a quien tengo que agradecer haber sido un mentor para mí a lo largo de estos años. Aunque él se fue al Hospital del Mar, siempre hemos mantenido el contacto y el déficit de hierro ha sido uno de los ejes de nuestra relación: Desde el estudio FAIR-HF, el editorial acerca de las implicaciones del estudio FAIR-HF en el European Journal of Heart Failure en 2010 y posteriormente el estudio observacional retrospectivo con las series del Hospital del Mar, Germans Trias i Pujol y Bellvitge que son la base de la presente tesis hasta la revisión de miocardiopatías por exceso de hierro y los estudios con transcriptómica. Desde tu vuelta al Hospital de Bellvitge he podido aprender de tu brillante capacidad investigadora, estratégica y organizativa. Muchas gracias por creer y confiar en mí y espero poder seguir creciendo a tu lado.

También agradecer al Dr. Josep Lupón y al Dr. Antoni Bayés Genis, quienes conjuntamente con el Dr. Comín pusieron a mi disposición las bases de datos de ambos centros para poder hacer el estudio multicéntrico que es la base de mi tesis. Así mismo agradecer a todos los que colaboraron en la recogida de datos de los 3 centros: Lara, Pedro, Cristina, Marta, Nuria, Elisabet.

La llegada del Dr. Miguel Cainzos al Hospital de Bellvitge, me dio la oportunidad de conocerle y hacernos amigos. Sus conocimientos metodológicos y estadísticos me ayudaron muchísimo en la elaboración del segundo manuscrito y en poder resolver todas las dudas estadísticas de los revisores. Su capacidad de trabajo y brillantez metodológica le han llevado a cotas más altas en Estados Unidos, pero sobre todo destacaría de él su personalidad humana y humilde. Muchísimas gracias por todo Miguel.

También quisiera agradecer a todo el Servicio de Cardiología del Hospital de Bellvitge: médicos, residentes, enfermeras, administrativas, etc... el haberme podido

realizar como médico y persona a lo largo de estos años. Una mención especial a Magda, la mejor enfermera de IC, Carmen, la mejor secretaria y a mis excelentes compañeros, Carles y Elena, que lo dan todo por la UICAT. Por supuesto, agradecer al Dr. Nicolás Manito su apoyo, confianza y transmisión de conocimientos. Has sido un referente y un mentor para mí a lo largo de todos estos años.

Para finalizar, agradecer el apoyo de mi familia durante todos estos años. Mi padre, José Luis, mi madre, Evelyn y mi hermana Eve. Por supuesto a Ainhoa, quien ha tenido que organizar nuestra vida en casa con nuestros 3 hijos, Liam, Unai y Enda, mientras yo viajaba aquí y allá, antes de la llegada del COVID, y posteriormente, tenía que lidiar con una vorágine de videoconferencias después de acabar el trabajo del hospital. Mi dedicación al trabajo sé que condiciona la vida familiar, pero muchas gracias a los cuatro por confiar en mí y por todo el cariño recibido a lo largo de estos años que me ha hecho disfrutar del largo viaje de la Tesis. Sois el motor de todo lo que hago y mi razón de ser.

Por último, le dedico esta tesis a Aroa, quien ya no está con nosotros, pero a quien nunca olvidaré.

Gavà, 12 de Agosto de 2021

FINANCIACIÓN

El diseño y la recolección de datos por parte de los investigadores del Hospital Germans Trias i Pujol fue financiado por la Red de Investigación Cardiovascular-RIC (RD12/0042/0047) y el Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (FIS PI14/01682) como parte del Plan Nacional de I+D+I y co-financiado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

El doctorando José González Costello recibió una Ayuda a la Investigación Clínica como intensificación por parte del Comité de Recerca del Hospital Universitari de Bellvitge en 2020 para la presentación de la presente tesis doctoral.

INDICE DE CONTENIDOS

Abreviaturas y acrónimos.....	9
Enumeración de los artículos que componen la tesis.....	10
Resumen.....	11
Introducción.....	13
Justificación, hipótesis y objetivos.....	29
Justificación.....	30
Hipótesis.....	30
Objetivos.....	31
Métodos y Resultados.....	32
Subproyecto 1: Artículo original en su versión publicada.....	33
Subproyecto 2: Artículo original en su versión publicada.....	45
Discusión conjunta.....	54
Hallazgos principales de los estudios.....	55
Valor pronóstico del déficit de hierro para predecir mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.....	56
Valor pronóstico del déficit de hierro para predecir hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.....	59
Utilización y seguridad del tratamiento con hierro endovenoso en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en vida real.....	62
Importancia, implicaciones, fortalezas y limitaciones de la investigación.....	66
Equipo de trabajo y futuras investigaciones.....	69
Conclusiones.....	71
Referencias.....	74
Apéndice.....	84

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Regulación del hierro sistémico.

Figura 2. Posibles mecanismos fisiopatológicos del déficit de hierro en insuficiencia cardíaca crónica.

Figura 3. Regulación a nivel celular del hierro y transporte sistémico.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudio del déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Tabla 2. Principales ensayos clínicos sobre terapia con hierro en insuficiencia cardíaca.

Tabla 3. Resultados principales de los estudios.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ATP	Adenosina trifosfato
DMT1	Transportador metálico divalente 1
DH	Déficit de hierro
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fe(II)	Hierro en su forma ferrosa
Fe(III)	Hierro en su forma férrica
Fe-S	Hierro-Azufre
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FGF23	Factor de crecimiento de fibroblastos 23
IC	Insuficiencia cardíaca
ICC	Insuficiencia cardíaca crónica
ICD-10	Décima revisión de la Clasificación Internacional de enfermedades y problemas de salud asociados
ICF _{Er}	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ICF _{Ep}	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
IRC	Insuficiencia renal crónica
IECA/ARA II	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II/Antagonistas del receptor de la angiotensina II
NT-proBNP	porción N-terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA	New York Heart Association
PAPS	Presión arterial pulmonar sistólica
sTfR	Receptor soluble de la transferrina
TAPSE	Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo
TfR1	Receptor de transferrina 1
TSAT	Índice de saturación de transferrina

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Tesis en formato de compendio de artículos. La tesis consta de 2 objetivos y 2 artículos:

1^{er} Objetivo: Evaluar si la presencia de déficit de hierro, definido según las guías de práctica clínica, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, es un predictor independiente de mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o de cualquier causa.

1^{er} Artículo: González-Costello J, Comín-Colet J, Lupón J, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, Moliner-Borja P, Farré N, Zamora E, Manito N, Pujol R, Bayés-Genis A. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Nov 1;18(1):206. Factor de Impacto: 1,95 (3^{er} cuartil de Cardiología).

2^o Objetivo: Describir la epidemiología del déficit de hierro y la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en la práctica clínica real, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como evaluar la utilización y seguridad del hierro endovenoso en estos pacientes en la práctica clínica real.

2^o Artículo: Gonzalez-Costello J, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Farré N, Moliner-Borja P, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, Díez-López C, Bayés-Genis A, Manito N, Pujol R, Comin-Colet J. Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence. *Eur J Intern Med.* 2020 Oct;80:91-98. Factor de Impacto: 3,66 (1^{er} cuartil de Medicina Interna).

Resumen

El déficit de hierro (DH) en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es frecuente y se considera un factor pronóstico adverso. Sin embargo, no todos los estudios son concluyentes, la mayoría estudian solo pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) y no disponemos de información acerca de su asociación con hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Tampoco disponemos de información acerca de la seguridad del tratamiento del DH con hierro endovenoso en pacientes con IC fuera de ensayos clínicos.

Es por ello que planteamos un estudio multicéntrico retrospectivo observacional de pacientes con ICC tanto con FEr como con fracción de eyección preservada en vida real para evaluar los siguientes objetivos:

- 1) Asociación del DH con mortalidad y re-hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes no tratados con hierro endovenoso y/o eritropoyetina.
- 2) Epidemiología del DH y/o anemia en la cohorte total de pacientes con IC incluyendo tratados con hierro endovenoso y/o eritropoyetina.
- 3) Describir el manejo de los pacientes con IC y DH y/o anemia con hierro endovenoso en vida real.
- 4) Evaluar la seguridad de la administración de hierro en pacientes con IC en vida real.

Incluimos 2114 pacientes con una mediana de edad de 72 años, 57% de los cuales tenían ICFEr. Encontramos que el 55% tenían DH y 29% DH y anemia. Se usó tratamiento con hierro endovenoso en 24% de los pacientes con DH y en 34% de aquellos con DH y anemia. En el primer trabajo de investigación observamos que en los 1684 pacientes que no había recibido tratamiento con hierro endovenoso o eritropoyetina, el DH no fue un predictor de mortalidad u hospitalizaciones por IC después de ajustar por comorbilidades, clase funcional y tratamiento neurohormonal. En el segundo trabajo de investigación observamos que en los pacientes con DH, el tratamiento con hierro endovenoso se asoció con menor mortalidad por cualquier causa: HR = 0,38 (0,28-0,56), menor mortalidad cardiovascular: HR = 0,34 (0,20-0,57) y sin diferencias en hospitalizaciones por IC: HR = 1,31 (1,00-1,70). Los hallazgos fueron similares en pacientes con DH y anemia.

Conclusiones: En una cohorte de pacientes con ICC en vida real, la prevalencia de DH y anemia es muy elevada. El DH no se asoció con un peor pronóstico en los pacientes no tratados con hierro endovenoso, si bien una tercera parte de los pacientes con DH y anemia recibió tratamiento con hierro endovenoso y este tratamiento parece seguro.

Introducción

Anemia y déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca

El interés de los cardiólogos por el DH y de su tratamiento en pacientes con ICC proviene de estudios a principios de siglo acerca de la elevada prevalencia y el valor pronóstico de la anemia en los pacientes con ICC. En estos estudios se encontró que la anemia podía estar presente en hasta el 50% de los pacientes con ICC, tanto en ICFEr como ICFEp y que se asociaba con mayor edad, insuficiencia renal y una clase funcional más avanzada [1]. Así mismo, se demostró que la anemia se asociaba con una menor capacidad de esfuerzo y era un predictor independiente de mortalidad y re-hospitalización por IC [2]. Este interés por la anemia y si se debía tratar y cómo, derivó en encontrar la causa o causas de la misma en pacientes con ICC. La anemia en pacientes con ICC se consideró inicialmente una anemia secundaria al aumento de citoquinas pro-inflamatorias propias del cuadro de ICC que por un lado bloqueaban el hierro en el sistema retículo-endotelial e impedían la absorción de hierro en el tubo gastrointestinal y por otro lado reducían la generación de eritropoyetina [3,4]. Todo esto contribuyendo a reducir la producción de hematíes, en un modelo muy similar al de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). No es de extrañar que, en este contexto, fuera un nefrólogo, el Dr. Silverberg, quien hiciera el primer estudio randomizado en pacientes anémicos con ICFEr y demostrara una corrección de la anemia, mejoría sintomática y mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con un tratamiento combinado de eritropoetina alfa y hierro endovenoso comparado con placebo [5].

Sin embargo, un estudio posterior de Nanas et al. estudió la causa de la anemia en pacientes con ICC avanzada a través de biopsia de médula ósea y encontró que la principal causa de la misma era el déficit de hierro (73%) y sólo un 18% tenían anemia por enfermedad crónica [6]. Este hecho, conjuntamente con 2 ensayos clínicos: uno en pacientes con IRC [7] y otro en pacientes con ICFEr [8] en los que la utilización de Darboepoetina alfa para el tratamiento de la anemia se asoció a mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos sin una reducción del objetivo primario hizo que el foco sobre la anemia se redirigiera al DH y a su tratamiento con hierro endovenoso exclusivamente.

Beneficios de la corrección del déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca

De forma paralela a los estudios previos, se publicaron pequeños estudios en los que se demostraba que el tratamiento sólo con hierro endovenoso en pacientes con ICFEr y DH, permitía corregir el DH y la anemia y se asociaba con mejorías en la capacidad de

esfuerzo, función miocárdica, síntomas y calidad de vida [9,10]. Finalmente, en 2009 se publicó el ensayo clínico FAIR-HF [11]. En este ensayo clínico se randomizaron 459 pacientes con ICFer y DH a recibir hierro carboximaltosa endovenoso comparado con placebo. Este estudio demostró mejoría en la clase funcional, el test de 6 minutos y calidad de vida, sin evidenciarse eventos adversos secundarios significativos e independientemente de la presencia de anemia. A destacar que la definición de DH para iniciar tratamiento con hierro endovenoso que se utilizó en este estudio y en todos los que han venido posteriormente venía influida por los estudios en pacientes con IRC y la asunción de que el DH ocurría de forma secundaria al ambiente pro-inflamatorio de la ICC. En este contexto se consideró que el DH puede ser Absoluto: Ferritina < 100 ug/L, independientemente de la Saturación de la Transferrina (TSAT) o Funcional: TSAT < 20% con Ferritina entre 100-299 ug/L. En la tabla 1 se muestran los valores de hierro, transferrina, TSAT, Ferritina y receptor soluble de la Transferrina en función del DH [12].

Variable	Normal	DH funcional	DH absoluto
Hierro	6-27 umol/L	Reducido	Reducido
Transferrina	25-45 ummol/L	Normal o reducido	Aumentado
Saturación de Transferrina	20-45%	Reducido	Reducido
Ferritina	100-300 ug/L	Normal	Reducido

Tabla 1: Estudio del déficit de hierro (DH) en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Adaptada de: González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010 Nov;12(11):1159-62.

Otro ensayo clínico posterior, el CONFIRM-HF, confirmó la mejoría sintomática con hierro carboximaltosa en un perfil de pacientes muy similar al FAIR-HF, pero además demostró una reducción en hospitalizaciones por IC [13]. Tras la publicación de estos 2 ensayos clínicos, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología recomendaron la administración de hierro carboximaltosa en pacientes sintomáticos con ICFer y DH con un grado de recomendación clase IIa, nivel de evidencia A [14]. Sin embargo, las guías de práctica clínica de Estados Unidos le dieron un grado de recomendación clase IIb, nivel de evidencia B [15].

Posteriormente, el estudio EFFECT-HF estudió la mejoría en la capacidad de esfuerzo medida mediante el consumo de oxígeno pico en pacientes con ICFer y DH que

recibieron hierro carboximaltosa en comparación con placebo, y no encontró una mejoría en el consumo de oxígeno pico a las 24 semanas [16]. El estudio IRON-OUT, publicado al mismo tiempo que el EFFECT-HF, randomizó a los pacientes con DH e ICFer a recibir hierro oral o placebo y no encontró diferencias significativas en el objetivo primario, que fue la capacidad de esfuerzo medida mediante consumo de oxígeno pico. La administración de hierro oral no demostró una mejoría en el test de 6 minutos ni en calidad de vida a diferencia del hierro endovenoso en los estudios previos [17].

Finalmente, el ensayo clínico más grande hasta la fecha, el AFFIRM-AHF [18], incluyó 1110 pacientes con IC aguda con FEVI<50% y DH que fueron randomizados a hierro carboximaltosa en comparación con placebo. Este ensayo no demostró una reducción del objetivo primario compuesto de total de hospitalizaciones por IC y muerte cardiovascular al año de la randomización (razón de incidencia de 0,79 (IC95%:0,62-1.01), $p=0,059$). No se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular y el beneficio vino fundamentalmente a expensas de una reducción en las hospitalizaciones por IC sin un exceso de eventos adversos en el grupo tratado con hierro carboximaltosa. Un meta-análisis posterior de todos estos ensayos clínicos demuestra que la administración de hierro endovenoso en pacientes con IC y DH reduce la tasa de hospitalizaciones por IC, pero sin reducir la mortalidad cardiovascular [19]. La tabla 2 resume todos los ensayos clínicos publicados acerca de la corrección del DH en pacientes con IC.

Por lo tanto, hemos visto cómo los cardiólogos nos lanzamos rápidamente a tratar el DH en pacientes con IC, utilizando una definición de DH amplia y sin demostrar un beneficio en mortalidad. Si bien los beneficios sintomáticos y la reducción de hospitalizaciones están sobradamente demostrados y permiten justificar este tratamiento, recordemos que el estudio EFFECT-HF no demostró una mejoría en el consumo de oxígeno pico [16]. Además, el tratamiento con hierro carboximaltosa puede asociarse con hipofosfatemia [20] y la sobrecarga de hierro puede causar miocardiopatía por exceso de hierro [21], aumenta el riesgo de bacteriemia y promueve la formación de radicales libres, que pueden causar daño tisular y disfunción endotelial [12,22].

Estudio	Diseño	N	Definición DH	Criterios inclusión	Intervención	Objetivo primario	Seguimiento	Resultados
Tobli et al, 2007 (9)	Randomizado 1:1 Hierro ev vs placebo	40	Ferritina <100 o TSAT ≤20%	FEVI ≤35% CF NYHA II-IV Hb <12,5 g/dl (M) Hb <11,5 g/dl (F) FGe <90 ml/min	Hierro sacarosa 200 mg/semana durante 5 semanas	Δ NT-proBNP Δ PCR	6 meses	↓ NT-proBNP ↓ PCR
Okonko et al., 2008 (FERRIC-HF) (10)	Randomizado 2:1 Hierro ev vs no hierro ev	35	Ferritina <100 o Ferritina 100-300 si TSAT ≤20%	FEVI ≤45% CF NYHA II-III VO ₂ pico ≤18 ml/kg/min	Hierro sacarosa 200 mg semanal hasta Ferritina > 500 y luego mensual hasta 16 semanas	Δ VO ₂ pico	18 semanas	↑ VO ₂ pico sólo si Hb basal <12,5 g/dl
Anker et al., 2009 (FAIR-HF) (11)	Randomizado 2:1 Hierro ev vs placebo	459	Ferritina <100 o Ferritina 100-300 si TSAT ≤20%	FEVI ≤40% y CF NYHA II LVEF ≤45% y CF NYHA III Hb 9.5-13.5 g/dl	Hierro CM 200 mg semanal para corrección y mensual de mantenimiento	CF NYHA VGP	24 semanas	↓ CF NYHA ↑ VGP ↑ T6MIN ↑ KCCQ
Ponikowski et al., 2015 (CONFIRM-HF) (13)	Randomizado 1:1 Hierro ev vs placebo	304	Ferritina <100 o Ferritina 100-300 si TSAT ≤20%	FEVI ≤45% CF NYHA II-III ↑ BNP	Hierro CM basal y a 6 semanas para un total de 500-2000 mg y luego 500 mg en	Δ T6MIN	52 semanas	↓ CF NYHA ↑ VGP ↑ T6MIN ↑ KCCQ

Van Veldhuisen et al., 2017 (EFFECT-HF) (16)	Randomizado 1:1 Hierro ev vs no hierro ev	174	Ferritina <100 o Ferritina 100-300 si TSAT ≤20%	FEVI ≤45% CF NYHA II-III ↑BNP	Hierro CM en semanas 0, 6 y 12	Δ VO ₂ pico	24 semanas	↔ VO ₂ pico ↓ CF NYHA ↑ VGP
Lewis et al., 2017 (IRONOUT-HF) (17)	Randomizado 1:1 Hierro oral vs placebo	225	Ferritina 15-100 o Ferritina 100-300 si TSAT ≤20%	FEVI ≤40% CF NYHA II-IV Hb 9-15 g/dl (M) Hb 9-13,5 g/dl (F)	Hierro polisacárido oral 150 mg/12 h	Δ VO ₂ pico	16 semanas	↔ VO ₂ pico ↔ T6MIN ↔ KCCQ
Ponikowski et al., 2020 (AFFIRM-AHF) (18)	Randomizado 1:1 Hierro ev vs placebo	1110	Ferritina <100 o Ferritina 100-300 si TSAT ≤20%	Hospitalizado por IC (↑ NTproBNP y diurético ev) + FEVI ≤50% Hb <15 g/dl	Hierro CM basal y a 6 semanas para un total de 500-2000 mg y luego 500 mg en semana 12 y 24 si DH persiste	Compuesto de total de hospitalización es por IC y muerte CV	52 semanas	↓ Objetivo compuesto ↓ Hospitalización n por IC ↔ Muerte CV

Tabla 2. Principales ensayos clínicos sobre terapia con hierro en Insuficiencia Cardiaca. DH: Déficit de hierro; ev: Endovenoso; TSAT: Saturación de Transferrina; FEVI:

Fración de eyección del ventrículo izquierdo; CF NYHA: Clase funcional según clasificación de la New York Heart Association; HB: Hemoglobina; M: Masculino; F: Femenino; NT-proBNP: Porción N-terminal del péptido natriurético cerebral; PCR: Proteína C reactiva; VO₂: Consumo de oxígeno; CM: Carboximaltosa; VGP: Valoración global del paciente; T6MIN: Test de 6 minutos; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy questionnaire; IC: Insuficiencia cardíaca; CV: Cardiovascular. Adaptada de Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. JACC Basic Transl Sci. 2020 Mar 23;5(3):300-313.

Fisiopatología del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca

En este contexto, merece la pena volver a revisar la fisiopatología detrás del DH en pacientes con IC para intentar dilucidar si el DH es simplemente una co-morbilidad o epifenómeno dentro del cuadro de ICC o al contrario es un elemento clave dentro de la fisiopatología que origina y empeora la ICC.

Importancia del hierro en el organismo humano

El organismo humano contiene 3,5 a 4,5 g de hierro, la mayor parte del cual se encuentra como hemoglobina en los hematíes (60%) o almacenado en los hepatocitos y macrófagos, unido a la ferritina (25%) [12]. Todas las células del organismo contienen hierro unido a sulfuro o almacenado en las mitocondrias y este micronutriente es esencial para el metabolismo y generación de energía de las mismas. El hierro extracelular o sérico, constituye sólo un 0,1% del hierro total del cuerpo humano y casi todo está unido a una proteína transportadora denominada transferrina. Cada día, el hierro sérico se recambia por completo varias veces y alrededor de 20 a 25 mg de hierro se mueve por el suero [22]. Los macrófagos fagocitan hematíes senescentes y liberan su hierro al suero. Este hierro liberado es usado fundamentalmente para la producción de nuevos hematíes en la médula ósea.

El hierro es un elemento básico esencial que puede donar electrones en su forma ferrosa- Fe(II) y aceptar electrones en su forma férrica-Fe(III). Esta capacidad hace que sea un componente útil de los citocromos y de las moléculas ligadoras de oxígeno, como la hemoglobina y mioglobina, pero también puede promover la generación de radicales libres y esto hace que el hierro pueda ser potencialmente tóxico. Por esta razón, el hierro se une a proteínas, lo que le aporta solubilidad en soluciones acuosas como la sangre, sin el riesgo de generación de radicales libres [12]. Debido a que el cuerpo humano no puede eliminar hierro más que a través de la descamación celular y el sangrado, la regulación del hierro sistémico depende de la absorción del hierro por los enterocitos y la liberación de hierro por los hepatocitos y macrófagos. Los enterocitos absorben entre 1-2 mg de hierro cada día, si bien esta absorción se puede incrementar hasta 10 veces en situaciones de alta demanda [12,22].

Hay dos vías de absorción de hierro: Una para el hierro unido a un grupo hemo, sobre todo porfirinas en alimentos cárnicos y otra para hierro no unido a un grupo hemo, que se encuentra fundamentalmente en verduras.

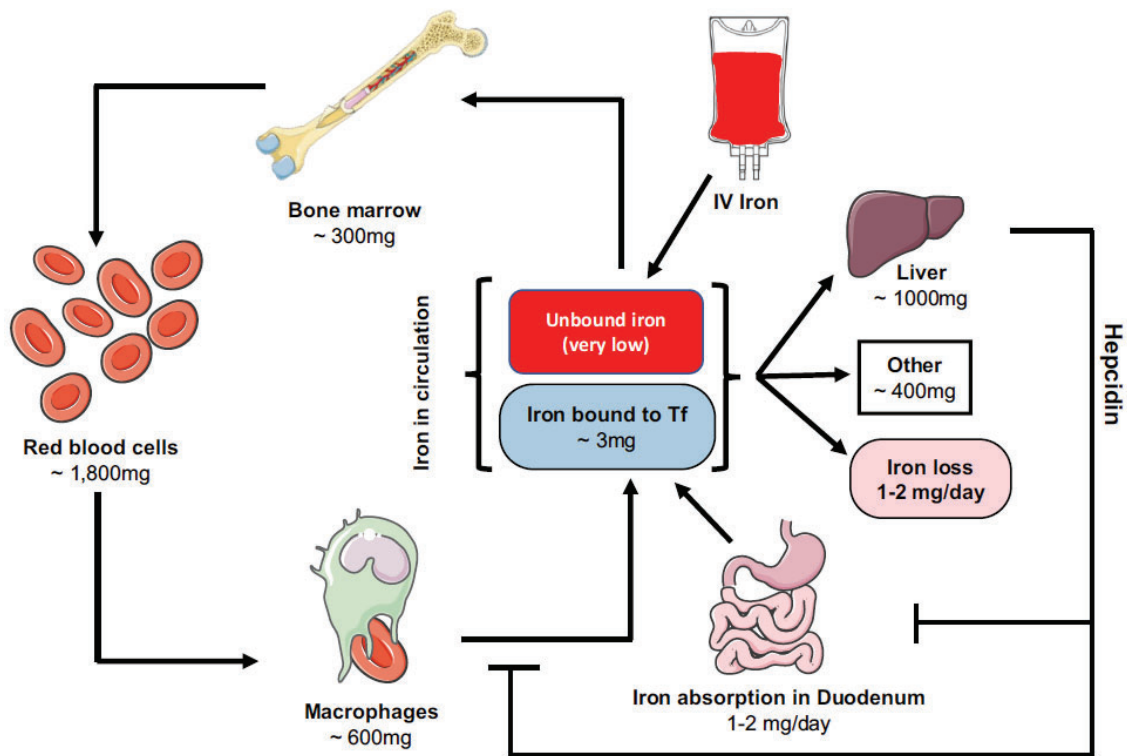


Figura 1. Regulación del hierro sistémico. Tf: Transferrina. IV: Intravenous.

