

Déficit de hierro en paciente con insuficiencia cardíaca, una comorbilidad infradiagnosticada a tenor de un caso clínico

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Médico de Atención Primaria del Centro de Salud Agost, Alicante

RESUMEN

El hierro es vital para múltiples procesos biológicos en el cuerpo humano. Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) tienen un alto riesgo de presentar déficit de hierro (DH). Las enfermedades crónicas cursan con frecuencia con DH, con o sin anemia. En la población con IC, el DH se asocia a peor pronóstico. El DH puede ser absoluto (bajas reservas de hierro) o funcional (funcionamiento inadecuado en los procesos metabólicos). La Sociedad Europea de Cardiología (SEC) recomienda la detección rutinaria de las reservas de hierro en pacientes con IC mediante la determinación de ferritina y la saturación de transferrina. Se aconseja el reemplazo de hierro en pacientes con déficit, independientemente de la presencia de anemia. El reemplazo de hierro mejora los síntomas de la IC, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en pacientes con DH. Por todo ello, el tratamiento de la deficiencia de hierro es un objetivo importante en el manejo de la IC. El hierro oral no es eficaz para replegar las reservas de hierro en pacientes con IC. El hierro intravenoso es una forma más efectiva de reponer las reservas de hierro en estos pacientes.

Palabras clave: anemia, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, déficit de hierro, carboximaltosa férrica.

Keywords: anemia, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, iron deficiency, ferric carboxymaltose.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se cita en consulta presencial a José Antonio, quien ha referido por teléfono un aumento de su clínica de disnea basal, así como mayor cansancio, sin que se haya producido un aumento de peso (se mantiene a 97 kg, IMC 32,72 kg/m²), en el proceso de control semanal de síntomas de IC, tal y como tenía indicado por su equipo médico/enfermero. Se revisan sus antecedentes, el estado físico, las constantes y otros parámetros previos de su historial médico electrónico y su tratamiento actual.

Se trata de un paciente de 81 años, con pluripatología pero independiente para las actividades de su vida diaria; entre sus diagnósticos destacan: fibrilación auricular (FA) (2021), enfermedad renal crónica (ERC) G3a-A1, hipertensión (HTA) (2014), glucemia basal alterada (2014) que posteriormente se tornó en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (2021), dislipemia (DLP) (2009), síndrome coronario agudo con elevación del

ST (SCACEST) (en 2015, que afectó a la cara anterior cardíaca; se le colocaron entonces dos *stents* farmacoactivos y se le realizó un ecocardiograma tras el tratamiento, con resultado de hipertrofia ventricular concéntrica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] del 61 %).

A pesar de las recomendaciones médicas, nuestro paciente ha llevado una vida sin privaciones y sin cumplir con regularidad las indicaciones recibidas, aunque abandonó el hábito tabáquico a raíz del infarto de miocardio (IAM). Desde cardiología se realizó un nuevo ecocardiograma de control reciente con FEVI de 38 % (severamente deprimida), etiquetada como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER).

Tras la visita actual, se le solicita estudio clínico: electrocardiograma, constantes, análisis sanguíneo y urinario.

Resultados:

- **Electrocardiograma:** FA a 74 latidos minuto, QRS a -30° , QT 437 ms, características electrocardiográficas que reflejan el IAM antiguo anteroinferior.
- **Tensión arterial:** 105/67 mmHg.
- **Análítica sanguínea:** glucosa 151 mg/dl, HbA1c 6,1%, colesterol total 121 mg/dl, colesterol de alta densidad (cHDL) 59 mg/dl, colesterol de baja densidad (cLDL) 47 mg/dl, tasa estimada de filtrado glomerular (FGe) 35,47 ml/min/1,73 m², TSH 3,59 mU/L, ácido fólico 3,8 ng/ml, cianocobalamina 349 pg/ml, pro-péptido natriurético 588 pg/ml, proteína C reactiva (PCR) 0,44 mg/dl, **hierro 39 ug/dl, ferritina 46 ug/L, índice de saturación de transferrina (IST) 11,9%, capacidad total de fijación de hierro 458 ug/dl, transferrina 426 mg/dl, sodio 142 mmol/l, potasio 3,9 mmol/l.**
- **Uroanálisis:** cociente albúmina creatinina (CAC) 23 mg/g.
- **Tratamiento actual:** edoxaban 30 mg/24 h, bisoprolol 5 mg/24 h, furosemida 80 mg/24 h, epleronona 25 mg/24 h, rosuvastatina/ezetimiba 10/10 mg/24 h, sacubitrilo/valsartán 49/51 mg/12 h, dapaglifozina 10 mg/24 h.