Reproducida de: Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. JACC Basic Transl Sci. 2020 Mar 23;5(3):300-313.

El hierro unido al grupo hemo constituye sólo el 10% del hierro de la dieta, pero por su mayor bio-disponibilidad representa el 30% del total de hierro absorbido y se absorbe a través de un transportador específico de membrana. El hierro no unido a grupo hemo se encuentra fundamentalmente en su forma férrica-Fe(III) y se reduce a la forma ferrosa-Fe(II) en la membrana apical intestinal por una ferreductasa, que se induce en un contexto de DH. Este Fe(II) se transporta por un transportador metálico divalente tipo 1 (TMD1) hacia el interior del enterocito. La vitamina C, aminoácidos que contienen cisteínas y el ácido gástrico reducen el hierro férrico-Fe(III) a su forma ferrosa-Fe(II) y así favorecen su absorción. Por el otro lado, los taninos (té, café), oxalatos (espinacas), fosfatos (leche), antiácidos e inhibidores de la bomba de protones reducen la absorción del hierro no unido a un grupo hemo [12]. El hierro absorbido por el TMD1 se puede incorporar a la ferritina del enterocito y se puede perder cuando esta célula se descama o se puede exportar a la sangre a través de una proteína transportadora llamada ferroportina

(ver figura 2). El hierro liberado en la sangre se une a la apotransferrina y da lugar a transferrina, que transporta el hierro a todas las células del cuerpo. Los niveles de Transferrina se correlacionan de forma inversa con la cantidad de depósitos de hierro. Estas moléculas de transferrina se unen a receptores de transferrina en la superficie celular y este complejo se internaliza. En células eritroides, el hierro se mueve al interior de la mitocondria fundamentalmente para ser utilizado en la síntesis de grupos hemo para la formación de hemoglobina fuera de la mitocondria. En células no eritroides, el hierro se almacena como ferritina o hemosiderina [12]. La concentración del receptor soluble de la Transferrina en plasma aumenta en pacientes con déficit absoluto de hierro, pero no en un contexto de inflamación, ayudando a distinguir entre anemia por DH y anemia de enfermedad crónica [22].

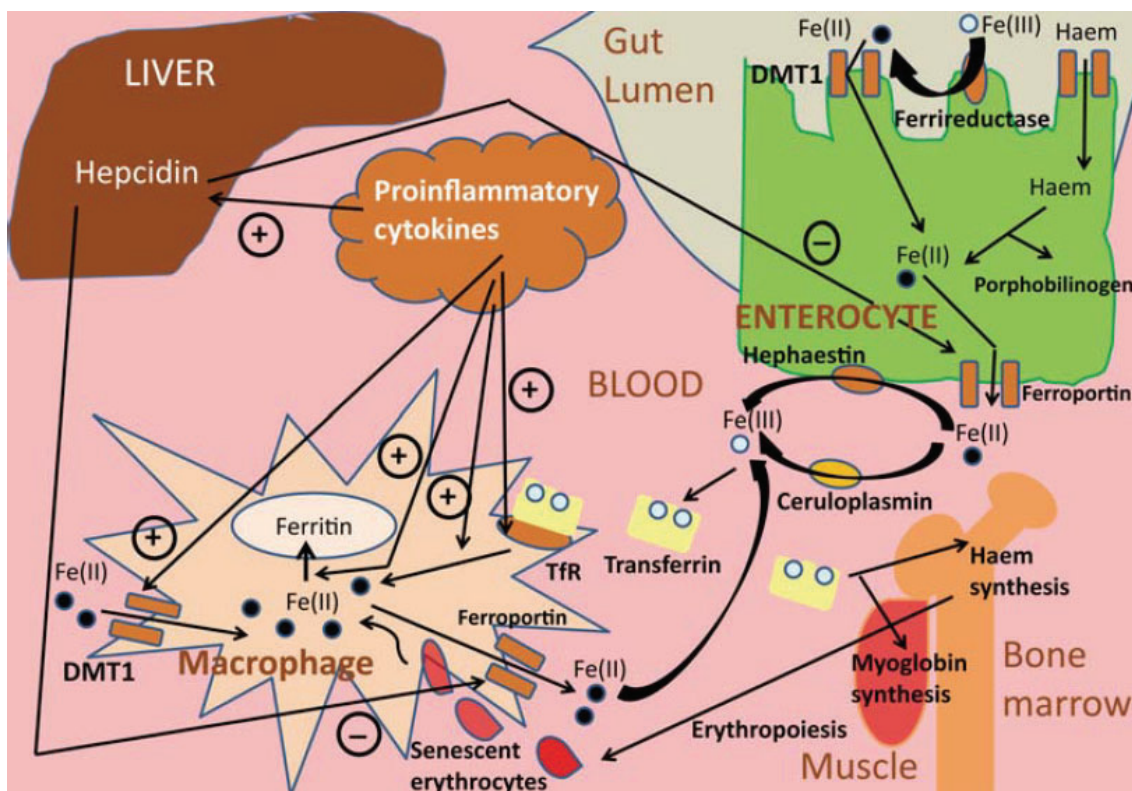


Figura 2. Posibles mecanismos fisiopatológicos del déficit de hierro en insuficiencia cardíaca crónica. DMT1: Divalent Metal Transporter 1, TfR: Transferrin receptor.

Reproducida de González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. Eur J Heart Fail. 2010 Nov;12(11):1159-62.

Regulación del hierro sistémico

La regulación del hierro sistémico depende de la hormona hepcidina. La acción de la hepcidina es unirse a la ferroportina, la única proteína que exporta hierro de las células, y así internaliza la ferroportina y se degrada en los lisosomas (ver figura 1) [12,22]. El incremento de la producción de hepcidina a nivel hepático ocurre en respuesta a niveles elevados de hierro en suero, aumento del hierro almacenado y en estados inflamatorios. La hepcidina por lo tanto, reduce la liberación de hierro de los enterocitos a la sangre y el atrapamiento del hierro en los macrófagos y hepatocitos. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen niveles elevados de hepcidina que se asocia a más aterosclerosis y riesgo cardiovascular, posiblemente asociado a un mayor secuestro de hierro y estrés oxidativo [22]. Y al revés, en condiciones de DH o incremento de eritropoyesis, la producción de hepcidina se reduce para permitir la liberación de hierro por los enterocitos, macrófagos y hepatocitos. Las células precursoras eritroides producen una hormona, la eritroferrona, cuyo efecto fundamental es suprimir la producción de hepcidina por el hígado para mantener un suministro adecuado de hierro para la eritropoyesis en la médula ósea, pues este es el proceso que consume más hierro del organismo [22].

Una proteína que juega un papel muy importante en la captación de hierro por las células es la proteína del receptor de Transferrina (TfR1), pero la proteína receptora de transferrina 2, que se encuentra fundamentalmente en el hígado, es un sensor de hierro extracelular y se considera que también juega un papel en la regulación de la producción de la hepcina [23].

Regulación del hierro celular en el corazón

Aunque la hepcidina se produce fundamentalmente en el hígado, también se produce en los cardiomiocitos y a ese nivel tiene importantes efectos autocrinos y participa en la regulación del hierro en los mismos de forma independiente a la regulación del hierro sistémico [24]. La entrada de hierro no ligado a la transferrina en los cardiomiocitos puede ocurrir a través del transportador metálico divalente 1 (DMT1) o a través de canales transportadores de Calcio y Zinc. El hierro ligado a la Transferrina entra en el miocardio a través de los receptores de Transferrina 1 (TfR1). La transcripción del TfR1 y del DMT1 en los cardiomiocitos se regula por las proteínas regulatorias del hierro, no por el hierro sistémico [25], pero el flujo de hierro no ligado a la Transferrina a través de los canales transportadores de Calcio tipo L y tipo T y transportadores de Zinc, no se

regulan por estos mecanismos celulares [22]. La salida de hierro de los cardiomiocitos sin embargo sólo puede ocurrir a través de la ferroportina 1, por lo que el cardiomiocito es especialmente susceptible a la sobrecarga de hierro. Los ratones con una delección de la ferroportina 1 desarrollan una rápida y fatal miocardiopatía dilatada que se asocia con la acumulación de hierro en los cardiomiocitos, mientras que los niveles de hierro sistémico no están alterados [26]. La transcripción del RNA mensajero de la Ferroportina 1 y de la ferritina en la célula también se regula por las proteínas reguladoras del hierro. Ver figura 3.

Dentro de la célula, el hierro se puede almacenar como ferritina, que es inerte, formar parte de grupos hemo, como la hemosiderina o proteínas Hierro-Azufre (Fe-S) o permanecer como hierro lábil. En condiciones normales, este hierro lábil se mantiene en niveles muy bajos para prevenir la formación de especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, en estados de sobrecarga de hierro, estos niveles de hierro lábil pueden aumentar significativamente [22].

Estrategias de corrección del déficit de hierro

Hay dos estrategias para aumentar los niveles de hierro en pacientes con DH. La primera es con suplementos de hierro oral que se pueden absorber de forma natural en el duodeno y yeyuno proximal, un proceso facilitado por el ambiente ácido del estómago. Los niveles bajos de hepcidina que ocurren en un contexto de DH permiten al hierro salir de los enterocitos y pasar a la circulación. A medida que los niveles de hierro vuelven a la normalidad, la producción de hepcidina en el hígado aumenta y se previene más liberación de hierro desde los enterocitos. Debido a este mecanismo regulador, la suplementación con hierro oral es habitualmente segura y raramente causa sobrecarga sistémica de hierro.

La segunda estrategia para replecionar los niveles de hierro es mediante administración endovenosa. Un beneficio de este método es que permite una corrección rápida y significativa del hierro, saturación de transferrina y ferritina en sangre, especialmente en circunstancias donde la absorción pueda estar comprometida, como podría ser en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, este método de administración escapa a los mecanismos reguladores previamente mencionados y podría causar una sobrecarga de hierro local en las células endoteliales y cardiomiocitos a través de los canales de entrada de hierro no ligados a la transferrina.

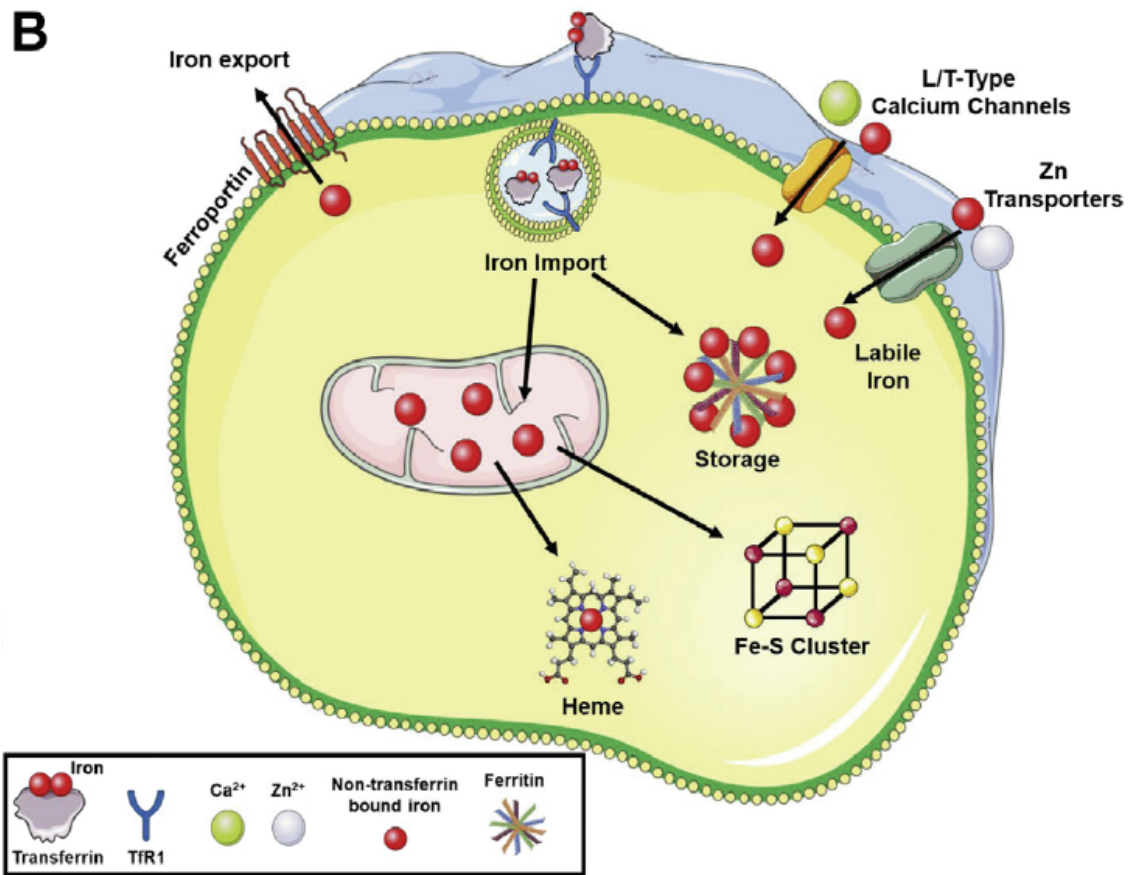
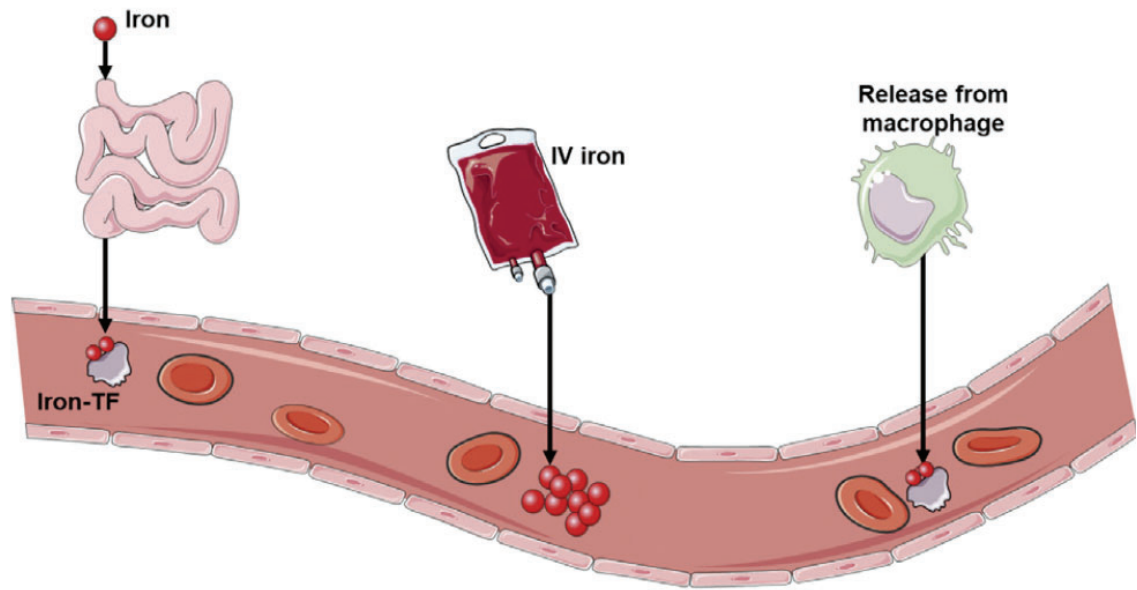


Figura 3. Regulación a nivel celular del hierro y transporte sistémico. TF: Transferrina. TfR1: Receptor de Transferrina 1
 Reproducida de: Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. JACC Basic Transl Sci. 2020 Mar 23;5(3):300-313.

Déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca

Debido a que la insuficiencia cardíaca se asocia con niveles elevados de citoquinas inflamatorias como la Interleuquina 1, Interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, se postuló inicialmente que el DH era en el contexto de la inflamación de la ICC y por lo tanto se debería asociar con unos niveles de hepcidina elevados [12]. Sin embargo, Jankowska et al. demostraron que la hepcidina está disminuida en pacientes con IC avanzada [27] y Matsumoto et al. demostraron que es independiente de marcadores inflamatorios [28]. Jankowska et al. inicialmente habían demostrado que el DH, con la definición del ensayo clínico FAIR-HF, en pacientes con ICFe era un factor predictor pronóstico, independiente de la anemia y de otras comorbilidades [29], pero en otro estudio posterior en pacientes con IC aguda encontraron que el DH definido como hepcidina baja ($<14,5$ ng/mL), reflejando depleción de los depósitos de hierro, en combinación con niveles elevados del receptor soluble de la transferrina (sTfR) $> 1,59$ mg/L, reflejando necesidades celulares de hierro no cubiertas, predecía de forma muy clara la mortalidad por cualquier causa a 1 año en el análisis multivariado [30]. Sin embargo, la definición de DH clásica basada en ferritina y TSAT no predecía eventos. Otro estudio por nuestro grupo, demostró que el DH funcional con o sin DH absoluto se asocia con niveles de NT-proBNP más elevados, peor calidad de vida y más mortalidad, pero el DH absoluto aislado no se asoció ni con peor perfil clínico ni con más mortalidad [31]. Por lo tanto, estos estudios cuestionan la definición clásica de DH del FAIR-HF y de las guías.

Otros potenciales mecanismos causales del DH absoluto son las deficiencias nutricionales de hierro en la dieta, reducción de la absorción por edema intestinal, reducción de la absorción por inhibidores de la bomba de protones que modifican el ambiente ácido que facilita el paso de férrico (Fe^{+3}) a ferroso (Fe^{+2}) y así permite su absorción (ver figura 2), o la pérdida de hierro a nivel gastrointestinal o genitourinario debido al uso de fármacos anticoagulantes o antiplaquetarios [12]. Sin embargo, no tenemos evidencia que apoye la relación causal entre estos mecanismos y el DH absoluto en pacientes con IC. Un estudio reciente, demostró que pacientes con DH e IC tanto con FEr como con FEp, presentan una mayor absorción intestinal de hierro oral comparado con personas sin DH ni IC, demostrando que una causa de DH en pacientes con IC no es la falta de absorción gastrointestinal del mismo [32]. Por lo tanto, no queda claro que la IC cause ni el DH absoluto ni el funcional, tal como se define en las guías de práctica clínica. En este sentido, nuestro grupo demostró una asociación entre niveles elevados de

norepinefrina en plasma con una TSAT < 20% y un sTfR elevado, pero no con una Ferritina < 100 ug/L. Sin embargo, el diseño transversal del estudio no permitía determinar si esta relación entre norepinefrina y metabolismo del hierro es bidireccional o si implica causalidad [33].

Déficit de hierro a nivel intramiocárdico y en médula ósea

Si analizamos el hierro a nivel intramiocárdico, un estudio encontró niveles reducidos de hierro mitocondrial en corazones explantados de pacientes con IC avanzada que recibieron un trasplante cardíaco. Curiosamente, ni la ferritina ni la TSAT se asociaron con los niveles de hierro en el miocardio, y el único marcador sérico que se asoció fue el sTfR [34]. Otros 2 estudios confirman estos hallazgos [35,36], pero otro encontró disfunción mitocondrial con niveles elevados de hierro mitocondrial y hemo celular total en pacientes con IC avanzada [37].

En estudios experimentales con cardiomiocitos derivados de células madres, la quelación de hierro indujo DH en los cardiomiocitos, un aumento de la expresión génica del TfR1 y del DMT1 y un empeoramiento de la función respiratoria mitocondrial. El DH redujo la síntesis de adenosina trifosfato (ATP) y de la fuerza contráctil en sístole y diástole de los cardiomiocitos. Estos efectos adversos fueron reversibles in vitro con suplementación de hierro [38]. En modelos animales con delección de proteínas reguladoras de hierro en el miocardio que producen DH miocárdico con niveles normales de hierro sistémico, se observó una incapacidad para aumentar la función sistólica del ventrículo izquierdo y la respiración mitocondrial en respuesta a inotropos. La administración de hierro carboximaltosa corrigió el DH intramiocárdico y restauró la capacidad respiratoria mitocondrial y reserva inotrópica [39].

Un estudio reciente de nuestro grupo demostró que los corazones de ratones con IC inducida por estimulación con isoproterenol presentaban una reducción del RNA mensajero, de las proteínas reguladoras del hierro, del TfR1, Ferroportina 1 y hepcidina en comparación con ratones control. Además, la mitoferrina 1 y la ferritina mitocondrial también estaban reducidas en los corazones de los ratones con IC. Encontramos datos similares en estas moléculas claves en la regulación del hierro, en células embriogénicas H9c2 derivadas de corazones de ratas cuando se las sometió a un estímulo neurohormonal. Consiguientemente, se encontró una depleción de niveles intracelulares de hierro en células estimuladas comparadas con células no estimuladas, así como en los corazones de los ratones con IC inducida. Finalmente, la activación neurohormonal

redujo la función mitocondrial, como se desprende de la acumulación de especies reactivas de oxígeno, una reducción del potencial de membrana mitocondrial y una reducción de los niveles de ATP en células cardíacas [40].

Estos efectos se explican porque el hierro es un elemento esencial para el mantenimiento de la viabilidad celular y su función a través de su papel en la fosforilación oxidativa, síntesis de ATP, actividad enzimática antioxidante, biogénesis de ribosomas, síntesis del grupo hemo para el almacenamiento y transporte de oxígeno (mioglobina y hemoglobina) y la síntesis de complejos Fe-S entre otras. Por lo tanto, el hierro podría estar implicado en la fisiopatología de la IC.

Recientemente Nuñez et al. evaluaron el contenido de hierro miocárdico de forma no invasiva usando secuencias T2* y de mapeo en T1 mediante resonancia magnética cardíaca. Nuevamente, los niveles de ferritina y TSAT no se correlacionaron con los valores de T2* o el mapeo en T1. Lo que sí observaron fue que después de administrar hierro carboximaltosa aumentaron la ferritina y la TSAT y de forma paralela se redujeron los valores de T2* y mapeo en T1, indicando repleción miocárdica de hierro [41].

La validez de la actual definición de DH basada en los niveles de Ferritina-Transferrina fue analizada en un grupo de pacientes con IC que fueron diagnosticados de DH a través de muestras de médula ósea en el momento de realizar cirugía coronaria. La definición clásica de DH sólo tuvo un valor predictivo positivo del 66,7%. Es decir, 33% de los pacientes con DH según las guías de práctica clínica tienen una cantidad adecuada de depósitos de hierro en su médula ósea y por lo tanto no serían subsidiarios a recibir tratamiento correctivo del DH. En este estudio, una TSAT < 19,8% o un hierro sérico < 72 ug/L tuvieron la mejor correlación con el DH en médula ósea [42].

Déficits de conocimiento acerca del DH en pacientes con IC y su tratamiento con hierro endovenoso

Por lo tanto, en el momento actual tenemos los siguientes interrogantes acerca del DH en pacientes con IC:

- 1) La definición actual de las guías de IC, permite definir el pronóstico de pacientes con ICFEr pero hay pocos estudios que han demostrado su valor pronóstico en grandes series de pacientes en vida real, tanto con ICFEr como con ICFEp
- 2) A pesar de que los ensayos clínicos en pacientes con DH e IC han demostrado reducción de las hospitalizaciones por IC, no disponemos de estudios que demuestren que la tasa de hospitalizaciones por IC sea mayor en pacientes con DH.

3) El organismo humano y las células miocárdicas son especialmente susceptibles a la toxicidad por sobrecarga de hierro y la administración de hierro endovenoso introduce una gran cantidad de hierro no ligado a la transferrina en sangre que puede escapar los mecanismos reguladores habituales a nivel celular. Debido a que los ensayos clínicos con hierro endovenoso en pacientes con DH e IC no han demostrado una reducción de la mortalidad, es preciso demostrar seguridad de la administración de hierro endovenoso en grandes series de pacientes con DH e IC en vida real.

Justificación, Hipótesis y Objetivos

JUSTIFICACIÓN

Tal como se ha demostrado en la introducción, en el momento actual existen bastantes dudas acerca de la exactitud de la clásica definición de DH en IC basada en Ferritina y TSAT. Esta definición es la que se ha utilizado en todos los ensayos clínicos con hierro endovenoso en pacientes con DH e IC y es la que recomiendan las guías de práctica clínica. No obstante, el valor pronóstico de esta definición de DH ha sido validada en cuanto a su valor pronóstico sobre todo en pacientes con ICFEr, pero existe menos evidencia en grandes series de pacientes con ICC en vida real, que incluyan a pacientes con ICFEp, a excepción de un estudio de Klip et al. [40]. Específicamente, la influencia del DH en pacientes con ICC sobre las re-hospitalizaciones por IC no había sido estudiado previamente. El primer subproyecto pretende responder a estas preguntas.

El tratamiento con hierro endovenoso en pacientes con ICC ha demostrado en diversos ensayos clínicos un beneficio en síntomas y re-hospitalizaciones por IC, pero no una reducción de mortalidad cardiovascular. El uso de hierro carboximaltosa en pacientes sintomáticos con DH e ICFEr está recomendado por las guías de práctica clínica pero no sabemos si se está usando en pacientes con ICC con DH y/o anemia en vida real, donde la ICFEp es muy prevalente y un punto todavía más importante, es si la utilización de hierro endovenoso es seguro en estos pacientes con ICC en vida real. El segundo subproyecto pretende responder a estas preguntas.

HIPÓTESIS

Las hipótesis que nos planteamos fueron las siguientes:

Subproyecto 1

- 1.1.** El DH, definido según las guías de práctica clínica, en pacientes con ICC, tanto con ICFEr e ICFEp, es un predictor independiente de mortalidad.
- 1.2.** El DH, definido según las guías de práctica clínica, en pacientes con ICC, tanto con ICFEr e ICFEp, es un predictor independiente de hospitalizaciones por IC.
- 1.3.** El DH, definido según las guías de práctica clínica en pacientes con ICC, tanto con ICFEr e ICFEp, es un predictor independiente de hospitalizaciones por cualquier causa.

Subproyecto 2

1.1. El DH y la anemia son muy prevalentes en pacientes con ICC en la práctica clínica real, independientemente de la FEVI.

1.2. La utilización de hierro endovenoso en pacientes con ICC y DH y/o anemia es baja en la práctica clínica real.

1.3. La utilización de hierro endovenoso en pacientes con ICC y DH y/o anemia es segura en la práctica clínica real.

OBJETIVOS

Los objetivos específicos de la presente tesis son los siguientes:

Subproyecto 1

1.1. Evaluar si la presencia de DH, definido según las guías de práctica clínica, en pacientes con ICC, tanto con ICFEr e ICFEp, es un predictor independiente de mortalidad.

1.2. Evaluar si el DH, definido según las guías de práctica clínica, en pacientes con ICC, tanto con ICFEr e ICFEp, es un predictor independiente de hospitalizaciones por IC.

1.3. Evaluar si el DH, definido según las guías de práctica clínica en pacientes con ICC, tanto con ICFEr e ICFEp, es un predictor independiente de hospitalizaciones por cualquier causa.

Subproyecto 2

1.1. Describir la epidemiología del DH y la anemia en pacientes con ICC en la práctica clínica real, independientemente de la FEVI.

1.2. Describir la utilización de hierro endovenoso en pacientes con ICC y DH y/o anemia en la práctica clínica real.

1.3. Evaluar la seguridad de la utilización de hierro endovenoso en pacientes con ICC y DH y/o anemia en la práctica clínica real.

Métodos y Resultados

Subproyecto 1

1^{er} Objetivo: Evaluar si la presencia de déficit de hierro, definido según las guías de práctica clínica, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, es un predictor independiente de mortalidad y de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o por cualquier causa.


1^{er} Artículo: **González-Costello J**, Comín-Colet J, Lupón J, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, Moliner-Borja P, Farré N, Zamora E, Manito N, Pujol R, Bayés-Genis A. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Nov 1;18(1):206. Factor de Impacte: 1,95 (3^{er} cuartil de Cardiología).

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study

José González-Costello^{1*} , Josep Comín-Colet¹, Josep Lupón³, Cristina Enjuanes², Marta de Antonio³, Lara Fuentes¹, Pedro Moliner-Borja², Nuria Farré², Elisabet Zamora³, Nicolás Manito¹, Ramón Pujol⁴ and Antoni Bayés-Genis³

Abstract

Background: Iron deficiency (ID) in patients with chronic heart failure (CHF) is considered an adverse prognostic factor. We aimed to evaluate if ID in patients with CHF is associated with increased mortality and hospitalizations.

Methods: We evaluated ID in patients with CHF at 3 university hospitals. ID was defined as absolute (ferritin < 100 µg/L) or functional (transferrin Saturation index < 20% and ferritin between 100 and 299 µg/L). We excluded patients who received treatment with intravenous Iron or Erythropoietin during follow-up. We evaluated if ID was a predictor of death or hospitalization due to heart failure or any cause using univariate and multivariate cox regression analysis.

Results: We included 1684 patients, 65% males, 38% diabetics, median age of 72 years, 37% in functional class III-IV and 30% of patients with a left ventricular ejection fraction > 45%. Patients were well treated, with 87% and 88% of patients receiving renin-angiotensin inhibitors and beta-blockers, respectively. Median transferrin saturation index was 20%, median ferritin 155 ng/mL and median haemoglobin 13 g/dL. ID was present in 53% of patients; in 35% it was absolute and in 18% functional. Median follow-up was 20 months. ID was a predictor of death, hospitalization due to heart failure or to any cause in univariate analysis but not after multivariate analysis. No differences were found between absolute or functional ID regarding prognosis.

Conclusion: In a real life population of patients with CHF and a high prevalence of heart failure with preserved ejection fraction, ID did not predict mortality or hospitalizations after adjustment for comorbidities, functional class and neurohormonal treatment.

Keywords: Chronic heart failure, Iron deficiency, Mortality, Hospitalization

Background

Iron deficiency (ID) affects up to 50% of patients with chronic heart failure (HF) and has been identified as an adverse prognostic factor independently of the presence of anaemia and chronic kidney disease (CKD) [1, 2]. However, in another study of community-dwelling adults with self-reported heart failure there was no association

between ID and all cause or cardiovascular mortality, but haemoglobin and C-reactive protein did predict worse survival [3]. ID frequently overlaps with anaemia and/or CKD in chronic HF and the presence of ID amplifies mortality risk, either alone or in combination with anaemia, CKD, or both [2].

Although the pathophysiology behind ID in patients with chronic HF is not fully understood and is considered multifactorial [4–6], treatment of ID in these patients has become a therapeutic goal. Oral iron is not associated with an increase in exercise capacity in patients with HF and systolic dysfunction [7]. Recent randomized trials have

* Correspondence: jgcostello@hotmail.com

¹Area de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Feixa Llarga SN, 08907 Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



demonstrated how intravenous iron can improve exercise capacity, cardiac function, symptom severity and quality of life in patients with chronic HF and left ventricular systolic dysfunction [8–11]. In the most recent study, the CONFIRM-HF, the risk of hospitalization due to worsening heart failure was reduced in the ferric carboxymaltose arm vs. the placebo-treated arm. However, no study has evaluated the incidence of hospitalizations due to heart failure or to any cause in patients with chronic HF and ID.

Given the importance of reducing mortality and hospitalizations in patients with chronic HF and that treatment with intravenous iron may reduce hospitalizations, we aimed to evaluate the prognostic importance of ID in a large multicenter cohort of ambulatory patients with chronic HF, focusing on mortality and hospitalizations due to worsening heart failure or to any cause.

Methods

Study design

This is a retrospective observational cohort study of patients with heart failure in whom we evaluated the presence of ID and whether ID was associated with re-hospitalizations or mortality during follow-up.

Component population

The study population consisted of 2495 consecutive patients with stable chronic HF prospectively enrolled at 3 multidisciplinary heart failure (HF) units from 3 tertiary hospitals in Spain from 2005 to 2012. Patients had to be diagnosed of HF according to the European Society of Cardiology diagnostic criteria [12]. We defined HF with preserved LVEF (HFPEF) as the presence of symptoms of HF with a left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ and an objective evidence of cardiac dysfunction (enlarged left atrium, diastolic dysfunction or elevated natriuretic peptides). We excluded patients without iron status assessed at entry and those with significant primary valvular or pericardial disease. Of the remaining 2172 patients, we excluded those who received treatment with intravenous iron or subcutaneous erythropoietin at any time point during follow-up, after review of the pharmacy records, as this treatment could influence outcomes. This left 1684 patients for analysis. Patients were treated according to the European Society of Cardiology guidelines [12].

Written informed consent was obtained from each patient. The investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The local ethic committees approved the study protocol.

Pooled methodology

The pooled data for the present study were assessed at a patient level and collected prospectively. The end points for the present study were all cause mortality, first hospitalization due to HF and first hospitalization due to

any cause after inclusion in the HF unit. Vital status and hospitalizations were assessed by review of the clinical databases, hospital records or direct contact with patients or relatives. Follow-up duration was until death or up to the last visit in the out patient clinic before October 2015. For patients lost to follow-up, we contacted the patient or the family by telephone and determined vital status and hospitalizations. For patients that could not be contacted by telephone we accessed the electronic clinical history of the hospital and of the primary care health system and determined vital status and hospitalizations. If despite all these efforts, no information regarding hospitalizations and death could be obtained, end of follow-up was determined to be the last time the patient had been to the out patient clinic. Five patients received a heart transplant during follow-up and this was recorded as death and end of follow-up. No patient received a ventricular assist device.

Iron status and other laboratory measurements

The following blood biomarkers reflecting iron status were measured at study entry: Serum iron ($\mu\text{g/dL}$) was measured using spectrophotometry, serum ferritin (ng/mL) and transferrin (mg/dL) were measured using immunoturbidimetry. Transferrin saturation index (TSAT) was estimated using the formula: $\text{TSAT} = \text{serum iron } (\mu\text{g/dL}) / [\text{serum transferrin } (\text{mg/dL}) \times 1.25]$ [13]. ID was defined as absolute when ferritin $< 100 \text{ ng/ml}$ and functional when $\text{TSAT} < 20\%$ with ferritin $100\text{--}299 \text{ ng/ml}$ [8].

Haemoglobin was measured using impedance laser colorimetry and anaemia was defined as Haemoglobin $< 12 \text{ g/dL}$ in women and Haemoglobin $< 13 \text{ g/dL}$ in men. Concentrations of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured using an immunoassay based on electrochemiluminescence on the Elecsys

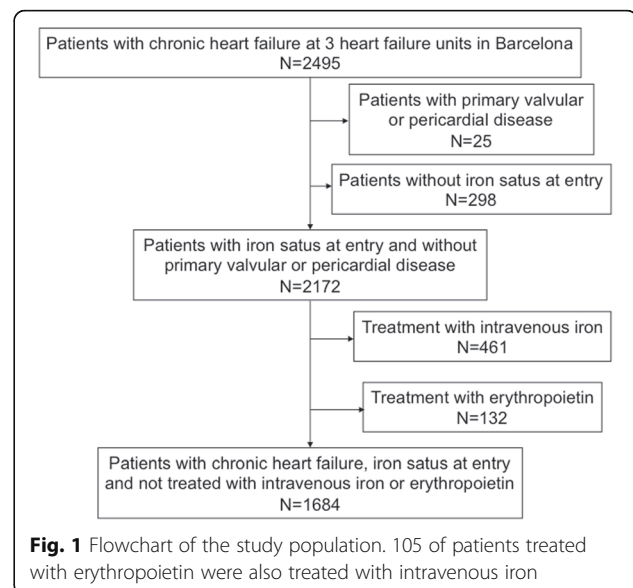


Fig. 1 Flowchart of the study population. 105 of patients treated with erythropoietin were also treated with intravenous iron

System (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Renal function was assessed with the estimated glomerular filtration rate using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease equation.

Statistical analysis

Continuous variables were explored for normal distribution according to histograms and the Shapiro-Wilk test. The comparison of quantitative variables between the 2 groups was done using the Student-t test for normally distributed variables and the Mann-Whitney U test for

non-normally distributed variables. The chi-square test was used for categorical variables and Fisher's exact test when cells had an expected count of less than 5.

The continuous variables that had a very skewed distribution, such as the TSAT, Ferritin and NT-proBNP underwent logarithmic transformation. The resulting variables are referred to as: logTSAT, logFerritin and logNT-proBNP. In order to assess if variables introduced in the multivariate regression analysis were highly correlated we evaluated collinearity using the variance inflation factor. The maximal variance inflation factor found

Table 1 Baseline variables according to iron deficiency

Variables	Overall <i>N</i> = 1684	No ID <i>N</i> = 786	ID <i>N</i> = 898	<i>P</i> value
Age (years)	72 (61–79)	70 (58–78)	73 (63–79)	< 0.0001
Female gender	588 (35)	207 (26)	381 (42)	< 0.0001
BMI (kg/m ²)	27 (24–30)	30 (27–34)	31 (27–36)	0.011
Systolic BP (mm Hg)	120 (108–139)	118 (105–133)	125 (110–140)	< 0.0001
Heart rate (bpm)	70 (62–80)	70 (60–80)	70 (62–80)	0.398
NYHA Class III-IV	592 (35)	218 (28)	374 (42)	< 0.0001
LVEF (%)	35 (27–50)	35 (27–48)	36 (28–53)	0.032
HFPEF	428 (25)	182 (23)	246 (27)	0.046
Ischaemic aetiology	738 (44)	331 (42)	407 (45)	0.185
Hypertension	1136 (68)	492 (63)	644 (72)	< 0.0001
Diabetes Mellitus	639 (38)	262 (33)	377 (42)	< 0.0001
COPD	318 (19)	158 (20)	160 (18)	0.232
Treatment				
ACE-I or ARB	1457 (87)	695 (89)	762 (85)	0.019
Beta blockers	1474 (88)	690 (88)	784 (87)	0.766
MRAs	716 (43)	357 (45)	359 (40)	0.024
Digoxin	395 (23)	184 (23)	211 (24)	0.966
Oral anticoagulation	755 (45)	356 (45)	399 (44)	0.723
Antiplatelet	879 (52)	412 (52)	467 (52)	0.884
Diuretics	1458 (87)	661 (84)	797 (89)	0.001
ICD	136 (8)	64 (8)	72 (8)	0.933
Resynchronization	77 (5)	35 (5)	42 (5)	0.826
Laboratory values				
Haemoglobin (g/dL)	13.0 (11.7–14.3)	13.4 (12.0–14.7)	12.7 (11.5–13.9)	< 0.0001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	53 (37–71)	56 (38–75)	52 (36–68)	0.032
Ferritin (ng/mL)	155 (72–276)	276 (172–435)	76 (43–141)	< 0.0001
Transferrin (mg/dL)	261 (224–313)	245 (213–288)	276 (239–330)	< 0.0001
Serum iron (ug/dL)	73 (51–99)	90 (71–116)	59 (44–79)	< 0.0001
TSAT (%)	20 (15–28)	26 (22–34)	16 (12–19)	< 0.0001
NTproBNP (ng/L)	1355 (536–3171)	1111 (488–2747)	1584 (609–3597)	< 0.0001
Sodium (mmol/L)	140 (138–142)	140 (138–142)	140 (138–142)	0.011

Continuous variables are expressed as median and interquartile range (IQR). Categorical variables are expressed as number and percentage
ID Iron deficiency, *BMI* Body mass index, *NYHA* New York Heart Association, *LVEF* Left ventricular ejection fraction, *HFPEF* Heart failure with preserved ejection fraction, *COPD* Chronic obstructive pulmonary disease, *ACE-I* Angiotensin converting enzyme inhibitor, *ARB* Angiotensin II receptor blocker, *MRA* Mineralocorticoid receptor antagonist, *ICD* Implantable cardioverter defibrillator, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *TSAT* Transferrin saturation, *NTproBNP* N-terminal pro-brain natriuretic peptide

among baseline variables was 1.5, indicating a low degree of collinearity.

To evaluate predictors of ID we used multivariate logistic regression analysis. All baseline variables with a significant univariate association ($p < 0.10$) or deemed to be clinically relevant were entered in a step-wise backward multivariable model with an exclusion criteria of $p > 0.10$. Additional bootstrap analysis (1000 cycles) of the multivariate model was performed to measure accuracy of the estimated model. The R² value for the multivariate model was also calculated.

Incidence ratio of death and hospitalizations due to HF or any cause were determined dividing the incidence rate of events in patients with ID vs. without ID. Significance was assessed using the Mantel-Haenszel Chi square test.

Survival and time to first hospitalization due to heart failure or any cause were evaluated using Kaplan Meier survival curves. We evaluated if ID was a predictor of

survival or hospitalization using univariate Cox proportional hazard regression analysis. With the variables that were significant in the univariate analysis ($p < 0.10$) and those that were deemed to be clinically relevant, we then performed backward step multivariate Cox proportional hazard analysis with an exclusion criteria of $p > 0.10$. ID is forced in to the final multivariate model given that it is the purpose of our study. The proportionality assumption for the Cox regression analysis was evaluated using residual analysis. Significance was set at $p < 0.05$ (2 tailed) and SPSS version 18 and Stata 14 were used to perform all statistical evaluations.

Results

We included 1684 patients in the analysis (see flowchart in Fig. 1), whose baseline characteristics are shown in Table 1. ID was present at inclusion in 898 (53%) patients. In 35% it was absolute ID and in 18% functional ID. There were 953 (57%) patients who were not

Table 2 Predictors of iron deficiency using logistic regression analysis

Variables	Univariate OR	P value	Multivariate OR	P value
Age (per 5 years)	1.09 (1.05–1.13)	< 0.001		
Female sex	2.05 (1.67–2.53)	0.396	1.62 (1.29–2.03)	< 0.001
Hypertension	1.50 (1.23–1.85)	< 0.001		
Diabetes Mellitus	1.44 (1.18–1.76)	< 0.001		
COPD	0.86 (0.67–1.10)	0.223		
HFPEF	1.25 (1.00–1.56)	0.047		
Ischaemic aetiology	1.15 (0.94–1.39)	0.175		
NYHA class III-IV	1.84 (1.50–2.26)	< 0.001	1.50 (1.20–1.88)	< 0.001
Systolic BP (per 10 mmHg)	1.11 (1.06–1.16)	< 0.001	1.09 (1.04–1.14)	< 0.001
Heart rate (per 10 bpm)	1.03 (0.97–1.10)	0.379		
BMI (1 kg/m ²)	1.03 (1.01–1.04)	0.008	1.03 (1.00–1.05)	0.018
ACE-I or ARB	0.71 (0.53–0.95)	0.021		
Beta blockers	0.96 (0.72–1.28)	0.781		
Diuretics	1.50 (1.13–1.98)	0.005		
MRAs	0.81 (0.66–0.98)	0.028		
Digoxin	1.00 (0.80–1.26)	0.988		
Oral anticoagulants	0.96 (0.79–1.17)	0.690		
Antiplatelet	0.99 (0.82–1.20)	0.921		
ICD	1.02 (0.71–1.44)	0.94		
Haemoglobin (per 1 g/dL)	0.82 (0.78–0.87)	< 0.001	0.87 (0.82–0.92)	< 0.001
Log NT-proBNP (per 1 SD)	1.20 (1.09–1.33)	< 0.001	1.12 (0.99–1.25)	0.051
Sodium (per 5 mmol/L)	1.17 (1.02–1.34)	0.030		
eGFR (per 5 ml/min/1.73m ²)	0.98 (0.96–0.99)	0.016		

OR Odds Ratio, COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, HFPEF Heart failure with preserved ejection fraction, NYHA New York Heart Association, BP Blood pressure, BMI Body mass index, ACE-I Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB Angiotensin II receptor blocker, MRAs Mineralocorticoid receptor antagonists, ICD Implantable cardioverter defibrillator, Log Logarithmic transformation, NTproBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, SD Standard deviation, eGFR Estimated glomerular filtration rate

Variables introduced in the multivariate model were: Age, gender, hypertension, diabetes mellitus, COPD, HFPEF, NYHA functional class III-IV, systolic BP, heart rate, BMI, haemoglobin, logNT-proBNP, eGFR, sodium, treatment with beta blockers, ACE-i/ARBs, diuretics and MRAs

anaemic and ID was present in 460 (48%) of these. Of the 731 patients with anaemia, ID was present in 438 (60%).

Predictors of ID after multivariate analysis are shown in Table 2. The R² for the multivariate model was 0.05 (5%). Median follow-up was 20 (interquartile range: 12–47) months.

Iron deficiency and mortality

Patients with ID had 307 (34%) deaths with an incidence rate of 0.134 per year compared with those without ID, who had 212 (27%) deaths, with an Incidence Rate of 0.101 per year. The incidence ratio was 1.32 (95% confidence interval: 1.11–1.57; $p = 0.0017$). Both absolute and functional ID had similar mortality rates of 0.145 and 0.128 per year, respectively, $p = 0.29$. When we analysed both components of the definition of ID, lower logTSAT predicted mortality but not logFerritin. ID was not a predictor of mortality in multivariate analysis. Table 3 shows the hazard ratios for mortality in our cohort of patients using univariate and multivariate cox regression

analysis. When we introduced logTSAT in the multivariate model, instead of the usual definition of ID, it also was not a significant predictor of mortality. Figure 2 shows no differences in the survival curves stratified for ID after adjustment for the covariates that were significant in the multivariate model.