¿Podemos mejorar los síntomas de José Antonio, al haber detectado una nueva comorbilidad (el déficit de hierro [DH])?

PLANTEAMIENTO INICIAL

El tratamiento de la IC según las guías de práctica clínica ha mejorado su pronóstico, aunque su mortalidad es alta y los reingresos, frecuentes. Esto se debe, principalmente, a las comorbilidades asociadas a la IC que, en muchas ocasiones,

son de difícil control. Entre estas, la anemia y el DH ocupan un papel determinante.

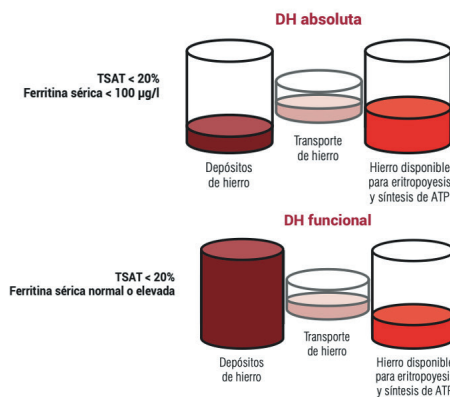
La anemia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un nivel de hemoglobina de <12 g/dl en mujeres y <13 g/dl en hombres, está presente en el 25-40% de pacientes con IC crónica y aumenta con la gravedad de la IC; es más común en mujeres y se observa tanto en pacientes con ICFeR como en aquellos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP); suele ser normocítica y se acompaña de un recuento de reticulocitos anormalmente bajo. La anemia en la IC se considera un predictor independiente de mortalidad, ya que este riesgo persiste después de controlar otros factores de confusión, incluida la disfunción renal y la gravedad de la insuficiencia cardíaca¹. Además, empeora los síntomas cardíacos y la clase funcional, e incrementa las hospitalizaciones, merma la capacidad de ejercicio y empeora la calidad de vida².

Ante cualquier hallazgo de anemia, está indicado procurar un diagnóstico etiológico para encontrar la causa (p. ej., pérdida oculta de sangre en heces u orina, déficit de hierro, déficit de B12/folato, discrasias sanguíneas), aunque en muchos pacientes no se encuentra ninguna causa específica.

Sin tener en cuenta la presencia de anemia, el DH es un predictor independiente de hospitalizaciones recurrentes y mortalidad, reduce la capacidad de ejercicio³, y empeora la calidad de vida en pacientes con IC.

El hierro en el cuerpo humano contribuye a la función correcta del sistema musculoesquelético, de la glándula tiroidea, del sistema nervioso central y del sistema inmunológico, además de la transferencia de oxígeno. El organismo siempre da prioridad

Figura 1. Déficit de hierro absoluto y funcional.



Estudios analíticos que ayudan al diagnóstico diferencial entre un déficit de hierro absoluto y funcional		
Parámetros	Déficit de hierro absoluto	Déficit de hierro funcional
Hierro sérico	Disminuido	Disminuido
Ferritina	Disminuida	Normal o aumentada
Transferrina	Aumentada	Normal o disminuida
IST	Disminuido	Normal o disminuido
TIBC	Aumentado	Disminuido
sTfR	Aumentado	Normal o disminuido
Hepcidina	Disminuida	Normal o aumentada
Depósitos medulares de hierro	Disminuidos	Aumentados

DH: deficiencia de hierro; TSAT=IST: índice de saturación de la transferrina; sTfR: receptor soluble de transferrina; TIBC: capacidad total de fijación del hierro.