Iron deficiency and hospitalizations due to heart failure

Patients with ID had 246 (27%) hospitalizations due to HF with an incidence rate of 0.121 per year compared with those without ID, who had 182 (23%) hospitalizations due HF, with an incidence rate of 0.097 per year. The incidence ratio was 1.24 (95% confidence interval: 1.03–1.51; $p = 0.025$). There was no significant difference in the incidence rate of hospitalizations due to heart failure between patients with functional or absolute ID: 0.110 and 0.125 per year respectively, $p = 0.37$. ID was not a predictor of hospitalization due to heart failure after multivariate analysis. Table 4 shows predictors of hospitalization due to HF after univariate and multivariate adjustment. Figure 3 shows the survival curves for

Table 3 Predictors of mortality using cox regression analysis

Variables	Univariate HR	P value	Multivariate HR	P value
Age (per 5 years)	1.36 (1.30–1.42)	< 0.001	1.21 (1.16–1.27)	< 0.001
Female sex	1.08 (0.90–1.30)	0.39	0.65 (0.54–0.79)	< 0.001
Hypertension	1.35 (1.12–1.63)	0.002		
Diabetes Mellitus	1.51 (1.27–1.80)	< 0.001	1.30 (1.08–1.55)	0.005
COPD	1.63 (1.33–1.99)	< 0.001		
HFPEF	1.11 (0.90–1.36)	0.34		
Ischaemic aetiology	1.09 (0.92–1.30)	0.33		
NYHA class III-IV	3.14 (2.63–3.74)	< 0.001	1.85 (1.53–2.24)	< 0.001
Systolic BP (per 10 mmHg)	0.97 (0.93–1.01)	0.112		
Heart rate (per 10 bpm)	1.09 (1.03–1.16)	0.004		
BMI (1 kg/m ²)	0.96 (0.95–0.98)	< 0.001		
ACE-I or ARB	0.37 (0.29–0.46)	< 0.001	0.70 (0.55–0.89)	0.004
Beta blockers	0.41 (0.33–0.51)	< 0.001	0.59 (0.47–0.74)	< 0.001
Diuretics	2.46 (1.77–3.42)	< 0.001	1.66 (1.19–2.31)	0.005
MRAs	0.97 (0.82–1.16)	0.77		
Digoxin	1.26 (1.05–1.52)	0.015		
ICD	0.72 (0.52–0.98)	0.039		
Iron deficiency	1.32 (1.11–1.57)	0.002	1.09 (0.91–1.31)	0.337
Haemoglobin (per 1 g/dL)	0.78 (0.75–0.82)	< 0.001	0.90 (0.85–0.95)	< 0.001
Log NT-proBNP (per 1 SD)	1.93 (1.76–2.11)	< 0.001	1.49 (1.34–1.66)	< 0.001
Sodium (per 5 mmol/L)	0.78 (0.69–0.88)	< 0.001	0.96 (0.94–0.99)	0.003
eGFR (per 5 ml/min/1.73m ²)	0.89 (0.87–0.91)	< 0.001		

HR Hazard Ratio, COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, HFPEF Heart failure with preserved ejection fraction, NYHA New York Heart Association, BP Blood pressure, BMI Body mass index, ACE-I Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB Angiotensin II receptor blocker, MRAs Mineralocorticoid receptor antagonists, ICD Implantable cardioverter defibrillator, Log Logarithmic transformation, NTproBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, SD Standard deviation, eGFR Estimated glomerular filtration rate

Variables introduced in the multivariate model were: Age, gender, ischaemic aetiology, systolic BP, HFPEF, diabetes mellitus, hypertension, COPD, BMI, NYHA functional class III-IV, haemoglobin, logNT-proBNP, eGFR, sodium, heart rate, treatment with beta blockers, ACE-i/ARBs, diuretics, digoxin and an ICD

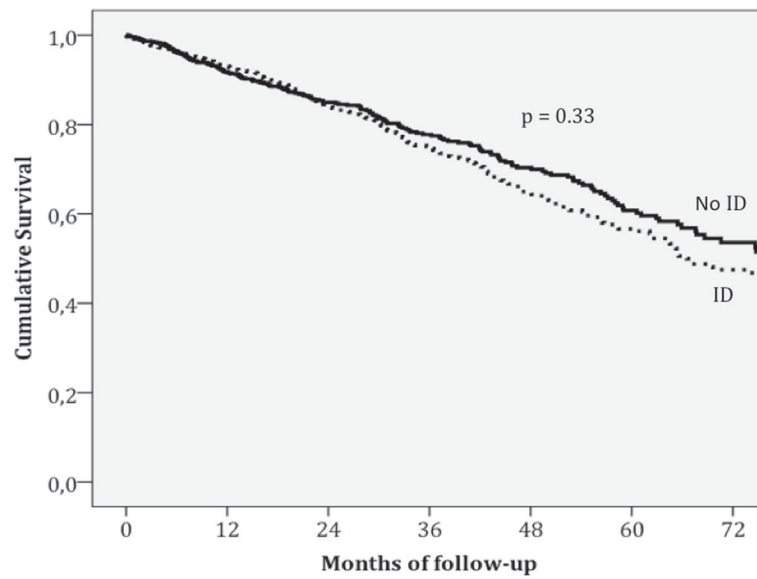


Fig. 2 Survival curves stratified for ID after adjustment for the covariates that are significant in the multivariate model: Age, sex, diabetes mellitus, New York Heart Association class III-IV, haemoglobin, logarithmic transformation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, serum sodium, and treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker, beta blockers and diuretics

Table 4 Predictors of heart failure hospitalization using Cox regression analysis

Variables	Univariate HR	P value	Multivariate HR	P value
Age (per 5 years)	1.23 (1.18–1.29)	< 0.001	1.11 (1.05–1.17)	< 0.001
Female sex	1.50 (1.25–1.83)	< 0.001		
Hypertension	1.47 (1.19–1.81)	< 0.001		
Diabetes Mellitus	1.46 (1.20–1.77)	< 0.001	1.26 (1.03–1.54)	0.026
COPD	1.76 (1.41–2.19)	< 0.001	1.63 (1.28–2.07)	< 0.001
HFPEF	1.60 (1.30–1.97)	< 0.001	1.67 (1.31–2.18)	< 0.001
Ischaemic aetiology	1.14 (0.95–1.38)	0.166	1.40 (1.12–1.73)	0.003
NYHA class III-IV	2.55 (2.10–3.09)	< 0.001	1.64 (1.33–2.03)	< 0.001
Systolic BP (per 10 mmHg)	0.97 (0.93–1.01)	0.123		
Heart rate (per 10 bpm)	1.09 (1.03–1.16)	0.005		
BMI (per 1 kg/m ²)	0.99 (0.97–1.01)	0.21		
ACE-I or ARB	0.47 (0.37–0.61)	< 0.001		
Beta blockers	0.46 (0.36–0.58)	< 0.001	0.71 (0.54–0.93)	0.013
Diuretics	3.47 (2.28–5.28)	< 0.001	2.53 (1.64–3.91)	< 0.001
MRAs	1.10 (0.91–1.33)	0.327		
Digoxin	1.13 (0.91–1.40)	0.263		
ICD	0.91 (0.66–1.27)	0.581		
Iron deficiency	1.21 (1.00–1.47)	0.047	0.96 (0.78–1.17)	0.677
Haemoglobin (per 1 g/dL)	0.84 (0.80–0.89)	< 0.001		
Log NT-proBNP (per 1 SD)	2.00 (1.87–2.15)	< 0.001	1.49 (1.32–1.68)	< 0.001
Sodium (per 5 mmol/L)	0.93 (0.81–1.07)	0.328		
eGFR (per 5 ml/min/1.73m ²)	0.95 (0.93–0.97)	< 0.001		

HR Hazard Ratio, COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, HFPEF Heart failure with preserved ejection fraction, NYHA New York Heart Association, BP Blood pressure, BMI Body mass index, ACE-I Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB Angiotensin II receptor blocker, MRAs Mineralocorticoid receptor antagonists, ICD Implantable cardioverter defibrillator, Log Logarithmic transformation, NTproBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, SD Standard deviation, eGFR Estimated glomerular filtration rate
 Variables introduced in the multivariate model were gender, age, diabetes mellitus, hypertension, BMI, ischaemic aetiology, systolic blood pressure, COPD, HFPEF, heart rate, NYHA functional class III-IV, haemoglobin, logNT-proBNP, eGFR and treatment with ACE-i/ARBs, beta blockers, diuretics and MRAs

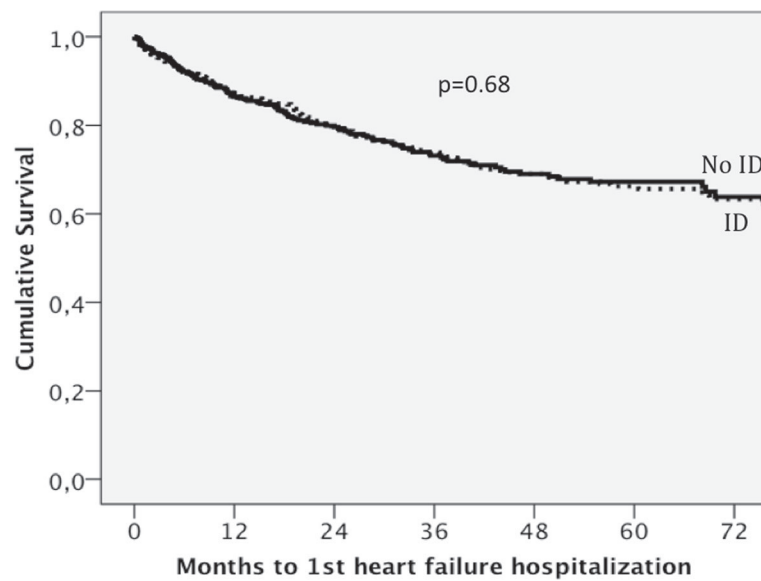


Fig. 3 Survival curves for hospitalization due to HF stratified for ID after adjustment for the covariates that are significant in the multivariate model: Age, diabetes mellitus, chronic pulmonary obstructive disease, heart failure with preserved ejection fraction, ischaemic aetiology, New York Heart Association class III-IV, logarithmic transformation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker, beta blockers and diuretics

hospitalization due to HF stratified for ID and adjusted for the covariates that were significant in the multivariate model.

Iron deficiency and hospitalizations due to any cause

Patients with ID had 465 (52%) hospitalizations due to any cause with an Incidence Rate of 0.284 per year compared with those without ID, who had 363 (46%) hospitalizations due to any cause, with an incidence rate of 0.226 per year. The incidence ratio was 1.26 (95% confidence interval: 1.09–1.44; $p = 0.001$).

Patients with functional ID had a rate of hospitalizations due to any cause of 0.266 per year compared with 0.290 per year in those with absolute ID, $p = 0.36$. ID was not a predictor of hospitalization due to any cause after multivariate analysis. Table 5 shows the predictors of hospitalization due to any cause after univariate and multivariate adjustment. Figure 4 shows the survival curves for hospitalization due to any cause stratified for ID and adjusted for the covariates that were significant in the multivariate model.

Discussion

The main findings of our study are:

1. ID was present in more than half of a large cohort of ambulatory patients with chronic HF.
2. ID did not predict mortality after multivariate adjustment.

3. ID did not predict increased hospitalizations due to heart failure or due to any cause after multivariate adjustment.

ID was very prevalent in our cohort of patients with chronic HF and most of it was due to absolute ID. Predictors of ID after multivariate analysis were female gender, a higher body mass index, more advanced functional class, increased systolic blood pressure and lower haemoglobin values. These findings are comparable to previous findings from other groups [1–3, 14].

Iron deficiency and mortality

ID has been shown to be a marker of increased mortality independently of anaemia and CKD [1, 2, 14], but in our study we were not able to demonstrate it after multivariate analysis. However haemoglobin remained a significant predictor of mortality, as in the study by Parikh et al. [3]. We can only hypothesize why this is, but one major difference is that in our study the number of patients with HFPEF was significant compared with none in the study by Jankowska et al. [1] and 13% in the study by Klip et al. [14]. In the study by Parikh et al. [3] this data is unknown but given the relatively high mean systolic blood pressure, large proportion of women and age of the population it is likely that many of the participants had HFPEF. When we analyzed if ID was a predictor of mortality only in patients with systolic dysfunction, in our cohort it was not significant in

Table 5 Predictors of hospitalization due to any cause using Cox regression analysis

Variables	Univariate HR	P value	Multivariate HR	P value
Age (per 5 years)	1.17 (1.13–1.20)	< 0.001	1.06 (1.02–1.09)	0.001
Female sex	1.29 (1.12–1.45)	< 0.001		
Hypertension	1.42 (1.22–1.65)	< 0.001		
Diabetes Mellitus	1.46 (1.27–1.68)	< 0.001	1.23 (1.06–1.42)	0.006
COPD	1.56 (1.32–1.84)	< 0.001	1.44 (1.21–1.71)	< 0.001
HFPEF	1.40 (1.20–1.63)	< 0.001	1.44 (1.21–1.73)	< 0.001
Ischaemic aetiology	1.16 (1.01–1.33)	0.032	1.32 (1.14–1.54)	< 0.001
NYHA class III-IV	2.03 (1.77–2.34)	< 0.001	1.40 (1.20–1.64)	< 0.001
Systolic BP (per 10 mmHg)	1.01 (0.98–1.04)	0.522		
Heart rate (per 10 bpm)	1.13 (1.08–1.19)	< 0.001	1.07 (1.02–1.12)	0.006
BMI (per 1 kg/m ²)	0.99 (0.97–0.99)	0.033		
ACE-I or ARB	0.50 (0.41–0.61)	< 0.001	0.80 (0.65–0.98)	0.030
Beta blockers	0.51 (0.43–0.62)	< 0.001	0.69 (0.57–0.86)	0.001
Diuretics	1.70 (1.36–2.12)	< 0.001	1.31 (1.04–1.65)	0.022
MRA	0.95 (0.83–1.09)	0.488		
Digoxin	1.01 (0.86–1.18)	0.940		
ICD	0.88 (0.69–1.12)	0.284		
Iron deficiency	1.21 (1.05–1.39)	0.007	0.99 (0.86–1.14)	0.857
Haemoglobin (per 1 g/dL)	0.85 (0.81–0.88)	< 0.001	0.94 (0.90–0.98)	0.002
LogNT-proBNP (per 1 SD)	1.53 (1.42–1.64)	< 0.001	1.31 (1.20–1.42)	< 0.001
Sodium (per 5 mmol/L)	0.89 (0.80–0.98)	0.023		
eGFR (per 5 ml/min/1.73m ²)	0.95 (0.94–0.96)	< 0.001		

HR Hazard Ratio, COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, HFPEF Heart failure with preserved ejection fraction, NYHA New York Heart Association, BP Blood pressure, bpm beats per minute, BMI Body mass index, ACE-I Angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB Angiotensin II receptor blocker, MRAs Mineralocorticoid receptor antagonists, ICD Implantable cardioverter defibrillator, Log Logarithmic transformation, NTproBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, SD Standard deviation, eGFR Estimated glomerular filtration rate

We included the following variables in the multivariate analysis: Haemoglobin, sex, age, HFPEF, BMI, Diabetes Mellitus, Hypertension, COPD, ischaemic aetiology, logNTproBNP, eGFR, serum sodium, systolic BP, heart rate, NYHA functional class III-IV and treatment with ACE-I/ARB, Beta-blockers and diuretics

multivariate analysis. Our patients were more likely to be older and had more CKD and anaemia compared to those studied in the 3 previously mentioned cohorts and this may imply that other factors besides ID may be more important in predicting mortality in our patients. The variables that predicted mortality in our patients are otherwise not different from those previously described in the literature [9, 15].

We used the definition of ID according to the FAIR-HF trial [8]. However, diagnosis based on TSAT and ferritin may be inadequate in advanced disease or acute HF, where ferritin becomes an unreliable marker [16]. In our cohort of ambulatory patients with chronic HF, ferritin did not predict mortality in univariate analysis and the driver of adverse prognosis was the TSAT.

Iron deficiency and hospitalizations

Hospitalizations due to HF are frequent in patients with chronic HF and linked with increased mortality [17], impairment of patient's quality of life and an economic burden for the health system [18]. Although ID has been

shown to be a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic HF [19], we are not aware that the association between ID and increased risk of hospitalizations due to HF or due to any cause has been studied in patients with chronic HF. Our study is the first to do so, and we have shown that ID was associated with hospitalizations due to HF in univariate analysis but not after multivariate analysis. When we looked at predictors of hospitalization due to HF we found that they were very similar to those that predicted mortality. The only difference being that lower serum sodium and lower haemoglobin predicted mortality but not hospitalizations due to HF. On the other hand, chronic obstructive pulmonary disease, HFPEF and ischaemic etiology were associated with increased risk of hospitalization due to HF but not with mortality. Patients with chronic HF such as those seen in our study and in recent registries have many comorbidities [20], and hospitalizations may be related to these comorbidities. Therefore, we thought it would be interesting to look at hospitalizations due to any cause. ID was a predictor of hospitalizations due to any cause in

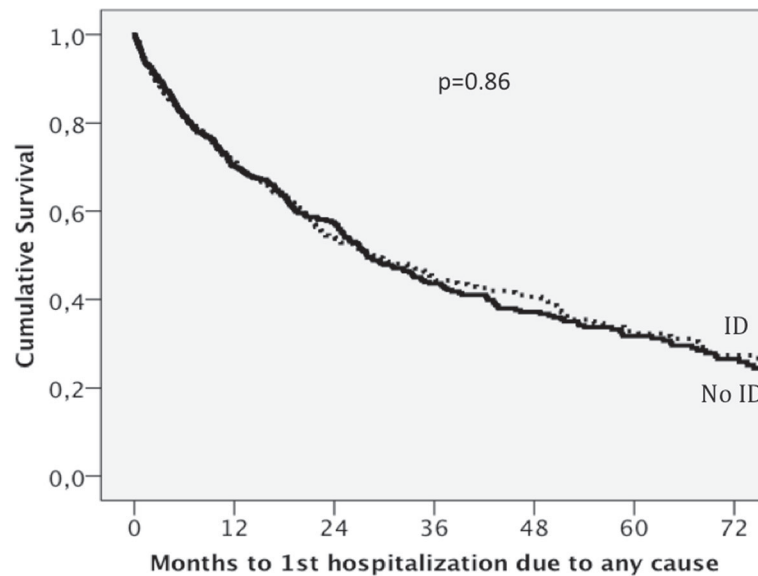


Fig. 4 Survival curves for hospitalization due to any cause stratified for ID after adjustment for the covariates that are significant in the multivariate model: Age, diabetes mellitus, chronic pulmonary obstructive disease, heart failure with preserved ejection fraction, New York Heart Association class III-IV, heart rate, haemoglobin, logarithmic transformation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker, beta blockers and diuretics

univariate analysis, but again not after multivariate analysis. Predictors of hospitalization due to any cause were multiple and included all that predicted mortality and all that predicted hospitalizations due to HF, except for female sex and serum sodium, but with the addition of heart rate. What stands out from our analysis is that HFPEF was associated with a higher risk of hospitalizations due to heart failure or to any cause, and this may be related not so much to heart failure itself but to the increased cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities of patients with HFPEF [21]. One comorbidity that is particularly prevalent in HFPEF is chronic pulmonary obstructive disease [22], and it is notable that in our cohort it was strongly associated with increased hospitalizations due to HF and to any cause but not with mortality, as has been shown in previous studies of patients with HF [23, 24].

It is plausible that in our cohort, other factors might diminish the importance of ID as a predictor of hospitalizations. However, our patient population clearly resembles the usual patients seen in clinical practice [18] and our results issue a word of caution in extrapolating that ID is linked with increased hospitalizations either due to HF or to any cause. Therefore, further studies are needed to evaluate this association, and in this direction, a report linking ID with 30 days readmission in patients with acute heart failure was recently published [25].

Iron deficiency in non-anaemic patients

In the FAIR-HF trial, treatment of ID with ferric carboxymaltose in patients with chronic HF was equally

efficacious in anaemic and in non-anaemic patients [26]. Given the fact that in our study, anaemia but not ID predicted mortality, we explored the association of ID with prognosis in non-anaemic patients. Although ID predicted increased mortality and hospitalizations in univariate analysis, this association did not hold up in multivariate analysis.

Limitations

We did not measure other markers of ID, such as the soluble transferrin receptor, hepcidin or the ferritin index that may better evaluate iron metabolism in patients with chronic heart failure [5, 27, 28]. We also did not assess C-reactive protein, high-sensitivity cardiac troponin T, and high-sensitivity soluble ST2, which have been associated with increased mortality in patients with chronic HF [3, 15]. We had no information regarding other non-cardiovascular comorbidities such as cancer or liver disease that could be potential confounders of outcomes in such an elderly population.

We excluded from the analysis patients that received treatment with intravenous iron or erythropoietin, creating a possible bias. However, this treatment was not approved by the guidelines at the time the study was performed and given that both these treatments could influence ID, we preferred to exclude these patients.

When assessing hospitalizations we did not look at recurrent number of hospitalizations, and this is also an important outcome that influences quality of life in patients with HF.

Conclusions

In a contemporary cohort of patients with chronic HF, ID was present in more than half of the patients. However, its presence was not a predictor of mortality or hospitalizations due to HF or to any cause after multivariate adjustment. Further studies are needed to assess the prognostic significance of ID in real life patients with chronic HF and where HFPEF is increasingly prevalent.

Abbreviations

CKD: Chronic kidney disease; HF: Heart failure; HFPEF: Heart failure with preserved ejection fraction; ID: Iron deficiency; NT-proBNP: N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide; TSAT: Transferrin saturation index

Acknowledgments

We would like to thank Dr. Julián Rodríguez Larrea for support in performing the statistical analysis and the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Funding

The design and collection of the data by the investigators from Hospital Germans Trias i Pujol was supported by Red de Investigación Cardiovascular – RIC (RD12/0042/0047) and Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (FIS PI14/01682) projects as part of the Plan Nacional de I + D + I and cofounded by ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

JGC, JCC, JL and ABG devised the study and developed it. JGC, CE, MDA, LF, PMB, NF and EZ collected data, JGC analyzed the data and wrote the manuscript. JCC, JL, NM, RP and ABG contributed to the manuscript review process, including analysis and interpretation of the data and provided significant ideas for the execution of the study. All authors critically reviewed the manuscript for important intellectual content, approved the final manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Ethics approval and consent to participate

Written informed consent was obtained from each patient. The investigation conforms with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The local ethic committee from the Hospital Universitari de Bellvitge approved the study, ref.: PR088/16.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

JCC has received speaking fees from Vifor Pharma and was a member of the steering committee of the FAIR-HF and CONFIRM-HF studies. None of the other authors have any conflicts of interest.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Area de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Feixa Llarga SN, 08907 Barcelona, Spain. ²Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ³Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, Spain. ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

Received: 2 April 2018 Accepted: 19 October 2018

Published online: 01 November 2018

References

- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartman O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872–80.
- 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.
- Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and nutrition examination survey III. Prevalence and association with anaemia and inflammation. *Circ Heart Fail*. 2011;4:599–606.
- González-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1159–62.
- Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:827–34.
- 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.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker M, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency. The IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1958–66.
- Anker SD, Colet JC, 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.
- 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*. 2014;36:657–68.
- 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.
- Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Bohm M, Doletsky A, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374–83.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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. Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
- Wu A. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. 4th ed. St Louis, MO: Saunders Elsevier; 2006. p. 56–61.
- 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.
- Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One*. 2014;9:e85466.
- 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.
- Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:428–34.
- Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:283–91.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez 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.
- Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Bayes-Genis A, López-Fernández S, Roig E, et al. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:785–93.

21. Lund LH, Donal E, Oger E, Hage C, Persson H, Haugen-Löfman I, et al. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:992–1001.
22. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med.* 2008;264:361–9.
23. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, Mahjoub H, Battle C, Tribouilloy C. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:353–8.
24. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail.* 2009;11:292–8.
25. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:798–802.
26. Filippatos G, Farmakis D, Comin Colet J, 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.
27. 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;34:816–29.
28. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol.* 2011;154:289–30.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

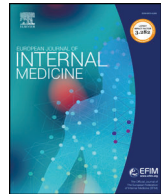
Learn more biomedcentral.com/submissions



Subproyecto 2

2º Objetivo: Describir la epidemiología del déficit de hierro y la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en la práctica clínica real, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como evaluar la utilización y seguridad del hierro endovenoso en estos pacientes en la práctica clínica real.

2º Artículo: **Gonzalez-Costello J**, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Farré N, Moliner-Borja P, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, Díez-López C, Bayés-Genis A, Manito N, Pujol R, Comin-Colet J. Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence. *Eur J Intern Med.* 2020 Oct;80:91-98. Factor de Impacto: 3,66 (1^{er} cuartil de Medicina Interna).



Original article

Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence

José Gonzalez-Costello^{a,b}, Miguel Cainzos-Achirica^{b,c,d,e}, Josep Lupón^{f,g,h}, Nuria Farré^{i,j}, Pedro Moliner-Borja^{f,g}, Cristina Enjuanes^{b,d}, Marta de Antonio^{f,h}, Lara Fuentes^{a,b}, Carles Díez-López^{a,b}, Antoni Bayés-Genis^{f,g,h}, Nicolás Manito^{a,b}, Ramón Pujol^k, Josep Comin-Colet^{b,d,*}

^a Advanced heart failure and transplant Unit, Department of Cardiology, Heart Disease Institute, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^b Cardiovascular Diseases Research Group, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^c Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA

^d Community Heart Failure Program, Department of Cardiology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^e School of Medicine and Health Sciences, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Valles, Barcelona, Spain

^f Heart Failure Unit and Cardiology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

^g Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^h CIBER Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

ⁱ Heart Diseases Biomedical Research Group Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders, Hospital del Mar Biomedical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain

^j Heart Failure Program, Department of Cardiology, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

^k Department of Internal Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Iron deficiency
Anemia
Chronic heart failure
Intravenous iron
Safety outcomes

ABSTRACT

Introduction and objectives: Treatment with intravenous iron in patients with heart failure (HF) and iron deficiency (ID) improves symptoms, however its impact on survival and safety is unknown. We aimed to evaluate the management of ID and anemia with intravenous iron in patients with HF and long-term safety of intravenous iron.

Methods: We evaluated anemia and ID in patients with chronic HF at 3 university hospitals. Anemia was defined using the World Health Organization definition and ID was defined as ferritin <100 ug/L or a Transferrin Saturation <20% if ferritin between 100 and 299 ug/L. We assessed treatment with intravenous iron during follow-up and its association with mortality and HF hospitalizations using multivariate cox regression analysis. **Results:** We included 2,114 patients, median age 72 years and 57% had reduced left ventricular ejection fraction. ID was present in 55% and ID and anemia in 29%. Treatment with intravenous iron was used in 24% of patients with ID and 34% of patients with ID and anemia. In patients with ID, after multivariate adjustment, treatment with intravenous iron was associated with lower all-cause mortality: HR = 0.38 (0.28–0.56), lower cardiovascular mortality: HR = 0.34 (0.20–0.57) and no differences in HF hospitalizations: HR = 1.15 (0.88–1.50). Similar outcomes were found for patients with anemia and ID.

Conclusions: In a real-world cohort of patients with HF, treatment with intravenous iron was used in one third of patients with ID and anemia and appears safe in mid-term follow-up.

1. Introduction

Iron deficiency (ID) affects up to 50% of patients with chronic heart failure (HF). ID in patients with HF has been shown to be an independent adverse prognostic factor [1,2], it is associated with

decreased exercise capacity [3] and quality of life [4,5] and has therefore become a therapeutic target.

Treatment with oral iron is poorly tolerated and has not shown an increase in exercise capacity in patients with HF [6]. On the other hand, intravenous iron sucrose and ferric carboximaltose have been shown to

* Corresponding author.

E-mail address: jcomin@bellvitgehospital.cat (J. Comin-Colet).

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.031>

Received 15 December 2019; Received in revised form 11 March 2020; Accepted 13 April 2020

Available online 19 May 2020

0953-6205/ © 2020 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

improve exercise capacity, cardiac function, symptom severity and quality of life in patients with HF and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) [7–11]. Consequently, intravenous iron therapy was recommended by the guidelines to treat symptomatic patients with HF and reduced ejection fraction and ID [12,13]. However, the real-world use of intravenous iron in routine HF clinical practice, its’ safety, and the effect of treating ID in patients with a LVEF ≥ 40% are not well studied.

The aims of our study were (1) to describe the epidemiology of ID and anemia in real-world patients with chronic HF; (2) to describe the real-world management of ID and anemia using intravenous iron in a cohort of patients with chronic HF, after the publication of the initial trials on intravenous iron [7–9] but before the guideline recommendations [12,13]; (3) to evaluate the safety of treatment with intravenous iron in HF in a real-world scenario.

2. Material and methods

2.1. Study design and study population

This was a retrospective observational cohort study of patients with stable chronic HF enrolled at 3 multidisciplinary HF units from 3 tertiary hospitals in Spain from 2005 to 2012. Patients were diagnosed of HF according to the European Society of Cardiology (ESC) diagnostic criteria [12]. We evaluated 2495 consecutive patients and excluded patients with significant primary valvular or pericardial disease, patients with missing data on LVEF, and patients with missing data on iron status at cohort entry. According to these criteria, the final cohort used for this analysis included 2114 patients (Fig. 1).

2.2. Research ethics

Written informed consent was obtained from each patient at time of inclusion in the HF unit as part of a prospective registry approved by the local ethic committees. All data were anonymized. The local ethic committees approved the study protocol to evaluate the retrospective use of intravenous iron in these patients. The investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

2.3. Baseline evaluation

The 3 clinical cohorts included in the present study had comparable clinical information. All data were collected prospectively at baseline, and the pooled data used for the present analysis were assessed at the patient level.

The following blood biomarkers reflecting iron status were measured at study entry: Serum iron (ug/dL) was measured using

spectrophotometry, serum ferritin (ug/L) and transferrin (mg/dL) were measured using immunoturbidimetry. Transferrin saturation (TSAT) was estimated using the formula: $TSAT = \text{serum iron (ug/dL)} / [\text{serum transferrin (mg/dL)} \times 1.25]$ [14]. ID was defined as absolute when ferritin < 100 ng/ml and as functional when $TSAT < 20\%$ with ferritin 100–300 ng/ml [9]. Any ID was defined as either absolute or functional. A recent paper has shown that $TSAT < 20\%$ is the parameter that best identifies ID in HF [14], so we also analyzed patients according to this definition (“low TSAT”). Hemoglobin was measured using impedance laser colorimetry and anemia was defined using the World Health Organization criteria of Hemoglobin < 12 g/dL in women and Hemoglobin < 13 g/dL in men. Concentrations of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (ng/L) were measured using an immunoassay based on electrochemiluminescence on the Elecsys System (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Renal function was assessed with the estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²) using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease equation.

2.4. Treatment of iron deficiency and anemia

The information regarding treatment with intravenous iron and erythropoietin stimulating agents (ESA) at any point in time after inclusion in the study was collected from retrospective review of the pharmacy records at each hospital. The usual indication for treatment with intravenous iron was ID, defined as ferritin < 100 µg/L or Transferrin Saturation < 20% if ferritin between 100 and 299 ug/L [9]. The dose of intravenous iron prescribed was calculated using the Ganzoni formula [15] and was administered as iron sucrose (200 mg in 100 ml of normal saline over 2 hours every week until the desired dose was given) at the outpatient clinic. When ferric carboxymaltose became available, the dose was calculated according to subject weight and hemoglobin [16] and was administered in doses of 1000 mg or 500 mg in 100 ml of normal saline during 30 - 60 minutes every week until the desired dose was given, also at the outpatient clinic. The usual indication for treatment with ESA was anemia and chronic kidney dysfunction [17]. All treatments were prescribed according to the judgement of the treating physicians. Information on the date of administration of intravenous iron was not registered in the database.

2.5. Event ascertainment

Vital status (all-cause death and cardiovascular death) and HF hospitalizations were assessed by review of the clinical databases, hospital records or direct contact with patients or their relatives. Follow-up lasted until death or the last visit in the outpatient clinic. For patients lost to follow-up, we contacted the patient or their family by

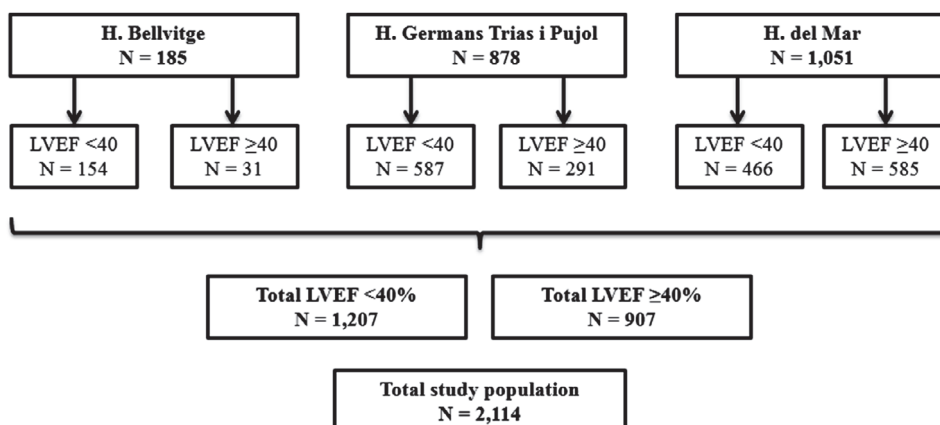


Fig. 1. Flowchart of the study population. H. = hospital; LVEF = left ventricular ejection fraction.

Table 1
Characteristics of the study participants, overall and by LVEF strata.

	Overall N=2,114	LVEF < 40% (N=1,207)	≥ 40% (N=907)	P Value
Age, years	72 (62–79)	70 (60–77)	74 (66–81)	<0.001
Female sex	739 (35.0)	295 (24.4)	444 (49.0)	<0.001
BMI, kg/m ²	27.1 (24.2–30.8)	26.6 (24.0–30.1)	27.9 (24.6–32.0)	<0.001
<i>Risk factors and comorbidities</i>				
Ever smoker	1,156 (54.7)	734 (60.8)	422 (46.5)	<0.001
Diabetes mellitus	889 (42.1)	493 (40.9)	396 (43.7)	0.194
Hypertension	1,495 (70.7)	780 (64.6)	715 (78.8)	<0.001
<i>Hemodynamics</i>				
Heart rate, bpm	70 (62–80)	70 (62–80)	70 (61–80)	0.969
SBP, mmHg	120 (109–139)	119 (105–135)	126 (112–141)	<0.001
DBP, mmHg	70 (60–78)	70 (60–77)	69 (60–78)	0.770
<i>Clinical characteristics of heart failure</i>				
Ischemic cause	949 (44.9)	658 (54.5)	291 (32.1)	<0.001
LVEF, %	36 (28–52)	29 (24–34)	55 (46–63)	<0.001
<i>NYHA class</i>				
I	209 (9.9)	98 (8.2)	111 (12.3)	
II	1,127 (53.5)	693 (57.7)	434 (48.0)	
III	672 (31.9)	360 (30.0)	312 (34.5)	
IV	99 (4.7)	51 (4.2)	48 (5.3)	
NT-ProBNP, ng/L	1,476 (598–3,421)	1,757 (717–3,989)	1,145 (467–2,765)	<0.001
<i>Serum levels</i>				
Hemoglobin, g/dL	12.7 (11.4–14.0)	12.9 (11.7–14.1)	12.3 (11.0–13.8)	<0.001
Ferritin, ng/mL	147 (70–274)	147 (71–268)	147 (70–278)	0.741
Transferrin, mg/dL	258 (220–308)	259 (220–316)	257 (220–300)	0.115
TSAT, %	19.6 (14.0–27.0)	20.0 (14.2–27.9)	19.2 (13.7–26.0)	0.118
Iron, ug/dL	70 (49–95)	73 (50–99)	65 (45–89)	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	52 (36–70)	53 (37–71)	52 (36–69)	0.207
<i>Treatments</i>				
Betablockers	1,843 (87.2)	1,118 (92.6)	725 (79.9)	<0.001
ACEI or ARB	1,744 (83.0)	1,058 (88.1)	686 (76.2)	<0.001
Diuretics	1,855 (87.8)	1,059 (87.7)	796 (87.8)	0.987
Statins	1,334 (63.1)	808 (66.9)	526 (58.0)	<0.001
Digoxin	459 (21.7)	268 (22.2)	191 (21.1)	0.527
MRA	872 (41.3)	662 (54.9)	210 (23.2)	<0.001
ICD	177 (8.5)	160 (13.5)	17 (1.9)	<0.001
CRT	96 (4.6)	91 (7.7)	5 (0.6)	<0.001
ESA	125 (5.9)	47 (3.9)	78 (8.6)	<0.001

Data presented as number (%) or median (IQR). Percentages may not add 100% due to rounding. All the variables presented are at baseline, except for the ESA, which were collected at any point in time after inclusion.

Abbreviations: ACEI = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB = Angiotensin II receptor blockers; BMI = body mass index; CRT = cardiac resynchronization therapy; DBP = diastolic blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESA = erythropoietin stimulating agents; ICD = implantable cardiac defibrillator; ID = iron deficiency; LVEF = left ventricle ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NT-ProBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SBP = systolic blood pressure; TSAT = transferrin saturation.

telephone and determined vital status and hospitalizations. For patients that could not be contacted, we accessed the electronic medical records (hospital and primary care) and determined vital status and hospitalizations. If despite all these efforts vital status could not be ascertained, end of follow-up was determined to be the last time the patient attended the out-patient clinic. Patients with urgent heart transplant were considered as dead at the time of transplant. Non-urgent heart transplants were censored alive at the time of transplant.

2.6. Statistical analyses

The baseline characteristics of the study cohort were described

overall and stratified by baseline LVEF. Categorical variables were presented using number and proportion, and continuous variables using median and interquartile range. LVEF strata were compared using X² and non-parametric tests, as appropriate.

We calculated the prevalence, at baseline, of anemia, ID, and their combination in the overall study population, as well as for the LVEF < 40% and LVEF ≥ 40% subgroups, which were the two main HF categories used in real-world clinical practice before the 2016 ESC HF guidelines. Also, among individuals with anemia and ID, we calculated the proportion of patients treated with iv iron at least once during follow-up. X² tests were used to compare these proportions.

We then focused our attention on 4 patient subgroups: patients with ID at baseline and patients with ID and anemia at baseline, treated and not treated with intravenous iron during follow-up, respectively. In these patients, we described their baseline characteristics, comparing treated and untreated individuals using X² and non-parametric tests. Unadjusted incidence event rates were computed for each of the study endpoints in each of these 4 subgroups, overall and by LVEF strata. In addition, Kaplan-Meier survival function curves were created for the all-cause and cardiovascular death study endpoints, and Log rank tests were used to compare the survival of patients treated and untreated with intravenous iron. For HF hospitalizations, we used cumulative incidence function (CIF) plots to account for the competing risk with death.

In an exploratory analysis, Cox Proportional Hazards regression models were used to explore the associations between intravenous iron use and the all-cause and cardiovascular death study endpoints, among patients with ID at baseline, and among patients with ID and anemia at baseline, respectively. For this purpose, we used 4 models in a hierarchical fashion: Model 1 was unadjusted; Model 2, which adjusted for age, sex and center; Model 3 further adjusted for Hemoglobin levels and other clinical characteristics that were statistically significantly associated with iv iron use in the descriptive analyses (hypertension, blood pressure, diabetes, tobacco use, LVEF, NT-ProBNP, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or Angiotensin II receptor blockers (ARB) use, statin use, and digoxin use); and Model 4 further adjusted for TSAT, serum iron levels, and ESA treatment. For HF hospitalizations, we used Fine and Gray competing risk models to account for the competing risk with death. The presence of a statistically significant interaction between iv iron treatment use and LVEF was formally evaluated adding interaction terms to regression models 3 and 4.

In sensitivity analyses aimed at reducing the potential bias caused by longer survival increasing the odds of being treated with iv iron during follow-up, Cox Regression analyses were repeated for patients with follow-up times < 2 years, 2 – 4 years, and > 4 years, respectively.

All survival analyses were censored at 5 years of follow-up. A p value < 0.05 was set as the threshold of statistical significance. All statistical analyses were performed using Stata software, version 15.0.

3. Results

3.1. Study participants

The study population comprised 2,114 patients with chronic HF, including 1,207 (57.1%) patients with LVEF < 40% and 907 (42.9%) with LVEF ≥ 40% (Fig. 1).

The baseline characteristics of the study population are presented in Table 1.

3.2. Prevalence of anemia and of ID

Fig. 2 displays the prevalence of anemia and ID, using several definitions, by LVEF strata. More than half of the patients had some type of ID, with a TSAT < 20% being more prevalent in patients with LVEF ≥ 40%. The proportion of patients with ID and anemia was 29%

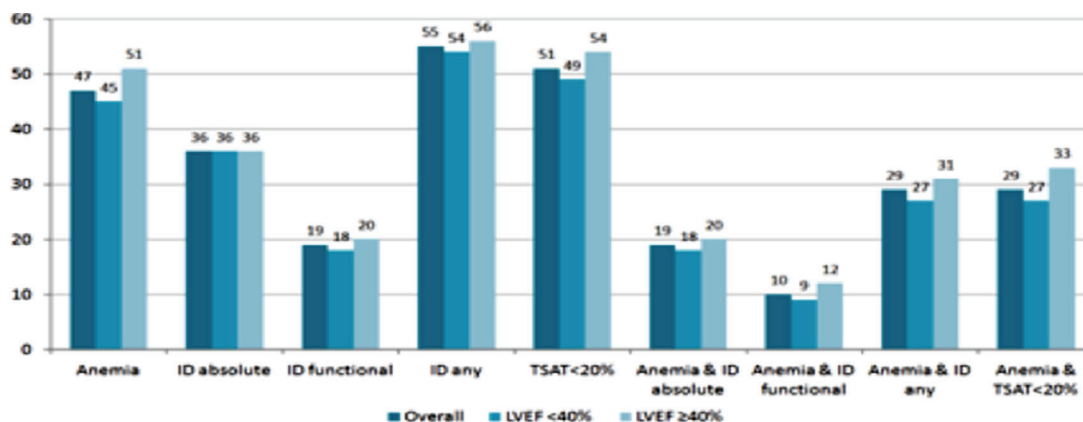


Fig. 2. Prevalence of anemia and iron deficiency in the study population, by LVEF strata. Data presented as %. P values for the comparisons between the two LVEF strata were 0.010 for anemia, 0.038 for TSAT < 20%, 0.021 for anemia and any ID, and < 0.001 for anemia and TSAT < 20%. All other P values were > 0.05. ID = iron deficiency; LVEF = left ventricular ejection fraction; TSAT = transferrin saturation.

overall, but significantly more prevalent in the LVEF ≥ 40% group.

3.3. Frequency of intravenous iron use

In the whole cohort, 446 patients (21%) received treatment with intravenous iron at some point during follow-up. Fig. 3 presents the frequency of iv iron use among individuals with anemia and/or ID at baseline, by LVEF. There was a trend towards a greater use of intravenous iron in patients with LVEF ≥ 40% than in those with LVEF < 40%, although the differences were only statistically significant among anemic patients and those with functional ID and TSAT < 20%. Overall, intravenous iron was used in 24% of patients with any ID (regardless of anemia), and in 34% of patients with any ID and anemia.

The characteristics of patients with any ID at baseline, according to treatment with intravenous iron, are presented in Table 2. Those treated with intravenous iron had diabetes mellitus and hypertension more frequently, higher LVEF and NT-proBNP values and received less treatments with ACEI or ARB and digoxin. Also, those treated with intravenous iron were more anemic and had lower serum iron, transferrin and TSAT values, but similar ferritin values. More patients treated with intravenous iron received ESA.

3.4. Frequency of the study endpoints

Median follow-up was 19 months. Table 3 summarizes the incidence

rates of each of the study endpoints, among patients with ID or ID and anemia at baseline, according to treatment with intravenous iron. In all strata, patients treated with intravenous iron had lower all-cause and cardiovascular mortality than their untreated counterparts. The same was true regarding hospitalizations for non-cardiovascular causes. On the other hand, HF hospitalizations were more frequent among treated than untreated individuals.

Fig. 4 and Figure S1 and S2 display the unadjusted Kaplan-Meier survival function curves and the CIF plots for all-cause and cardiovascular death and HF hospitalizations, respectively, according to treatment with intravenous iron. In all subgroups, individuals treated with intravenous iron had better survival, but more HF hospitalizations.

3.5. Associations between intravenous iron use and study endpoints

The results of the exploratory survival analyses are presented in Table 4. Intravenous iron was associated with a lower risk of all-cause and cardiovascular death in patients with any ID or anemia and any ID at baseline in the crude analysis (Model 1). Although this association included the null value in the subgroup of LVEF ≥ 40%, when adjusting for baseline demographics (Model 2), clinical variables (Model 3) and serum iron levels, TSAT and treatment with ESA agents (model 4), the hazard ratios shifted further from 1.00, their confidence intervals excluding the null value in all subgroups.

On the other hand, intravenous iron was associated with an increase

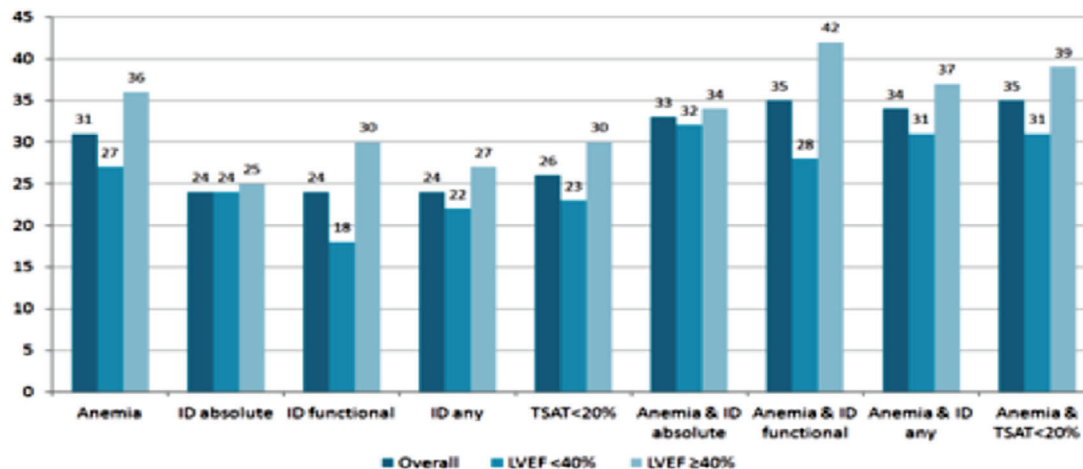


Fig. 3. Treatment with intravenous iron according to anemia and iron deficiency status, by LVEF strata. Data presented as %. P values for the comparisons between the two LVEF strata were 0.003 for anemia, 0.005 for functional ID, 0.015 for TSAT < 20%, 0.027 for anemia and functional ID, and 0.033 for anemia and TSAT < 20%. All other P values were > 0.05. ID = iron deficiency; LVEF = left ventricular ejection fraction; TSAT = transferrin saturation.

Table 2
Clinical characteristics of patients with any ID, according to the use of iv iron.

	No iv iron N = 884	iv iron N = 282	P Value
Center			<0.001
H. Germans Trias i Pujol	407 (46.0) [86.1]*	66 (23.4) [14.0]*	
H. de Bellvitge	71 (8.0) [64.0]*	40 (14.2) [36.0]*	
H. del Mar	406 (45.9) [69.8]*	176 (62.4) [30.2]*	
Age, years	73 (64–79)	73 (65–79)	0.684
Female sex	379 (42.9)	104 (36.9)	0.075
BMI, kg/m ²	27.2 (24.4–31.2)	27.3 (24.7–31.6)	0.585
Ever smoker	418 (47.3)	164 (58.2)	0.006
Diabetes mellitus	370 (41.9)	166 (58.9)	<0.001
Hypertension	633 (71.6)	237 (84.0)	<0.001
Heart rate, bpm	70 (62–80)	72 (62–81)	0.694
SBP, mmHg	124 (110–140)	125 (110–140)	0.967
DBP, mmHg	70 (60–79)	67 (60–75)	0.004
Ischemic cause	404 (45.7)	133 (47.2)	0.668
LVEF, %	36 (28–53)	39 (30–57)	0.024
NYHA class			0.847
I	76 (8.6)	24 (8.6)	
II	438 (49.6)	146 (52.1)	
III	319 (36.1)	97 (34.6)	
IV	50 (5.7)	13 (4.6)	
NT-ProBNP, ng/L	1,602 (610–3,610)	1,763 (756–3,979)	0.088
Hemoglobin, g/dL	12.7 (11.5–13.9)	11.7 (10.5–12.7)	<0.001
Ferritin, ng/mL	75.8 (43.0–138.5)	78.5 (46.4–122.8)	0.961
Transferrin, mg/dL	276 (239–331)	262 (219–315)	<0.001
TSAT, %	15.9 (11.7–19.5)	14.2 (10.5–18.0)	<0.001
Iron, ug/dL	59 (44–79)	49 (38–65)	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	52 (36–68)	51 (37–68)	0.923
Betablockers	771 (87.2)	247 (87.6)	0.870
ACEI or ARB	748 (85.0)	209 (74.4)	<0.001
Diuretics	783 (88.6)	255 (90.4)	0.387
MRA	351 (39.7)	108 (38.3)	0.673
Statins	539 (61.0)	196 (69.5)	0.010
Digoxin	206 (23.3)	44 (15.6)	0.006
ICD	70 (8.0)	30 (10.7)	0.165
CRT	40 (4.6)	12 (4.3)	0.836
ESA	9 (1.0)	53 (18.8)	<0.001

* Row percentages in brackets.

Data presented as number (%) or median (IQR). Percentages may not add 100% due to rounding.

Abbreviations: ACEI = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB = Angiotensin II receptor blockers; BMI = body mass index; CRT = cardiac resynchronization therapy; DBP = diastolic blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESA = erythropoietin stimulating agents; ICD = implantable cardiac defibrillator; ID = iron deficiency; iv = intravenous; LVEF = left ventricle ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; N = number; NT-ProBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SBP = systolic blood pressure; TSAT = transferrin saturation.

in HF hospitalizations in the crude analysis for patients with any ID and patients with any ID and anemia. Nevertheless, adjustment for potential confounders attenuated these associations.

The results of the sensitivity analyses were consistent with those of the main analyses. A statistically significant interaction between intravenous iron treatment and baseline LVEF was ruled out (p values for interaction terms all >0.05), therefore, the plots are presented overall rather than stratified by baseline LVEF.

4. Discussion

The main findings of our study are: 1) ID and anemia are very prevalent in patients with chronic HF across all ranges of LVEF, with both ID and anemia being present in one third of patients. 2) Before the guidelines recommended treatment with intravenous iron [12,13], this treatment was used in one fourth of patients with ID and approximately one third of patients with anemia and ID across all ranges of LVEF. 3) Patients with ID treated with intravenous iron had a worse clinical

Table 3
Crude (unadjusted) incidence rates of the study endpoints in patients with any ID and with any ID and anemia, according to intravenous iron use, overall and by LVEF.

	Overall	LVEF < 40%	LVEF ≥ 40%
All-cause death			
Any ID			
No iv iron	152 (135–170)	155 (134–180)	146 (121–176)
Iv iron	84 (63–113)	82 (56–121)	87 (55–139)
Any ID and anemia			
No iv iron	208 (179–241)	207 (170–253)	208 (165–263)
Iv iron	96 (68–134)	96 (62–149)	95 (56–161)
Cardiovascular death			
Any ID			
No iv iron	86 (74–101)	89 (73–108)	82 (64–105)
Iv iron	44 (29–66)	38 (22–67)	53 (30–96)
Any ID and anemia			
No iv iron	118 (97–145)	116 (89–151)	122 (90–164)
Iv iron	48 (30–77)	43 (22–83)	54 (27–109)
HF hospitalization			
Any ID			
No iv iron	129 (113–146)	116 (98–138)	149 (123–181)
Iv iron	217 (178–264)	154 (115–206)	326 (250–425)
Any ID and anemia			
No iv iron	147 (123–177)	123 (95–159)	184 (142–238)
Iv iron	278 (224–344)	188 (135–262)	425 (320–564)

Data presented as incidence rates per 1,000 person-years and 95% confidence intervals.