Fuente: Manito N.⁴

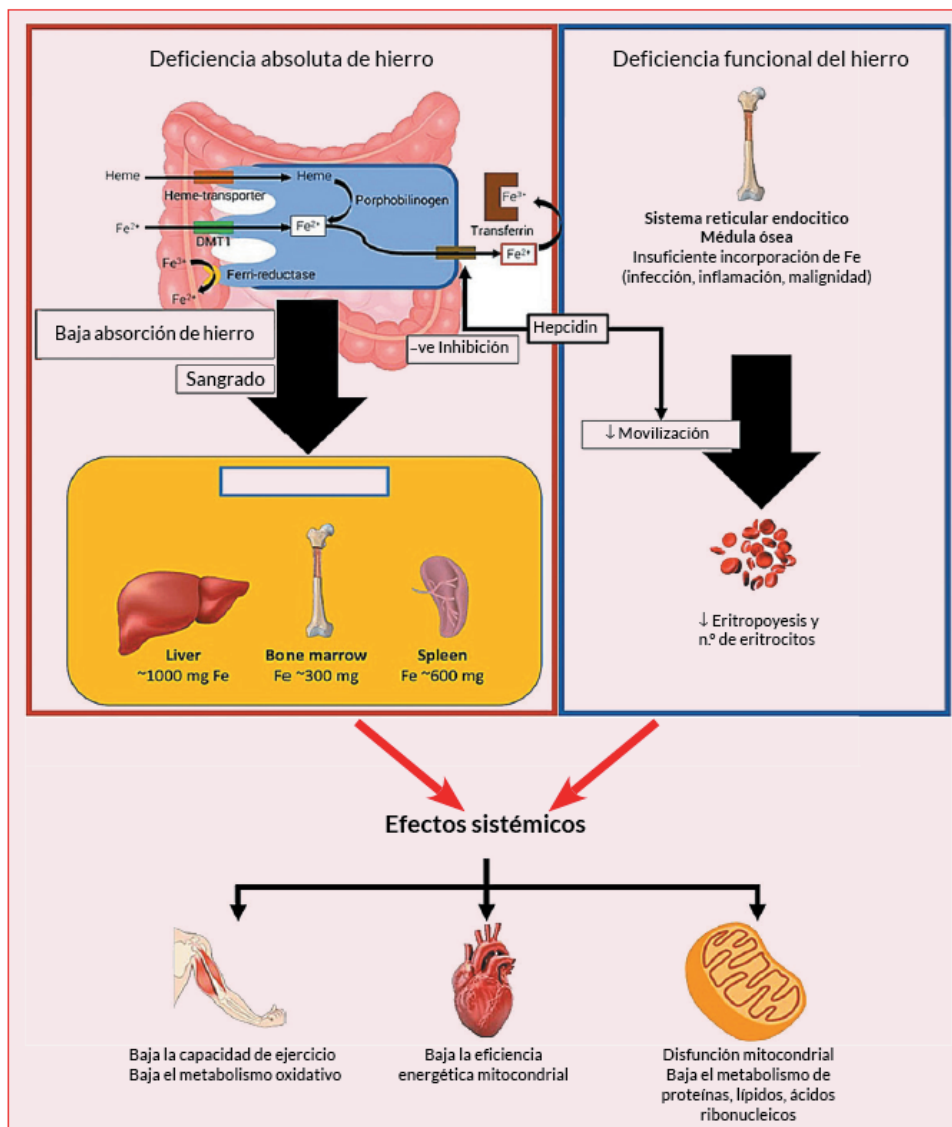
Déficit de hierro en paciente con Insuficiencia cardíaca, una comorbilidad infradiagnosticada a tenor de un caso clínico

a la utilización del hierro para los procesos metabólicos, y la eritropoyesis tiene una ventaja relativa sobre otros procesos en términos de función. El hierro también funciona como co-factor para enzimas o como un componente de proteínas con funciones celulares específicas.

El DH es una condición clínica que se produce cuando no se cumplen los requisitos de hierro del cuerpo. Se distinguen dos tipos de DH, con fines clínicos y didácticos: el déficit absoluto y el déficit funcional (Figura 1).