Abbreviations: HF = heart failure; ID = iron deficiency; iv = intravenous; LVEF = left ventricular ejection fraction.

profile and lower hemoglobin levels and TSAT values. 4) Treatment with intravenous iron in HF patients with ID ± anemia was associated with a lower risk of all-cause death and cardiovascular death, suggesting that intravenous iron is a safe therapy in real-world settings.

We report a high prevalence of ID and anemia in real-world HF patients, similar to previous reports [1,2,18–20]. The combination of anemia and ID was around 30% in patients across all ranges of LVEF. Therefore, we should actively screen for these comorbidities in HF patients.

4.1. Treatment of patients with ID and/or anemia

Current guidelines recognize ID and anemia as important comorbidities in patients with HF [12,13]. Although in some cohorts with a higher prevalence of HF with preserved ejection fraction, ID is not associated with worse prognosis when adjusting for anemia and other comorbidities [5,18–20], ID is associated with worse functional capacity and quality of life across all ranges of LVEF [3–5].

Management of anemia focuses on determining the underlying etiology and treating it. ESAs are not recommended due to an increase in thromboembolic events [21] but up to 6% of patients in our cohort received these drugs during follow-up. Most of the treatments with ESA were prescribed in patients with anemia and significant kidney dysfunction concomitantly to intravenous iron, before the TREAT trial [22].

Pathophysiology behind ID in patients with HF is not fully understood and is considered multifactorial [23]. Importantly, ID has been associated with the presence of gastrointestinal malignancies and an endoscopic evaluation in the presence of low ferritin is warranted [24]. Treatment with intravenous iron is currently recommended by the guidelines to improve symptoms, but the level of recommendation varies between IIa [12] and IIb [13].

We currently have few data on the real-world use of intravenous iron in patients with LVEF < 40% outside clinical trials [25] and no data on its use in patients with HF and LVEF > 40%. In this latter group of patients, treatment of comorbidities such as ID with intravenous iron may be one of the few therapeutic options available, and randomized

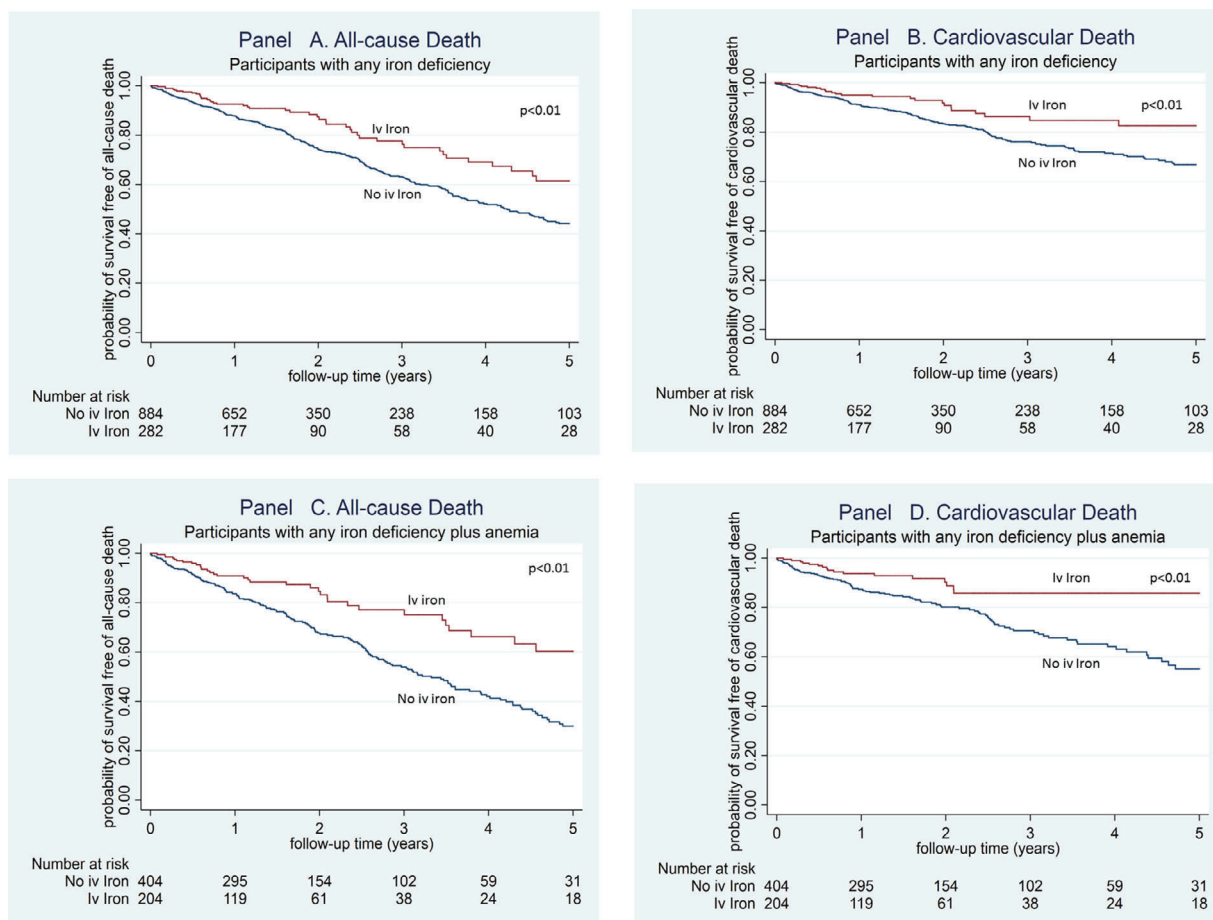


Fig. 4. Kaplan-Meier survival function curves for all cause death and CV death according to treatment with intravenous iron. Iv = intravenous.

clinical trials such as the FAIR-HFpEF are underway to assess this benefit (NCT03074591).

Our study reports use of intravenous iron in 24% of patients with ID across all ranges of LVEF. Although this percentage seems low, the only other real-world registry, also before 2016, reports treatment with intravenous iron in less than 5% of patients with HF and LVEF < 40% and ID [25]. The fact that we actively screened for ID may partly explain this higher increase in intravenous iron use.

When trying to understand why physicians decided to treat patients with ID with intravenous iron, we found that it varied in each of the participating centers and those treated with intravenous iron had more cardiovascular risk factors and lower hemoglobin and TSAT values.

4.2. Impact of treatment with intravenous iron on mortality and hospitalizations

The long-term safety of treatment with intravenous iron is unknown and there are concerns that it could cause iron overload cardiomyopathy given that the human body does not possess any mechanism to excrete iron, instead it regulates duodenal uptake [26]. Also, iron overload increases the risk of bacteremia and promotes free radical formation, which could cause tissue damage and endothelial dysfunction [23]. These effects may increase the risk of adverse cardiovascular outcomes.

In our study, although patients treated with intravenous iron had a worse clinical profile, we observed an association with lower all-cause and CV mortality after multivariate adjustment in patients with ID and anemia and ID. A recent meta-analysis showed that treatment of ID with ferric carboxymaltose in patients with HF and LVEF < 40%, was associated with a reduced incidence of HF hospitalizations and

cardiovascular hospitalizations, but there was no effect on cardiovascular mortality and all-cause mortality [27]. In our study, treatment with intravenous iron in patients with ID or anemia and ID was associated with more HF hospitalizations. However, this association disappeared after multivariate adjustment, except in the group with anemia and ID and LVEF ≥ 40%.

4.3. Study limitations

We did not have information on the type of preparation used (iron sucrose or ferric carboxymaltose) or on treatment with oral iron or on endoscopic studies performed.

The exploratory associations between use of intravenous iron and HF hospitalizations may be equivocal, as in our study the date of treatment with intravenous iron was not recorded. Therefore, it is plausible that a HF or CV hospitalization could be the trigger to give intravenous iron. Also, the observed association between intravenous iron use and improved survival could be explained by the fact that chronic HF patients with longer survival were more likely to be treated with intravenous iron at some point. In order to control this bias, a sensitivity analysis showed no signs of different outcomes according to time of follow-up.

Given the risk of reverse causation, the data on mortality and HF hospitalization should be interpreted cautiously and considered hypothesis-generating. Nonetheless, our observations are reassuring regarding the safety of intravenous iron in a real-world scenario of patients with HF.

Table 4
Hazard ratios for all-cause death and cardiovascular death, and sub-distribution hazard ratios for HF hospitalization, comparing intravenous iron treated and untreated patients, overall and by LVEF.

	Overall	LVEF < 40%	LVEF ≥ 40%
All-cause death			
<i>Any ID</i>			
Model 1	0.56 (0.41–0.78)	0.53 (0.35–0.80)	0.62 (0.37–1.02)
Model 2	0.51 (0.36–0.70)	0.45 (0.30–0.70)	0.61 (0.37–1.03)
Model 3	0.41 (0.29–0.58)	0.33 (0.21–0.53)	0.47 (0.27–0.81)
Model 4	0.38 (0.26–0.56)	0.36 (0.22–0.58)	0.38 (0.21–0.70)
<i>Any ID and anemia</i>			
Model 1	0.47 (0.32–0.67)	0.46 (0.28–0.74)	0.47 (0.26–0.84)
Model 2	0.43 (0.29–0.63)	0.41 (0.25–0.68)	0.44 (0.24–0.80)
Model 3	0.38 (0.26–0.57)	0.33 (0.19–0.57)	0.38 (0.20–0.71)
Model 4	0.33 (0.21–0.51)	0.35 (0.20–0.61)	0.27 (0.13–0.56)
Cardiovascular death			
<i>Any ID</i>			
Model 1	0.51 (0.33–0.79)	0.43 (0.23–0.78)	0.66 (0.35–1.26)
Model 2	0.45 (0.29–0.71)	0.37 (0.20–0.68)	0.64 (0.33–1.25)
Model 3	0.39 (0.24–0.63)	0.29 (0.15–0.56)	0.49 (0.24–0.99)
Model 4	0.34 (0.20–0.57)	0.29 (0.15–0.58)	0.39 (0.18–0.86)
<i>Any ID and anemia</i>			
Model 1	0.40 (0.24–0.67)	0.37 (0.19–0.76)	0.45 (0.21–0.96)
Model 2	0.37 (0.21–0.62)	0.32 (0.15–0.66)	0.46 (0.21–1.01)
Model 3	0.36 (0.21–0.62)	0.29 (0.14–0.63)	0.40 (0.17–0.90)
Model 4	0.27 (0.15–0.51)	0.30 (0.13–0.68)	0.27 (0.11–0.71)
HF hospitalization			
<i>Any ID</i>			
Model 1	1.64 (1.29–2.08)	1.32 (0.94–1.87)	1.95 (1.41–2.71)
Model 2	1.49 (1.17–1.89)	1.19 (0.85–1.67)	1.95 (1.39–2.73)
Model 3	1.36 (1.06–1.76)	1.14 (0.80–1.65)	1.71 (1.19–2.44)
Model 4	1.31 (1.00–1.70)	1.13 (0.78–1.62)	1.60 (1.09–2.34)
<i>Any ID and anemia</i>			
Model 1	1.83 (1.37–2.44)	1.52 (0.99–2.34)	2.09 (1.41–3.10)
Model 2	1.71 (1.27–2.30)	1.39 (0.91–2.14)	2.10 (1.39–3.17)
Model 3	1.61 (1.17–2.20)	1.27 (0.80–2.01)	2.10 (1.36–3.23)
Model 4	1.53 (1.11–2.12)	1.22 (0.76–1.95)	1.95 (1.23–3.08)

Data presented as hazard ratios from Cox Proportional Hazards regression models for the death endpoints, and as sub-distribution hazard ratios from Fine and Gray competing risk models for HF hospitalizations, comparing patients treated and not treated with intravenous iron.

Interaction tests by LVEF in the associations between intravenous iron use and the study outcomes were not statistically significant.

Model 1 was crude (unadjusted).

Model 2 adjusted for age, sex and center.

Model 3 further adjusted for hypertension, blood pressure, diabetes, tobacco use, LVEF, N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide, Angiotensin-converting-enzyme inhibitor/Angiotensin receptor blocker use, statin use, digoxin use, and hemoglobin levels.

Model 4 further adjusted for transferrin saturation, serum iron levels, and treatment with erythropoietin stimulating agents.

Abbreviations: HF = heart failure; ID = iron deficiency; LVEF = left ventricular ejection fraction.

5. Conclusions

In a real-world cohort of patients with chronic HF, ID and anemia are very prevalent. Treatment with intravenous iron was used in approximately one third of patients with ID and anemia, across all ranges of LVEF. Use of intravenous iron was more frequent in patients with a worse clinical profile. Despite this, treatment with intravenous iron in HF patients with ID +/- anemia appeared safe, although improvement in survival remains to be proven in randomized clinical trials.

Funding

The design and collection of the data by the investigators from Hospital Germans Trias i Pujol was supported by Red de Investigación Cardiovascular – RIC (RD12/0042/0047) and Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III(FIS PI14/01682) projects as part

of the Plan Nacional de I+D+I and cofunded by ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Declaration of Competing Interest

JCC has received speaking fees from Vifor Pharma and was a member of the steering committee of the FAIR-HF and CONFIRM-HF studies. None of the other authors have any conflicts of interest.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ejim.2020.04.031.

References

- [1] Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872–80.
- [2] Klip IT, Jankowska EA, Enjuanes C, 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.
- [3] Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: Impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:247–55.
- [4] Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, 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.
- [5] Beale AL, Warren JL, Roberts N, et al. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2019;6:e001012.
- [6] Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: The IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958–66.
- [7] Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657–65.
- [8] Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103–12.
- [9] Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–48.
- [10] Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, 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* 2014;36:657–68.
- [11] Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017;136:1374–83.
- [12] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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. Development with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. 2016.
- [13] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803. 2017.
- [14] Grote BN, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2018;11(2):e004519.
- [15] Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1084–91.
- [16] McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664–72.
- [17] Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 2004;65:757–67.
- [18] Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III. Prevalence and association with anaemia and inflammation. *Circ Heart Fail* 2011;4:599–606.
- [19] González-Costello J, Comin-Colet J, Lupón J, et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:206. doi:10.1186/s12872-018-0942-x.
- [20] Fonseca C, Araújo M, Moniz P, et al. Prevalence and prognostic impact of anemia

- and iron deficiency in patients hospitalized in an internal medicine ward: The PRO-IRON study. *Eur J Haematol* 2017;99:505–13.
- [21] Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210–9.
- [22] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. the TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–32.
- [23] González-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1159–62.
- [24] Martens P, Minten L, Dupont M, Mullens W. Prevalence of underlying malignancies in iron-deficient heart failure. *ESC Heart Fail* 2019;6:37–44.
- [25] Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, et al. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study. *Clin Res Cardiol* 2019;108:93–100.
- [26] Díez-López C, Comín-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:334–40.
- [27] Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalizations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125–33.

Discusión Conjunta

I. HALLAZGOS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS

Los resultados más relevantes observados en cada uno de los subproyectos de investigación que constituyen la presente Tesis Doctoral se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados principales de los estudios.

<i>Subproyecto 1: Importancia del DH en pacientes con ICC como predictor de mortalidad y hospitalizaciones [43]</i>
Más de la mitad de los pacientes con ICC en práctica clínica real presenta DH
El DH no predijo mortalidad después de ajuste multivariado
El DH no predijo hospitalizaciones por IC después de ajuste multivariado
El DH no predijo hospitalizaciones por cualquier causa después de ajuste multivariado
<i>Subproyecto 2: Utilización de hierro endovenoso en pacientes con DH e ICC: Evidencia en vida real [44]</i>
El DH y la anemia son muy prevalentes en pacientes con ICC y cualquier rango de FEVI; hasta 1/3 de los pacientes presentan DH y anemia
Antes de las recomendaciones de uso de hierro endovenoso por parte de las guías de práctica clínica, este tratamiento se usó en 1/4 de los pacientes con DH y en 1/3 de los pacientes con DH y anemia a lo largo de todo el rango de FEVI
Los pacientes con DH que recibieron tratamiento con hierro endovenoso tenían un perfil clínico peor, estaban más anémicos y tenían TSAT más bajos
El tratamiento con hierro endovenoso en pacientes con ICC y DH se asoció con un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular tras ajuste multivariado, sugiriendo que este tratamiento es seguro en práctica clínica real
Abreviaturas: DH: Déficit de hierro; ICC: Insuficiencia cardíaca crónica; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

II. VALOR PRONÓSTICO DEL DÉFICIT DE HIERRO PARA PREDECIR MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

El DH, definido como una ferritina <100 ug/L o TSAT <20% y Ferritina de 100-299 ug/L, fue muy prevalente en nuestra cohorte del primer estudio, afectando a más del 50% de los pacientes, con un predominio de DH absoluto. Los predictores independientes de DH fueron el sexo femenino, un índice de masa corporal mayor, clase funcional más avanzada, mayor presión arterial sistólica y menores valores de hemoglobina [43]. Estos hallazgos son similares a otras series [27,31, 45-47], excepto que en nuestro estudio el filtrado glomerular fue predictor independiente de DH. A destacar que un estudio reciente básico asocia la sobrecarga crónica de presión con sobrecarga de hierro y disfunción mitocondrial en el corazón [48].

El DH en pacientes con IC se había postulado como un marcador independiente de mortalidad en varios estudios [27,45]. Sin embargo, esto no ocurrió en nuestra cohorte de pacientes con ICC [43], ni en los estudios de Parikh et al. [46] y Cleland et al. [47]. Una diferencia importante es que en los estudios iniciales predominaban los pacientes con ICFEr, a diferencia de nuestro estudio, donde un 25% de los pacientes presentaba ICFEp y de los otros 2 estudios donde también existía mayor prevalencia de ICFEp. Pero cuando analizamos el DH sólo en nuestros pacientes con ICFEr tampoco predijo de forma independiente la mortalidad [43]. Curiosamente, en nuestro estudio y en el de Parikh y Cleland, la hemoglobina permanecía como predictor independiente de mortalidad [43,46,47]. Nuestros hallazgos implican que o bien el DH no se asocia de forma independiente con la mortalidad en pacientes con ICC a lo largo de todo el espectro de FEVI o que no estamos definiendo adecuadamente el DH en nuestros pacientes.

Respecto al primer punto, en nuestro primer estudio excluimos aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con hierro endovenoso para evitar este factor confusor e incluimos en el análisis multivariado además de las variables y comorbilidades más habituales, el tratamiento médico neurohormonal. Como se podía esperar, el tratamiento con betabloqueantes e inhibidores del enzima convertidor de angiotensina II o con antagonistas del receptor de la angiotensina II (IECA/ARA II) salieron como factores protectores de mortalidad y el tratamiento diurético como predictor de la misma [43]. En los estudios de Jankowska y Klip [27,45] no se incluyó el tratamiento neurohormonal en el análisis multivariado y si bien no sabemos el efecto del tratamiento neurohormonal

sobre el DH, podemos especular que este ajuste adicional pudiera explicar las diferencias en resultados. Por lo demás, las variables que predijeron mortalidad en nuestros pacientes con ICC son similares a las descritas en la literatura [49].

Respecto al segundo punto, como ya comentamos en la introducción, la definición de DH basada en ferritina y transferrina tal como recomiendan las guías de práctica clínica [14], parece demasiado amplia y no se corresponde con el diagnóstico de DH definido por la presencia de depósitos de hierro en médula ósea [42,50] ni con el déficit de hierro a nivel miocárdico [34-37]. Varios estudios han demostrado que valores reducidos de TSAT o hierro sérico son los parámetros que mejor predicen la mortalidad en pacientes con IC, pero no la ferritina [30,31,50,51]. Un estudio reciente demostró en una cohorte de pacientes con ICFeR que son los pacientes con bajos depósitos de hierro en médula ósea, definido como una TSAT <20% y Ferritina < 128 ng/ml, los que presentaban un mayor riesgo de mortalidad y re-hospitalizaciones por IC (razón de riesgos: 1,47; IC95%:1,26-1,71; p < 0,001), mientras que los pacientes con una utilización ineficaz del hierro, definida como una TSAT <20% y Ferritina >128 ng/ml, no presentaban mayor riesgo de mortalidad (razón de riesgos:1,05; IC95%:0,87-1,26; p = 0,64) [52]. Otro estudio en pacientes con IC descompensada demostró que la definición clásica de DH de las guías de TSAT < 20% o Ferritina <100 ug/L no predecía el objetivo combinado de re-hospitalización o muerte a 30 días, pero cuando se categorizó la TSAT por cuartiles, se encontró que una TSAT <9% predijo el objetivo primario de forma estadísticamente significativa. Tras análisis multivariado se observó que la TSAT se asociaba con un mayor riesgo del objetivo primario de forma significativa, inversa y no lineal, empezando a ser significativa cuando la TSAT bajaba del 10%. La ferritina no se asoció con el objetivo primario en análisis multivariado [53]. Otro estudio poblacional, demostró que el DH, definido según código de la décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades y problemas de salud asociados (ICD-10), en pacientes ingresados por IC descompensada se asoció con una mortalidad intrahospitalaria y una tasa de reingreso a 30 días mayor que aquellos sin DH [54]. Esta definición de DH según código ICD-10 posiblemente sea más restrictiva, pues la prevalencia de DH fue de sólo el 34%. En nuestro estudio de pacientes con ICC ambulatorios, la ferritina no predijo mortalidad en el análisis univariado y la TSAT fue la única responsable, dentro de la definición de DH, que predijo un peor pronóstico en el análisis univariado [43], de forma similar a los estudios discutidos. Sin embargo, en nuestra cohorte cuando introdujimos TSAT en vez de la definición clásica de DH, tampoco predijo mortalidad en el análisis multivariado.

La relación no lineal entre TSAT y el pronóstico en el estudio de Palau et al. [53] podrían explicar este hecho.

En este contexto, parece claro que el problema es que estamos utilizando una definición de DH que no predice bien el pronóstico y por lo tanto debemos ser más restrictivos, buscando valores más bajos de TSAT, además de valores de Ferritina también más bajos, sobre todo si pretendemos seleccionar a los pacientes que más se puedan beneficiar de una intervención como pueda ser la corrección del DH. Otra opción es buscar otros biomarcadores que diagnostiquen mejor el DH en pacientes con IC y predigan mejor el pronóstico. Ya comentamos previamente el estudio de Jankowska et al [30], donde encontraron que, en pacientes con IC aguda, la combinación de hepcidina baja y sTfR en suero elevado, definía claramente un perfil de pacientes con un riesgo muy elevado de mortalidad a 1 año. Un estudio reciente por el mismo grupo, evaluó pacientes con IC de origen isquémico que eran sometidos a cirugía de revascularización coronaria y encontraron que un valor de sTfR $>1,25$ mg/L en suero era el que mejor predecía un DH absoluto en médula ósea con un área bajo la curva de 0,92, una sensibilidad del 84% y una especificidad del 100%. En una cohorte de pacientes con IC y FEVI $< 45\%$ con 3 años de seguimiento se realizó un análisis de derivación y validación y se encontró que el mejor punto de corte para predecir la mortalidad ajustada por comorbilidades y NT-proBNP fue un valor de sTfR $> 1,41$ mg/L. Cuando se comparó esta definición de DH como un sTfR $> 1,41$ mg/L, con la definición clásica de DH basada en ferritina-TSAT, se encontró una concordancia de ambas definiciones en sólo el 64% de los casos. Los pacientes con DH por ambas definiciones presentaban un NTproBNP más elevado, FEVI menor y una peor clase funcional de la NYHA. Los pacientes con DH definido como sTfR $> 1,41$ mg/L presentaban más insuficiencia renal independientemente de los niveles de TSAT y ferritina. Así mismo, se observó que los pacientes con DH por las 2 definiciones eran los que presentaban la peor supervivencia, mientras que aquellos pacientes con sTfR $< 1,41$ mg/L presentaban el mejor pronóstico independientemente de si tenían DH definido por la ferritina-TSAT [50]. Curiosamente, en este estudio no incluyeron el tratamiento médico neurohormonal dentro del análisis multivariado para predecir mortalidad, lo cual puede ser una limitación del mismo. Otro estudio de nuestro grupo asoció niveles más elevados del sTfR y niveles menores de TSAT con niveles elevados de norepinefrina en plasma en pacientes con ICC, sugiriendo que la activación del sistema simpático en pacientes con ICC se asocia con un transporte de hierro alterado (menor TSAT) y una demanda de hierro aumentada (sTfR aumentado), si bien no se pudo

asumir causalidad [33]. Por lo tanto, el sTfR parece un marcador prometedor para definir mejor el DH en pacientes con IC y lo que es más importante, para definir aquellos que puedan beneficiarse de un tratamiento corrector del mismo.

Finalmente, un sub-análisis del estudio BIOSTAT-CHF que incluyó a 2516 pacientes con ICFer de forma prospectiva, encontró que los niveles de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) mediaban significativamente la asociación entre TSAT, ferritina, sTfR y hepcidina y mortalidad por cualquier causa (p para el efecto indirecto (mediado por FGF23) <0,0001). El efecto directo (no mediado por FGF23) de todos estos parámetros de medición del DH fue no significativo en todos los modelos. El ajuste por parámetros inflamatorios (proteína C reactiva e interleukina 6) no afectó las consecuencias pronósticas de estos parámetros de hierro [55]. El FGF23 es una hormona derivada del osteocito que inhibe la reabsorción de fosfato a nivel renal y regula la vitamina D. La asociación entre el metabolismo del hierro y el FGF23 viene de estudios en pacientes con raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante asociado a FGF23, donde el inicio del cuadro clínico está ligado al DH. El DH aumenta la producción de FGF23 y la división del FGF23 intacto en su porción c-terminal [56]. Estudios poblacionales han demostrado la asociación entre FGF23 y la incidencia de ICFer y mortalidad [57], y otro estudio en pacientes con IRC y trasplante renal han identificado que la asociación entre DH y pronóstico está mediada por el FGF23 c-terminal [58]. Además, estudios pre-clínicos sugieren una asociación entre FGF23 y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que podrían llevar a fibrosis miocárdica e hipertrofia [59]. Quizás por ello, es importante ajustar por el tratamiento neurohormonal en todos los estudios de posibles predictores de mortalidad como hicimos nosotros, pues la interacción del mismo con factores hasta ahora desconocidos puede incidir significativamente en los resultados de nuestros análisis. Por lo tanto, este último estudio sugiere que es el FGF23 y no el DH el mecanismo fisiopatológico clave que marca el pronóstico de los pacientes con ICFer, abriendo otra vía mecánica ligada al DH y por lo tanto otra posible vía terapéutica.

III. VALOR PRONÓSTICO DEL DÉFICIT DE HIERRO PARA PREDECIR HOSPITALIZACIONES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

Uno de los aspectos novedosos de nuestro primer estudio fue que evaluamos el riesgo de una primera hospitalización por IC o por cualquier causa en pacientes con ICC

en función del DH. Previamente a la publicación de nuestro estudio no existía ninguna publicación al respecto en pacientes con ICC y sólo disponíamos de la reducción en hospitalizaciones por IC en el brazo de tratamiento con hierro endovenoso del estudio CONFIRM-HF [13]. Un estudio de Nuñez et al. en pacientes con IC aguda, demostró que pacientes con DH absoluto presentaban un mayor riesgo de hospitalización por cualquier causa a 30 días evaluado con un modelo de regresión multivariado por riesgos competitivos según el método de Fine y Gray cuando se les comparó con pacientes con DH funcional y sin DH de forma conjunta (subrazón de riesgos: 1,72; IC95%:1,13-2,60, $p=0,011$). Sin embargo, este mayor riesgo de hospitalización a 30 días no fue significativo cuando se comparó DH absoluto con aquellos sin DH (subrazón de riesgos: 1,60; IC95%:0,94-2,71, $p=0,081$) y el DH funcional claramente no demostró mayor riesgo de hospitalización a 30 días en comparación con aquellos sin DH. Cuando se analizaron los reingresos de causa cardiovascular y por IC, los pacientes con DH absoluto presentaron un riesgo de re-hospitalización cardiovascular a 30 días mayor (subrazón de riesgos: 1,65; IC95%: 1,04-2,61, $p=0,023$) y una tendencia a más reingresos a 30 días por IC (Subrazón de riesgos: 1,56; IC95%:0,94-2,58, $p=0,086$). El DH funcional no demostró ningún efecto pronóstico [60]. En nuestro estudio, encontramos que el DH se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por IC o por cualquier causa en el análisis univariado pero no en el multivariado. Las variables que predijeron hospitalización por IC fueron similares a las que predijeron mortalidad, excepto que valores más bajos de sodio y hemoglobina predijeron mortalidad, pero no hospitalizaciones por IC. Por otro lado, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ICFEp y la etiología isquémica se asociaron de forma independiente con las hospitalizaciones por IC, pero no con mayor mortalidad [43].

Los pacientes con ICC presentan múltiples comorbilidades y algunas hospitalizaciones de estos pacientes también están relacionadas con estas comorbilidades. Por eso pensamos que sería interesante evaluar también las hospitalizaciones por cualquier causa en nuestra cohorte. Nuevamente, el DH predijo hospitalizaciones por cualquier causa en pacientes con ICC en el análisis univariado pero no en el análisis multivariado. Los predictores independientes de hospitalización por cualquier causa fueron múltiples e incluyeron todos los predictores de mortalidad y todos los predictores de hospitalización por IC, excepto el sexo femenino y el sodio en suero y con la incorporación de la frecuencia cardíaca [43]. Nosotros no hicimos un análisis específico de los pacientes sólo con DH absoluto, y como ya se ha insistido previamente, la definición de DH utilizada no parece la más adecuada, lo cual puede explicar la ausencia

de relación entre DH y hospitalizaciones en nuestra serie. Nuestros hallazgos contrastan con los beneficios encontrados en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con hierro endovenoso en los estudios CONFIRM-HF y en AFFIRM-AHF [13, 18]. Una de las limitaciones de nuestro estudio es que excluimos aquellos que recibieron terapia con hierro endovenoso y esto pudiera haber hecho que se pre-seleccionara una población con DH de menor riesgo.

A destacar que la ICFEp se asoció de forma independiente con una mayor incidencia de hospitalización por IC y por cualquier causa. Un estudio de nuestro grupo ha demostrado que el DH se asocia con peor capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con ICFEp y de entre todos los biomarcadores del metabolismo férrico, es el sTfR el que se asoció de forma más clara con la capacidad de vida y la calidad de vida [61]. Otro estudio pequeño en pacientes con ICFEp asocia el DH (definición clásica) de forma independiente con mayor mortalidad, pero no con más hospitalizaciones por IC. Este estudio tampoco pudo demostrar una asociación significativa en el análisis multivariado entre DH y capacidad de esfuerzo medida con el test de 6 minutos [62]. Esto podría deberse a las numerosas comorbilidades cardíacas y no cardíacas de estos pacientes. Una, que quizás tenga especial relevancia en los pacientes con ICFEp es la EPOC, que en nuestro estudio se asoció claramente con un mayor riesgo de hospitalización por IC y por cualquier causa, aunque no con la mortalidad. Estudios previos han demostrado la elevada prevalencia de EPOC en pacientes con IC, especialmente en aquellos con ICFEp [63] y el peor pronóstico de los pacientes con EPOC e ICC [64]. Recientemente, se ha descrito el valor pronóstico del acoplamiento entre ventrículo derecho y presión arterial pulmonar medido de forma no invasiva mediante la razón entre la excursión sistólica del anillo tricuspídeo y la presión arterial pulmonar sistólica (TAPSE/PAPS) [65] y hay estudios animales que demuestran que el DH puede promover hipertensión arterial pulmonar por remodelado adverso vascular pulmonar [66]. Nuñez et al. demostraron recientemente en una cohorte de pacientes con IC aguda que la TSAT, pero no la ferritina, se asociaba de forma independiente con la función del ventrículo derecho medida mediante el TAPSE/PAPS [67]. Así mismo, en el estudio Myocardial-IRON se observó una mejoría en la función sistólica del ventrículo derecho, paralela a la mejoría de la FEVI en pacientes con ICFEr que recibían hierro carboximaltosa por DH [68]. Por lo tanto, en este subgrupo de pacientes EPOC con IC, o aquellos con mayor afectación del ventrículo derecho, el DH podría tener un mayor

impacto deletéreo, pero potencialmente también podrían ser un grupo que se beneficiara más de la corrección del mismo.

Para acabar de revisar la evidencia que asocia DH con hospitalizaciones por IC o por cualquier causa hay 2 artículos adicionales que han estudiado este tema en grandes bases de datos poblacionales. El primero, que ya comentamos previamente, evidenció que el DH en pacientes que ingresan por IC descompensada predice la re-hospitalización a 30 días por IC como por cualquier causa, lo cual tiene un impacto claro en los costes derivados de la atención médica [54]. El segundo, en pacientes con IRC, encontró que el DH definido como absoluto (Ferritina < 55 ng/mL) o funcional (TSAT <16%) se asoció con mayor riesgo de hospitalización por IC independientemente de tener un diagnóstico de IC de base [69].

Por lo tanto, podemos concluir que, aunque en nuestro estudio no encontramos una asociación entre DH y hospitalizaciones por IC o por cualquier causa, esto puede haberse debido a varios factores:

- 1) La definición actual de DH no define adecuadamente el subgrupo de pacientes de mayor riesgo, al igual que ocurrió en el análisis de mortalidad.
- 2) Modelos de ajuste distintos entre estudios y un posible exceso de variables confusoras en nuestro modelo (overfitting).
- 3) La exclusión en este análisis de los pacientes que recibieron hierro endovenoso pudo haber pre-seleccionado una cohorte de menor riesgo de hospitalización por IC.
- 4) Muchos de los pacientes incluidos venían de una hospitalización reciente y se manejaban en Unidades de Insuficiencia Cardíaca multidisciplinares experimentadas donde uno de los objetivos fundamentales es reducir hospitalizaciones por IC en la transición tras el alta hospitalaria [70]. Es por ello que probablemente nuestra cohorte no refleje bien la realidad clínica asistencial habitual y por lo tanto la asociación entre DH y hospitalización por IC sea más difícil de demostrar.

IV. UTILIZACIÓN Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HIERRO ENDOVENOSO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA EN VIDA REAL

En el segundo subestudio, estudiamos toda la cohorte de pacientes disponible, incluyendo aquellos pacientes que recibieron tratamiento con hierro endovenoso y/o factores estimuladores de la eritropoyesis. Encontramos una elevada prevalencia de DH del 55%, acorde a la definición de las guías de práctica clínica [14], y de anemia (47%),

según la definición de la Organización Mundial de la Salud, a lo largo de todo el espectro de FEVI [44]. Cuando utilizamos la definición de DH acorde a una $TSAT < 20\%$, según los hallazgos de Grote et al. que correlacionaban este valor con la presencia de DH en médula ósea [42], encontramos una prevalencia de DH del 51%, muy similar a la encontrada con la definición clásica [44]. Estos hallazgos son muy similares a los encontrados en otras series de pacientes con ICC (1,2,29,45-48,50,51). En los pacientes con IC aguda o descompensada, la prevalencia de DH es algo más elevada, pudiendo llegar al 74%, según la definición clásica de las guías [53,60].

Tal como hemos comentado en la introducción, el tratamiento con hierro endovenoso en pacientes con DH e ICFer para mejoría sintomática y reducción de rehospitalizaciones está avalado por el estudio FAIR-HF, publicado en 2009 [11], el estudio CONFIRM-HF, publicado en 2014 [13], y por las guías de práctica clínica del 2016 [14]. Sin embargo, en la mayoría de estudios observacionales que asocian el DH con el pronóstico, todos publicados posteriormente al FAIR-HF, no se reporta el uso de hierro endovenoso o su uso fue mínimo y se excluyeron estos pacientes del análisis [29,30,45-48,50-53,60]. En nuestro estudio, realizado antes de la publicación de las guías de IC del 2016, encontramos que 21% de los pacientes incluidos recibieron tratamiento con hierro endovenoso a lo largo del seguimiento. De forma global, se utilizó hierro endovenoso en el 24% de los pacientes con DH, independientemente de la presencia de anemia y en el 34% de los pacientes con DH y anemia. A pesar de que la evidencia a nivel de ensayos clínicos sólo existe en pacientes con ICFer, en nuestra serie recibieron tratamiento con hierro endovenoso todo tipo de pacientes con ICC independientemente de la FEVI. De hecho, encontramos que se trataron más pacientes con $FEVI > 40\%$ en comparación con ICFer y pacientes con anemia, DH funcional y $TSAT < 20\%$. Cuando estudiamos las variables que se asociaron con la utilización de hierro endovenoso en pacientes con DH, encontramos diferencias entre los centros tratantes y aquellos que recibieron hierro endovenoso presentaban más diabetes mellitus e hipertensión arterial, una FEVI más alta, valores de NTproBNP más elevados, menor prescripción de IECAs/ARA II y digoxina, menor hemoglobina y menor hierro sérico y TSAT. Por lo tanto, parece que preferencias del equipo tratante (lo cual podría explicar las diferencias en el tratamiento entre pacientes con FEVI de más o menos del 40%) y una tendencia a tratar pacientes más graves, con más comorbilidades y criterios más restrictivos en la definición del DH (TSAT más baja y presencia de anemia), marcaron la prescripción de hierro endovenoso en pacientes en vida real [44]. Cabe destacar que los datos de nuestro estudio se recopilaron antes de

2016, por lo que es posible que la tasa de tratamiento del DH en pacientes con IC en una serie posterior a la publicación de las guías de 2016 [14] sea mayor.

Otro estudio realizado en el mismo periodo temporal en Alemania reporta una tasa de tratamiento con hierro endovenoso <5% en pacientes con ICFer y DH [71]. Es posible que el hecho de ser proactivos en la detección del DH en nuestros pacientes, explique la relativa alta tasa de uso de hierro endovenoso de nuestra serie. En este sentido, sólo disponemos de datos posteriores a 2016 en un estudio transversal francés de 2822 pacientes hospitalizados por lo menos una vez por IC, que encontró que sólo se realizó estudio de DH en el 38% de los pacientes y en 34% de los estudiados, se diagnosticó de DH. De estos, recibieron tratamiento con hierro un 46%, independientemente de la FEVI. El 76% con hierro endovenoso y el 24% con hierro oral. De los 201 pacientes con ICFer diagnosticados de DH, 49% recibieron tratamiento con hierro: 80% con hierro endovenoso y 20% con hierro oral [72]. Por lo tanto, en vida real y después de la publicación de las guías de práctica clínica de 2016, el diagnóstico del DH y la utilización de hierro endovenoso en pacientes con ICFer <40% en los que se diagnostica el DH sigue siendo subóptimo. Pero otro aspecto que resalta nuestro estudio y este estudio francés, es que el hierro endovenoso se está utilizando cada vez más en pacientes con IC independientemente de la FEVI, incluso antes de la publicación del estudio AFFIRM-HF que incluyó pacientes con FEVI <50% [18]. En ese sentido, un estudio español reciente de pacientes con IC aguda demostró que se administró hierro carboximaltosa al 71% de los pacientes con DH [73].

Este último punto destaca la importancia de evaluar la seguridad de la utilización del hierro endovenoso en pacientes con IC en pacientes en vida real, pues como es el caso en nuestra serie [44] y en la serie francesa [72], su uso no se ajustó a las indicaciones de las guías de práctica clínica [14]. Esta evaluación de la seguridad cobra especial importancia cuando este fármaco no ha demostrado una reducción de mortalidad y los beneficios están asociados a mejoría sintomática, reducción de hospitalizaciones y de costes hospitalarios [74]. Y este punto es especialmente relevante dado que la administración de hierro endovenoso se puede asociar a miocardiopatía por acúmulo de hierro, puede aumentar el riesgo de bacteriemia y puede promover la formación de radicales libres, daño tisular y disfunción endotelial [21,22].

Estudios recientes han demostrado que la administración de hierro carboximaltosa a las dosis recomendadas en pacientes con ICFer provocan hipofosfatemia y reducción de los niveles de vitamina D 1,25-OH transitorios que se asocian con un aumento de los

niveles del FGF-23 intacto. Esta reducción del fosfato y vitamina D fue más marcada en pacientes sin IRC y mantenida en el tiempo podría llevar a osteomalacia y como comentamos previamente, el aumento de los niveles de FGF23 en pacientes con ICC es el que media la asociación entre el DH y un peor pronóstico [20,75]. La interacción de la IRC en esta asociación entre hierro carboximaltosa, el FGF23 y la hipofosfatemia parece significativa. De hecho, en otro estudio que comparó hierro carboximaltosa con hierro sacarosa en pacientes en hemodiálisis, se encontró una reducción puntual en el FGF23 intacto y un aumento del FGF 23 c-terminal en pacientes tratados con hierro carboximaltosa, mientras que el hierro sacarosa no afectó estos parámetros [76]. Por lo tanto, no queda claro el rol de hierro carboximaltosa en las variaciones de los niveles de FGF-23 intacto y c-terminal, y si este hecho pudiera tener implicaciones más allá de la hipofosfatemia temporal.

Un estudio randomizado reciente en pacientes trasplantados cardíacos, comparó la administración de hierro derisomaltosa endovenoso con placebo en pacientes con DH según la definición del estudio FAIR-HF y no encontró diferencias en el consumo de oxígeno pico a los 6 meses del tratamiento [77]. Aunque no se menciona en dicho artículo, el uso concomitante de hierro carboximaltosa o hierro derisomaltosa en pacientes trasplantados en tratamiento concomitante con inhibidores de la calcineurina o inhibidores de la m-TOR, que también pueden producir hipofosfatemia según ficha técnica, puede implicar un mayor riesgo de hipofosfatemia y alteraciones en el metabolismo del calcio y vitamina D que se deben estudiar adecuadamente [78].

Teniendo en cuenta estos posibles riesgos, la administración de hierro endovenoso en nuestro estudio, se asoció en análisis multivariado con una menor mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, a pesar de que los pacientes tratados presentaban un perfil clínico peor. Por lo tanto, reportamos por primera vez la seguridad a largo plazo del hierro endovenoso en pacientes con ICC [44]. Si bien, un meta-análisis de todos los estudios de tratamiento con hierro carboximaltosa en pacientes con IC ha demostrado reducción de las hospitalizaciones por IC y cardiovasculares, pero no de mortalidad [18], en nuestro estudio encontramos una asociación entre el uso de hierro endovenoso y un aumento de hospitalizaciones por IC [44]. Esta asociación se redujo cuando ajustamos por análisis multivariado, pero no desapareció del todo, especialmente en aquellos pacientes con FEVI >40%. Esta asociación podría ser espúrea y debida a 2 factores: El primero, es que un ingreso hospitalario fuera el desencadenante de pautar hierro endovenoso en pacientes con FEVI >40% donde no tenemos una indicación aprobada por

las guías, pero el clínico tiene pocas alternativas terapéuticas y utiliza esta terapia fuera guía. El segundo, que aquellos pacientes que sobreviven más tiempo, tienen más oportunidades de reingresar.

Por último, destacar que la utilización del hierro oral comparado con placebo para corregir el DH en pacientes con ICFeR fue estudiado en un ensayo clínico randomizado y no demostró mejoría en la capacidad funcional medida mediante consumo de oxígeno pico a las 16 semanas [17]. No obstante, esto hizo que se descartara el uso del hierro oral para el tratamiento de pacientes con IC. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la absorción del hierro oral está aumentada en pacientes con ICC y DH [32] y el uso de nuevas preparaciones, como el hierro sucrosomial, han demostrado en un estudio piloto inicial una corrección eficiente del DH y de la anemia en pacientes con ICFeR, así como una mejoría de la capacidad de esfuerzo medida mediante un test de 6 minutos y de la calidad de vida a los 6 meses [79]. La ventaja de la corrección del DH vía oral, además del coste, es que así es el propio organismo el que puede regular la homeostasis del hierro y evitar posibles efectos deletéreos de la administración del hierro endovenoso [22]. El único estudio que comparó el tratamiento con hierro oral comparado con endovenoso en pacientes con anemia e ICC se suspendió por falta de financiación cuando sólo llevaba 23 pacientes reclutados [80]. Por lo tanto, el uso de hierro oral para la corrección del DH en pacientes con ICC debería reconsiderarse en estudios randomizados prospectivos.

V. IMPORTANCIA, IMPLICACIONES, FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Importancia de la investigación realizada

Los 2 estudios realizados permiten confirmar la elevada prevalencia de la anemia y el DH en los pacientes con ICC en vida real a lo largo de todo el espectro de FEVI. Uno de los puntos clave es que la actual definición de DH de las guías de práctica clínica [14], que es la que utilizamos en nuestro estudio, no define adecuadamente el pronóstico de los pacientes con ICC.

Otro aspecto importante de nuestra investigación es que hemos confirmado la utilización de hierro endovenoso en una cuarta parte de los pacientes con IC y DH y una tercera parte de los pacientes con IC, DH y anemia en vida real. Esta utilización de hierro endovenoso en pacientes con IC de vida real abarca todo el espectro de FEVI y se asoció

con una menor supervivencia cardiovascular y por cualquier causa. Debido al diseño de nuestro estudio no podemos concluir ninguna relación causal, pero nuestro estudio confirma la seguridad de esta terapia en pacientes con ICC de vida real, más allá del ámbito de los ensayos clínicos.

Implicaciones concretas de los resultados obtenidos

Los resultados obtenidos refuerzan las indicaciones de las guías de práctica clínica de estudiar el DH y la anemia en pacientes con ICC. No obstante, la actual definición de DH no predice adecuadamente el pronóstico, Por lo tanto, una definición más restrictiva que la actual o basada en otros biomarcadores como el sTfR [31, 50], la hepcidina [30] o el FGF23 [55], permitirá definir mejor el pronóstico de estos pacientes y así poder seleccionar los pacientes que más se benefician de un tratamiento de corrección del DH.

Los resultados acerca de la seguridad de la utilización de hierro endovenoso en pacientes con ICC a lo largo de todo el abanico de FEVI, permiten plantear estudios randomizados de corrección del DH en pacientes con ICFEp. Actualmente está en marcha el ensayo clínico FAIR-HFpEF (NCT03074591) que estudiará el efecto del hierro carboximaltosa en pacientes con ICFEp. Este ensayo clínico, resulta de especial interés en una población de pacientes que prácticamente no dispone de ningún tratamiento efectivo, más allá del tratamiento sintomático y de comorbilidades.

El hecho de que el tratamiento con hierro endovenoso en nuestros pacientes con ICFEr se haya visto asociado a una menor mortalidad, a diferencia de los ensayos clínicos randomizados, es posible que sea debido a que en la práctica clínica los pacientes que recibieron hierro endovenoso fueron un subgrupo de pacientes más graves y con una definición más restrictiva del DH y que por lo tanto pueden obtener un mayor beneficio. Estos hallazgos impulsan a la realización de ensayos clínicos de corrección del DH en pacientes más seleccionados y con una definición más restrictiva del DH. Actualmente existen 2 grandes ensayos clínicos en marcha que intentarán demostrar este potencial beneficio en reducción de mortalidad cardiovascular, el IRON MAN (NCT02642562) y el HEART-FID [81].

Fortalezas metodológicas

Las fortalezas de este estudio se basan en el importante número de pacientes con ICC estudiado en vida real y el hecho de que sea multicéntrico.

En el primer subestudio pudimos estudiar el valor pronóstico del DH excluyendo los pacientes que recibieron corrección del mismo con hierro o eritropoyetina y al mismo tiempo teniendo en cuenta el tratamiento neurohormonal, que no está incluido en el análisis multivariado de los estudios iniciales que han correlacionado el DH con mortalidad y rehospitalizaciones [29,45]. Estos aspectos diferenciales, juntamente con una incidencia elevada de ICFEp, más parecida a la vida real, es lo que probablemente haya influido en los resultados obtenidos.

El segundo subestudio, es la publicación que ha incluido a un mayor número de pacientes tratados con hierro endovenoso en vida real. Esto nos permitió realizar un análisis multivariado muy sólido correlacionando la utilización de DH con la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa que refuerza la seguridad del tratamiento con hierro endovenoso en pacientes con ICC. Para el análisis de hospitalizaciones por IC utilizamos un modelo de riesgos competitivos Fine y Gray, para tener en cuenta el riesgo competitivo de mortalidad.

Limitaciones metodológicas

Como se ha mencionado previamente, la definición de DH utilizada posiblemente no sea la más adecuada para evaluar el metabolismo del hierro en pacientes con ICC y no disponíamos de otros marcadores de DH, como pueden ser el sTfR, la hepcidina o el FGF23 para realizar una definición más restrictiva o alternativa [30,31,50,55]. Tampoco disponíamos de marcadores como la proteína C reactiva, Troponina T o el ST2 soluble, que se han asociado con el pronóstico en paciente con ICC [46,49]. Tampoco disponíamos de información acerca de comorbilidades no cardiovasculares, como cáncer y enfermedad hepática, en una población de elevada edad.

En el primer subestudio, excluimos a los pacientes tratados con hierro o eritropoyetina. Esto, que por un lado podría ser una fortaleza, pues estudiamos una población que no ha recibido tratamiento del DH, también podría ser una limitación al estar seleccionando a aquellos que no fueron tratados.

Cuando analizamos hospitalizaciones por IC o por cualquier causa no recogimos hospitalizaciones recurrentes y este es un objetivo importante que influye en la calidad de vida de los pacientes con IC.