Las reservas de hierro agotadas son el sello distintivo del déficit absoluto, a pesar de que la eritropoyesis, los mecanismos regulatorios y el transporte de hierro no se ven afectados. Por el contrario, el déficit funcional denota un desajuste entre la oferta de tejidos y la demanda de hierro, principalmente como resultado de una mala distribución y uso del hierro; este desequilibrio causa disfunción mitocondrial y aumenta la carga oxidativa en las células miocárdicas, lo que lleva a un deterioro de la energía y función miocárdica⁵ (Figura 2).

Figura 2. Tipos de deficiencia de hierro y sus efectos en el organismo.



Fe ++: hierro en estado ferroso. **Explicación de la figura:** principios fisiológicos básicos implicados en la absorción, transporte y almacenamiento del hierro, así como las cascadas fisiopatológicas responsables de la deficiencia absoluta y funcional de hierro, que incluyen: deficiencias nutricionales, pérdida de sangre a través del sistema gastrointestinal, reducción en la absorción de hierro, inflamación y enfermedad renal crónica. La IC es una enfermedad proinflamatoria asociada frecuentemente con la aparición de DH. El DH altera la función mitocondrial, reduciendo la generación de energía celular en el musculoesquelético y los cardiomiocitos. **Leyenda.**

Fuente: traducido de Loncar G et al.⁶

DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

En la IC crónica, el DH absoluto se define como un valor de ferritina <100 g/l (la deficiencia más frecuente), mientras que el DH funcional se define como un nivel de ferritina entre 100 y 300 g/l y un IST < 20%, patrón muy típico en pacientes con IC⁷.

Es posible que otros marcadores plasmáticos indirectos sean más exactos para definir el DH en IC, concretamente, el receptor de transferrina soluble en suero (sTfR), que está correlacionado con el DH miocárdico y este parámetro tiene valor pronóstico en la IC crónica⁸. En los pacientes con IC congestiva (ICC), el DH —pero no así la anemia— se asoció con un deterioro de la capacidad de ejercicio submáxima y una limitación funcional sintomática (Figura 3).

Por otra parte, un valor del sTfR ≥ 1,59 ng/ml y/o una cifra de hepcidina < 14,5 ng/ml podrían ser más apropiados para

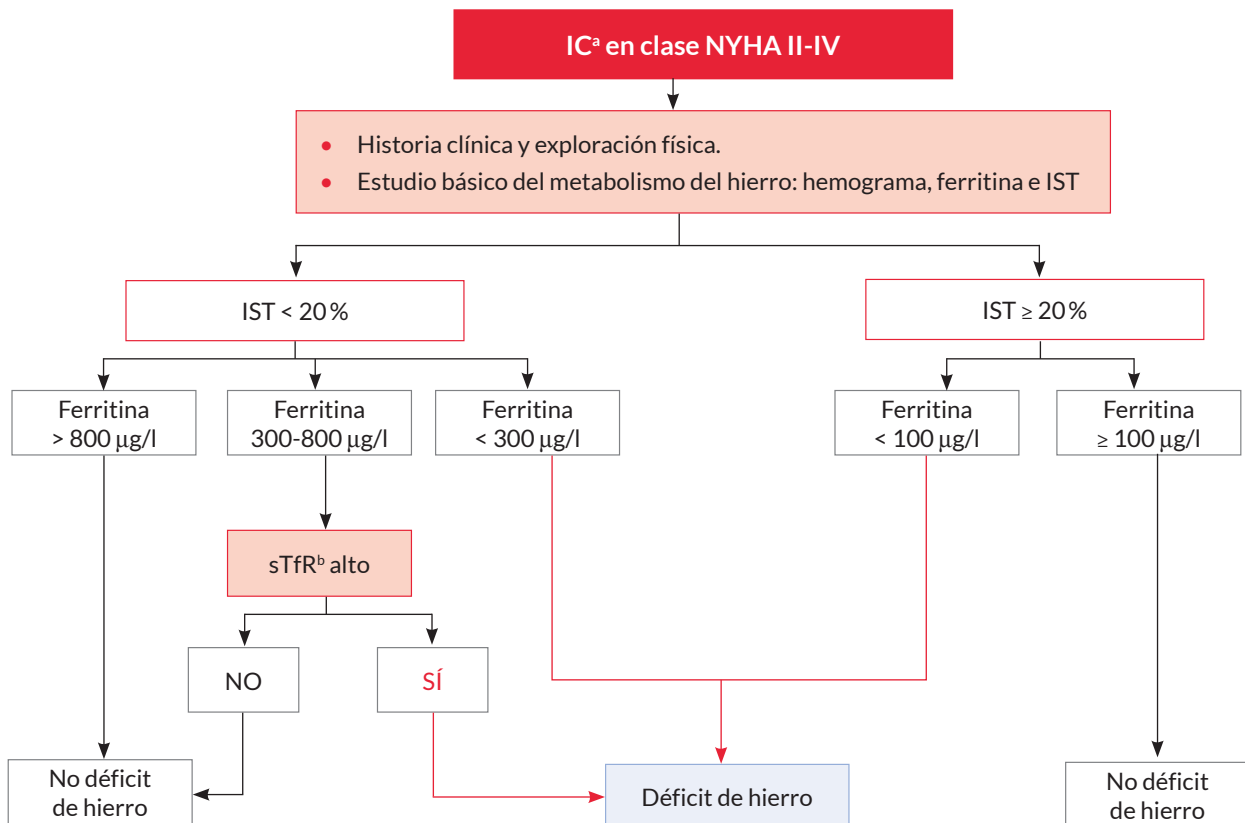
poner de manifiesto la presencia de un DH significativo en contextos agudos.

Desde la década de 1970, el cálculo de las necesidades de hierro para un paciente con DH crónico se ha realizado mediante la fórmula de Ganzoni: déficit de hierro acumulativo (mg) = peso corporal (kg) × (Hb objetivo – Hb real) (g/dl) × 2,4 + 500 (mg), asumiendo que la concentración ideal de hemoglobina asciende a 15,0 g/dl (o 13,0 g/dl si el peso corporal < 35 kg) y el valor de 500 mg corresponde al hierro adicional para reponer las reservas de hierro⁹.

PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

Alrededor de un tercio de la población general sufre DH, una de las deficiencias nutricionales más frecuentes en el mundo¹⁰. Independientemente del sexo, la raza o la función de eyección

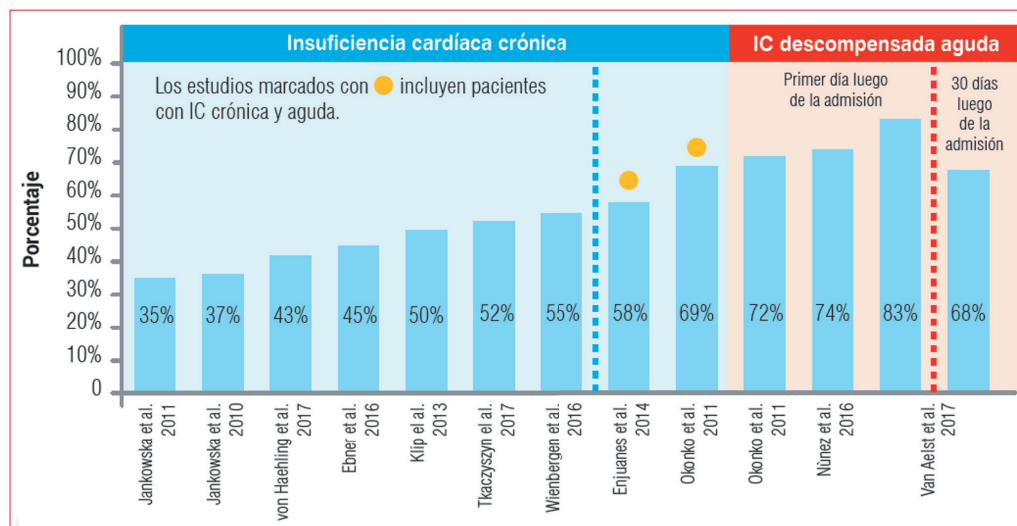
Figura 3. Algoritmo diagnóstico del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca.