Respecto al segundo subestudio, no teníamos información acerca del tipo de hierro endovenoso utilizado (hierro sacarosa o hierro carboximaltosa), si los pacientes recibieron tratamiento con hierro oral o de las exploraciones endoscópicas realizadas.

Las asociaciones exploratorias entre el uso de hierro endovenoso y hospitalizaciones por IC pueden ser equívocas, ya que no se recogió la fecha del tratamiento con hierro endovenoso. Por lo tanto, es posible que una hospitalización cardiovascular o por IC pudiera ser el desencadenante de pautar hierro endovenoso. Adicionalmente, la asociación entre el uso de hierro endovenoso y mejor supervivencia se podría explicar por el hecho de que pacientes con ICC y supervivencias más largas tendrían más posibilidad de haber sido tratados con hierro endovenoso a lo largo del seguimiento. Para controlar este punto, hicimos un análisis de sensibilidad que no mostró diferencias en los diferentes objetivos en función del tiempo de seguimiento.

Dado el riesgo de causalidad inversa, los datos de mortalidad y hospitalización por IC se deben interpretar con prudencia y considerarse generadores de hipótesis. Sin embargo, nuestros hallazgos refuerzan la seguridad del uso de hierro endovenoso en pacientes con ICC en un escenario de vida real.

V. EQUIPO DE TRABAJO Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Equipo de trabajo y medios de los que se dispuso

Tal como se ha comentado en los agradecimientos, contamos con la colaboración y participación de los investigadores de los 3 centros, encabezados por el Dr. Josep Comín en el Hospital del Mar y el Dr. Josep Lupón y Dr. Antoni Bayés-Genis en el Hospital Germans Trias i Pujol.

Con el Dr. Josep Comín, preparamos el diseño de los 2 estudios para su publicación y tengo que agradecer especialmente para el segundo estudio el soporte metodológico y estadístico del Dr. Miguel Caínzos.

En la fase final de redacción de la tesis se me concedió una intensificación por parte del Comité de Recerca del Hospital Universitari de Bellvitge en 2020 para la presentación de la presente tesis doctoral.

Futuras investigaciones

Nuestro grupo continua esta línea de investigación acerca del DH en pacientes con IC y los efectos de la administración de hierro endovenoso en estos pacientes. Recientemente publicamos los resultados del estudio pre-clínico IRON-PATH I donde estudiamos los efectos de la activación neurohormonal en la homeostasis del hierro y la función mitocondrial en un modelo celular de cardiomiocito y demostramos que la

activación neurohormonal característica de la IC induce cambios en moléculas claves en la homeostasis del hierro, reduciendo los niveles intracelulares de hierro y la función mitocondrial [40]. Estos resultados sugieren que el hierro podría estar implicado en la fisiopatología de la IC.

A partir de los resultados del IRON-PATH I, planteamos realizar el proyecto IRON-PATH II, un estudio pre-clínico y clínico con los siguientes objetivos:

- 1) Confirmar la hipótesis de que el DH miocárdico inducido por la activación neurohormonal que lleva a disfunción mitocondrial en los cardiomiocitos pueda ser el responsable de la disfunción miocárdica que lleva a la IC y que este mecanismo deletéreo pueda ser antagonizado por una combinación de bloqueo neurohormonal y repleción de hierro sistémico e intramiocárdico a través de la administración de hierro.
- 2) Caracterizar las vías biológicas involucradas en la interdependencia entre la alteración del metabolismo férrico, activación neurohormonal y reversibilidad de las vías biológicas alteradas con repleción de hierro en pacientes con IC en un escenario clínico real.
- 3) Explorar la superposición existente entre los modelos pre-clínicos y clínicos de DH en IC acerca de las vías biológicas activadas/suprimidas anómalamente, tanto basalmente como después de intervenciones terapéuticas.

Conclusiones

En base a los Objetivos presentados como Justificación de la presente Tesis Doctoral, las Conclusiones de la misma son las siguientes:

1. En un estudio observacional, retrospectivo de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en vida real, encontramos que el déficit de hierro, definido como una ferritina < 100 ug/L o un índice de saturación de transferrina < 20% con una ferritina entre 100 y 299 ug/L, estaba presente en el 55% de pacientes y el déficit de hierro y anemia, según la definición de la OMS, estaban presentes en un 29% de los pacientes.

2. El déficit de hierro, tal como la definen las guías de práctica clínica, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica a lo largo de todo el abanico de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, no fue un predictor independiente de mortalidad después de análisis multivariado en aquellos pacientes que no recibieron hierro endovenoso o eritropoyetina.

3. El déficit de hierro, tal como lo definen las guías de práctica clínica, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica a lo largo de todo el abanico de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, no fue un predictor independiente de hospitalización por IC o por cualquier causa después de análisis multivariado en aquellos pacientes que no recibieron hierro endovenoso o eritropoyetina.

4. En una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida en vida real se usó tratamiento con hierro endovenoso en 22% de los pacientes con déficit de hierro y en 28% de los pacientes con déficit de hierro y anemia.

5. En una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección intermedia o preservada en vida real se usó tratamiento con hierro endovenoso en 27% de los pacientes con déficit de hierro y hasta en el 42% de los pacientes con déficit de hierro y anemia.

6. La utilización de hierro endovenoso fue más frecuente en pacientes con un perfil clínico peor, más anemia y niveles de hierro sérico e índice de saturación de transferrina menores.

7. El uso de hierro endovenoso en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, a lo largo de todo el abanico de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, con DH y con o sin anemia, demostró ser seguro y se asoció con menor mortalidad en análisis multivariado. Si bien una mejora en la supervivencia debe ser demostrada en futuros ensayos clínicos randomizados.

Referencias

1. Formiga F, Chivite D, Castañer O, Manito N, Ramón JM, Pujol R. Anemia in new-onset congestive heart failure inpatients admitted for acute decompensation. *Eur J Intern Med.* 2006 May;17(3):179-84.
2. 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 Jun 13;113(23):2713-23.
3. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(21):2232-7.
4. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Aug 12;52(7):501-11.
5. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jun 1;37(7):1775-80.
6. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 19;48(12):2485-9.
7. 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 Nov 19;361(21):2019-32.
8. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013 Mar 28;368(13):1210-9.
9. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 23;50(17):1657-65.
10. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency

- FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 15;51(2):103-12.
11. 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 Dec 17;361(25):2436-48.
 12. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010 Nov;12(11):1159-62.
 13. 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 Mar 14;36(11):657-68.
 14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al; ESC Scientific Document Group. 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 Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
 15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137-e161.
 16. 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 Oct 10;136(15):1374-1383.
 17. 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 May 16;317(19):1958-1966.
 18. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at

- discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904.
19. Graham FJ, Pellicori P, Ford I, Petrie MC, Kalra PR, Cleland JGF. Intravenous iron for heart failure with evidence of iron deficiency: a meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol*. 2021 Mar 23. doi: 10.1007/s00392-021-01837-8. Epub ahead of print. PMID: 33755777.
 20. Dashwood A, Vale C, Laher S, Chui F, Hay K, Wong YW. Hypophosphatemia Is Common After Intravenous Ferric Carboxymaltose Infusion Among Patients With Symptomatic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Clin Pharmacol*. 2021 Apr;61(4):515-521.
 21. Díez-López C, Comín-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management. *Curr Opin Cardiol*. 2018 May;33(3):334-340.
 22. Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Mar 23;5(3):300-313.
 23. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010 Jul;142:24–38.
 24. Lakhal-Littleton S, Wolna M, Chung YJ, Christian HC, Heather LC, Brescia M, et al. An essential cell-autonomous role for hepcidin in cardiac iron homeostasis. *Elife*. 2016 Nov 29;5:e19804.
 25. Paterek A, Mackiewicz U, Mączewski M. Iron and the heart: A paradigm shift from systemic to cardiomyocyte abnormalities. *J Cell Physiol*. 2019 Dec;234(12):21613-21629.
 26. 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 Oct;13:533–45.
 27. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):827-34.
 28. Lakhal-Littleton S, Wolna M, Carr CA. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:3164–9.

28. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Akahori H, Sakoda T, et al. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ J*. 2010 Feb;74(2):301-6.
29. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1872-80.
30. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-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 Sep 21;35(36):2468-76.
31. Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Farre N, Rozentryt P, Enjuanes C, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 Sep 15;243:360-366.
32. Cabrera CC, Ekström M, Linde C, Persson H, Hage C, Eriksson MJ, et al. Increased iron absorption in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *J Card Fail*. 2020 May;26(5):440-443.
33. Moliner P, Enjuanes C, Tajés M, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Garay A, et al. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? *J Am Heart Assoc*. 2019 Feb 19;8(4):e010887.
34. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzóska K, Piotrowski W, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2012 Aug 9;159(1):47-52.
35. 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 Apr;19(4):522-530.
36. Hirsch VG, Tongers J, Bode J, Berliner D, Widder JD, Escher F, et al. Cardiac iron concentration in relation to systemic iron status and disease severity in non- ischaemic heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):2038-2046.
37. Khechaduri A, Bayeva M, Chang HC, Ardehali H. Heme levels are increased in human failing hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 7;61(18):1884-93.

38. 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 May;20(5):910-919.
39. 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 Feb 1;38(5):362-372.
40. Tajés M, Díez-López C, Enjuanes C, Moliner P, Ferreiro JL, Garay A, et al. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells. *Cell Biosci.* 2021 May 17;11(1):89.
41. 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 Feb 18;9(4):e014254.
42. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail.* 2018 Feb;11(2):e004519.
43. González-Costello J, Comín-Colet J, Lupón J, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Nov 1;18(1):206.
44. Gonzalez-Costello J, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Farré N, Moliner-Borja P, Enjuanes C, et al. Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence. *Eur J Intern Med.* 2020 Oct;80:91-98.
45. 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 Jun;16(6):655-62.
46. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circ Heart Fail.* 2011 Sep;4(5):599-606.

47. Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A, et al. Prevalence and Outcomes of Anemia and Hematinic Deficiencies in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2016 Aug 1;1(5):539-47.
48. Kumar V, A AK, Sanawar R, Jaleel A, Santhosh Kumar TR, Kartha CC. Chronic Pressure Overload Results in Deficiency of Mitochondrial Membrane Transporter ABCB7 Which Contributes to Iron Overload, Mitochondrial Dysfunction, Metabolic Shift and Worsens Cardiac Function. *Sci Rep.* 2019 Sep 11;9(1):13170.
49. Lupón J, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Zamora E, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One.* 2014 Jan 15;9(1):e85466.
50. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, Wojtas-Polc K, Mazur G, Butrym A, et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail.* 2020 Oct 27. doi: 10.1002/ejhf.2036. Epub ahead of print.
51. Ambrosy AP, Fitzpatrick JK, Tabada GH, Gurwitz JH, Artz A, Schrier SL, et al; RBC HEART Investigators/PACTTE Consortium. A reduced transferrin saturation is independently associated with excess morbidity and mortality in older adults with heart failure and incident anemia. *Int J Cardiol.* 2020 Jun 15;309:95-99.
52. Grote Beverborg N, van der Wal HH, Klip IT, Anker SD, Cleland J, Dickstein K, et al. Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF Studies. *JAMA Cardiol.* 2019 Jul 1;4(7):696-701.
53. Palau P, Llàcer P, Domínguez E, Tormo JP, Zakarne R, Mollar A, et al. Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2021 Mar 15. doi: 10.1007/s00392-021-01832-z. Epub ahead of print.
54. Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, Williams SG. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. *Open Heart.* 2020 Mar 11;7(1):e001153.
55. van der Wal HH, Beverborg NG, Ter Maaten JM, Vinke JSJ, de Borst MH, van Veldhuisen DJ, et al. Fibroblast growth factor 23 mediates the association between

- iron deficiency and mortality in worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 May;22(5):903-906.
56. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 Jul;23(4):411-9.
 57. Almahmoud MF, Soliman EZ, Bertoni AG, Kestenbaum B, Katz R, Lima JAC, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction: MESA. *J Am Heart Assoc.* 2018 Sep 18;7(18):e008334.
 58. Eisenga MF, van Londen M, Leaf DE, Nolte IM, Navis G, Bakker SJL, et al. C-Terminal Fibroblast Growth Factor 23, Iron Deficiency, and Mortality in Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec;28(12):3639-3646.
 59. Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer DC, et al. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 18;20(18):4634.
 60. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jul;18(7):798-802.
 61. Alcaide-Aldeano A, Garay A, Alcoberro L, Jiménez-Marrero S, Yun S, Tajés M, et al. Iron Deficiency: Impact on Functional Capacity and Quality of Life in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2020 Apr 22;9(4):1199.
 62. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens MTHM, Weerts J, Spanjers MHA, et al. Iron deficiency impacts prognosis but less exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):1304-1313.
 63. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al; ECHOS-Lung Function Study Group. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med.* 2008 Oct;264(4):361-9.
 64. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, Mahjoub H, Battle C, Tribouilloy C. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol.* 2008 Feb 1;101(3):353-8.
 65. Santiago-Vacas E, Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Gual-Capllonch F, de Antonio M, Domingo M, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction

- in heart failure: prognosis and 15-year prospective longitudinal trajectories in survivors. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jul;22(7):1214-1225.
66. Cotroneo E, Ashek A, Wang L, Wharton J, Dubois O, Bozorgi S, et al. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circ Res.* 2015 May 8;116(10):1680-90.
 67. Miñana G, Santas E, de la Espriella R, Núñez E, Lorenzo M, Núñez G, et al. Right ventricular function and iron deficiency in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020 Nov 12:zuua028. doi: 10.1093/ehjacc/zuua028. Epub ahead of print.
 68. Santas E, Miñana G, Cardells I, Palau P, Llàcer P, Fácila L, et al; Myocardial-IRON Investigators. Short-term changes in left and right systolic function following ferric carboxymaltose: a substudy of the Myocardial-IRON trial. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct 11;7(6):4222–30.
 69. Cho ME, Hansen JL, Sauer BC, Cheung AK, Agarwal A, Greene T. Heart Failure Hospitalization Risk associated with Iron Status in Veterans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Mar 29:CJN.15360920. doi: 10.2215/CJN.15360920. Epub ahead of print.
 70. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transitions of care between acute and chronic heart failure: Critical seps in the design of a multidisciplinary care model for the prevention of rehospitalization. *Rev Esp Cardiol.* 2016 Oct;69(10):951-961.
 71. Wienbergen H, Pfister O, Hochadel M, Fach A, Backhaus T, Bruder O, et al; RAID-HF (Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure) Study Group. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study. *Clin Res Cardiol.* 2019 Jan;108(1):93-100.
 72. Pezel T, Audureau E, Mansourati J, Baudry G, Ben Driss A, Durup F, et al. Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency in Heart Failure: OFICSel study by the French Heart Failure Working Group. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):1509-1521.
 73. Jacob J, Miró Ò, Ferre C, Borraz-Ordás C, Llopis-García G, Comabella R, et al. Iron deficiency and safety of ferric carboxymaltose in patients with acute heart failure. AHF-ID study. *Int J Clin Pract.* 2020 Oct;74(10):e13584.

74. Delgado JF, Oliva J, González-Franco Á, Cepeda JM, García-García JÁ, González-Domínguez A, et al. Budget impact of ferric carboxymaltose treatment in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Spain. *J Med Econ*. 2020 Dec;23(12):1418-1424.
75. Stöhr R, Sandstede L, Heine GH, Marx N, Brandenburg V. High-Dose Ferric Carboxymaltose in Patients With HFrEF Induces Significant Hypophosphatemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2270-2271.
76. Roberts MA, Huang L, Lee D, MacGinley R, Troster SM, Kent AB, et al. Effects of intravenous iron on fibroblast growth factor 23 (FGF23) in haemodialysis patients: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2016 Nov 16;17(1):177.
77. Brautaset Englund KV, Østby CM, Rolid K, Gude E, Andreassen AK, Gullestad L, et al. Intravenous iron supplement for iron deficiency in cardiac transplant recipients (IronIC): A randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2021 May;40(5):359-367.
78. Moz Y, Levi R, Lavi-Moshayoff V, Cox KB, Molkentin JD, Silver J, et al. Calcineurin Abeta is central to the expression of the renal type II Na/Pi co-transporter gene and to the regulation of renal phosphate transport. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):2972-80.
79. Karavidas A, Troganis E, Lazaros G, Balta D, Karavidas IN, Polyzogopoulou E, et al. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jan 9. doi: 10.1002/ejhf.2092. Epub ahead of print.
80. 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 Oct 9;168(4):3439-42.
81. Mentz RJ, Ambrosy AP, Ezekowitz JA, Lewis GD, Buthler J, Wong YW, et al. on behalf of the HEART-FID Trial Investigators. Randomized placebo-controlled trial of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: Rationale and design. *Circ Heart Fail*. 2021 May;14:e008100.

Apéndice

A continuación, se presenta el apéndice suplementario (online) del segundo artículo resultante del trabajo de investigación realizado como parte de la presente Tesis Doctoral.

SUPPLEMENTARY FIGURES

Figure S1. Cumulative incidence function curves for heart failure hospitalizations, according to intravenous iron treatment in patients with any ID.

HF = heart failure; iv = intravenous.

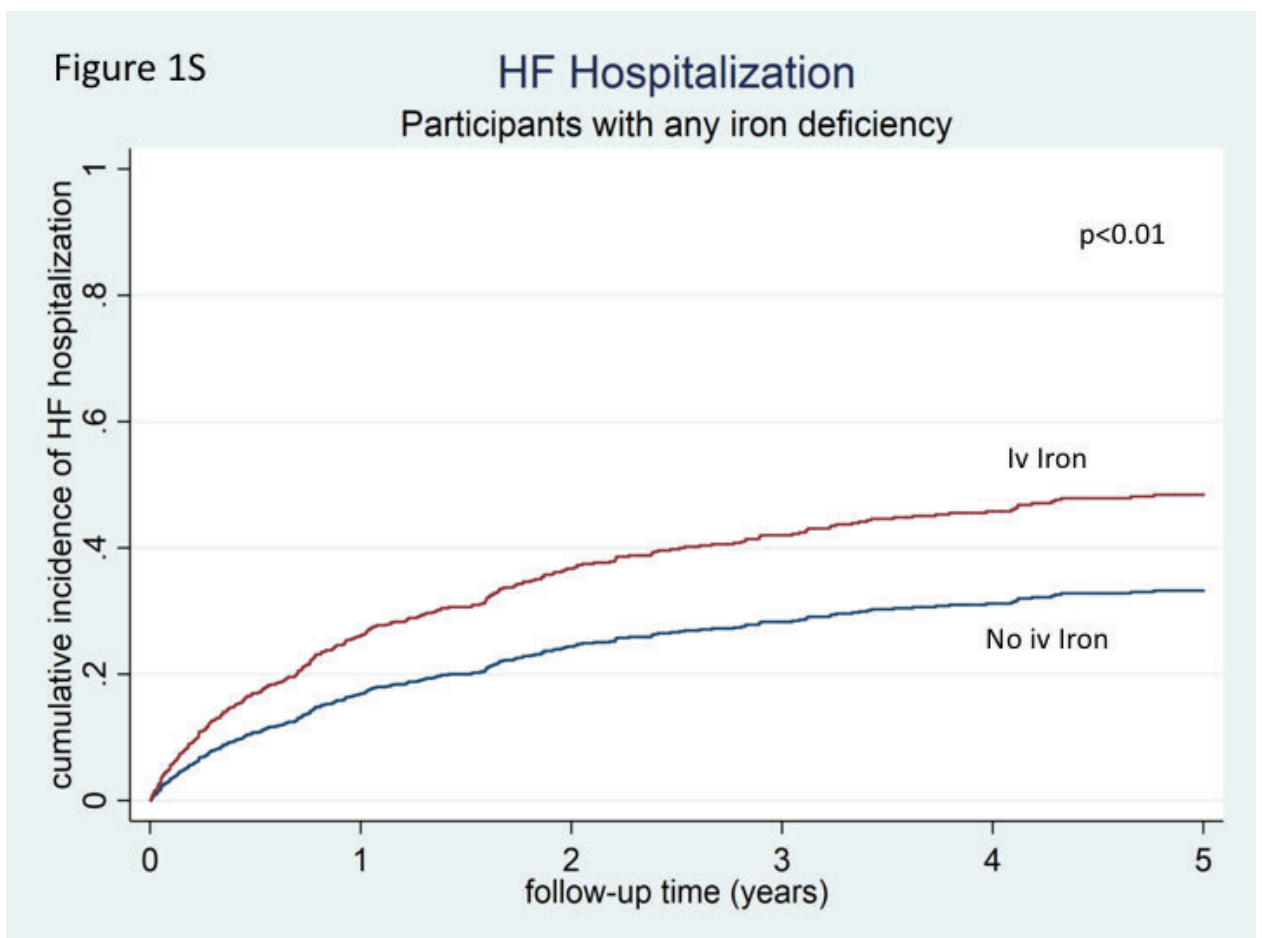
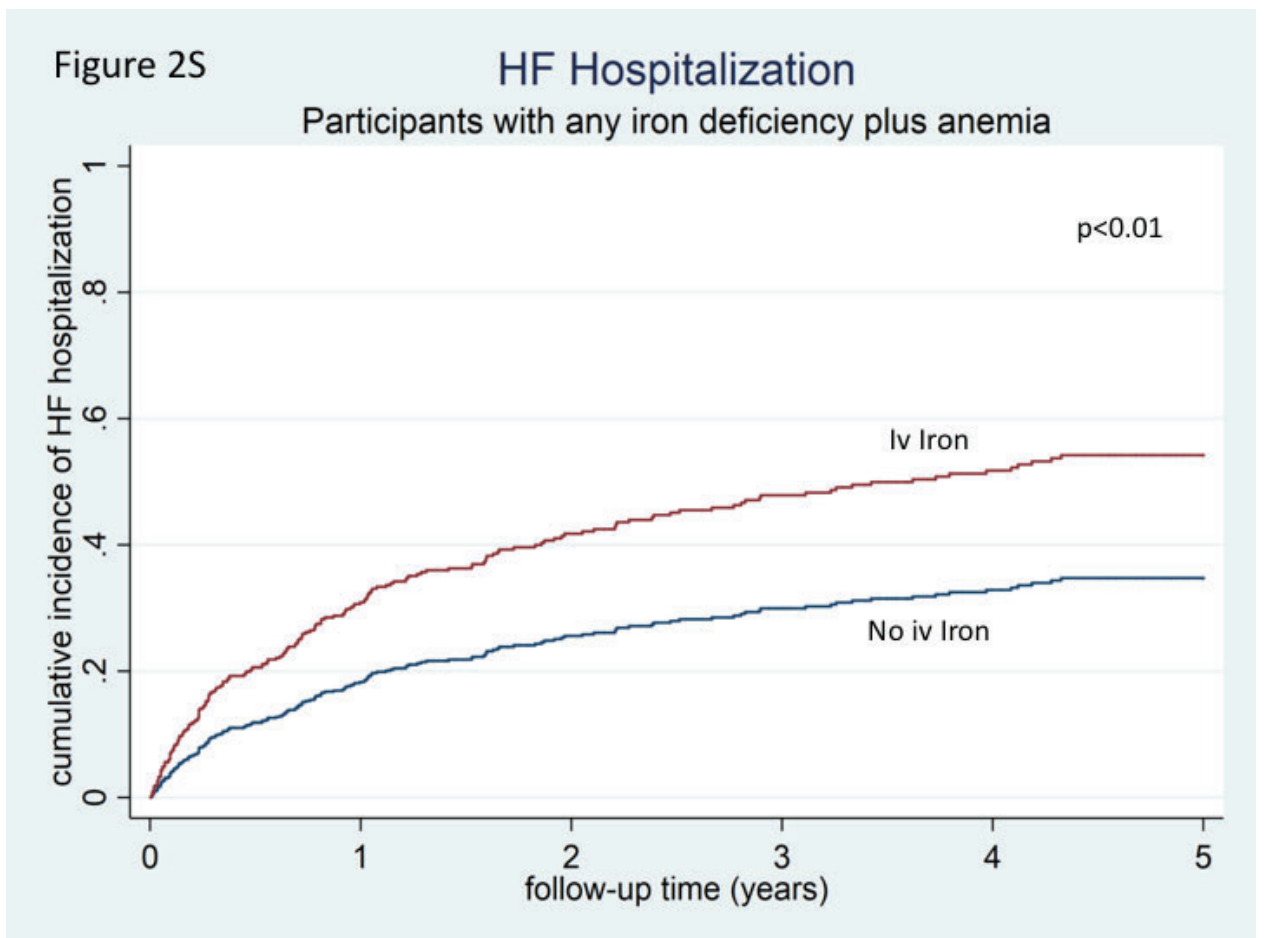


Figure S2. Cumulative incidence function curves for heart failure hospitalizations, according to intravenous iron treatment in patients with any ID and anemia.



HF = heart failure; iv = intravenous.