^acomienzo: seguimiento o descompensación; ^ben insuficiencia cardíaca aguda con diagnóstico dudoso tras determinación de ferritina e IST podría ser útil la determinación de hepcidina y sTfR; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; IST: índice de saturación de transferrina.

Fuente: Manito N.⁴

Figura 4. Prevalencia de DH y de IC.



Fuente: Rocha BML.¹¹

del ventrículo izquierdo, el DH es una causa principal de anemia en pacientes con IC estable; varias series muestran que un tercio de los pacientes con IC estable presenta DH, aunque los estudios más recientes, debido a la mejor precisión diagnóstica, señalan que hasta el 55% de los pacientes con IC tienen DH, que puede aumentar hasta el 80% en individuos descompensados (Figura 4).

La identificación puede estar presente con o sin anemia. Los pacientes que no tienen anemia o índices hematológicos anormales pueden tener anomalías de bajo almacenamiento de hierro; además, la prevalencia, tanto de la anemia como del DH, aumentan con los grados más altos de la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA)¹².

El DH en la IC crónica se observa con más frecuencia en las mujeres, en los pacientes con una IC avanzada (detectada por unos niveles más altos de péptidos natriuréticos y/o la clase funcional de la NYHA), niveles elevados de PCR o la presencia de anemia.

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE HIERRO

En pacientes con IC y anemia, el tratamiento con eritropoyetina recombinante y análogos estimuladores de la eritropoyesis

no está indicado, pues no mejora la morbilidad y la mortalidad¹³. Actualmente, las principales terapias en el tratamiento del DH con las que contamos son las siguientes:

Terapia con hierro por vía oral

La terapia con hierro por vía oral presenta muchos inconvenientes y efectos secundarios: absorción deficiente, generalmente requiere el estómago vacío y tiempo hasta la reposición de depósitos de hierro (de dos a seis meses). Casi el 50% de los pacientes que toman hierro oral también presentan efectos secundarios gastrointestinales (dolor abdominal, flatulencia, náuseas, diarrea o estreñimiento y coloración negra de las heces)¹⁴.

Lewis *et al.*, en el ensayo IRONOUT HF¹⁵, concluyen que en pacientes con ICFe y DH, el hierro oral en dosis altas no mejoró la capacidad de ejercicio durante 16 semanas; por tanto, el hierro oral fue ineficaz en optimizar el consumo máximo de oxígeno, ni tampoco mejoró los objetivos secundarios: no aumentó los metros andados en la prueba de caminar seis minutos ni logró disminuir la carga del péptido natriurético cerebral prohormonal N-terminal (NT-proBNP), aunque sí se objetivó un aumento mínimo en los valores de la ferritina y el IST. Sin embargo, estos resultados no avalan el uso de suplementos de hierro por vía oral en pacientes con ICFe.

Terapia con hierro por vía intravenosa

El interés por la comorbilidad del DH en la IC aumentó tras la publicación de varios ensayos clínicos que demostraron que la administración de hierro intravenoso (iv) en estos pacientes mejora su capacidad funcional, e incluso reduce los ingresos por descompensación de su IC. El reemplazo de hierro iv también mejora la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales, la ventilación y los trastornos respiratorios relacionados con el sueño en pacientes con IC y anemia ferropénica¹⁶. Esto se debe a varios factores, incluida la rápida reposición de las reservas de hierro y su excelente perfil de seguridad¹⁷.

El ensayo FERRIC-HF demostró que el hierro sacarosa iv redujo eficazmente los síntomas de insuficiencia cardíaca en pacientes con deficiencia de hierro¹⁸.

Da-Silva *et al.* compararon hierro sacarosa iv con sulfato ferroso oral y placebo en el ensayo IRON-HF. El estudio demostró que el hierro sacarosa intravenoso mejoró efectivamente la capacidad aeróbica máxima en pacientes con IC con DH. Tal resultado no se logró con el hierro oral o el placebo¹⁹.

La administración iv de carboximaltosa férrica (CMF) también mejoró los síntomas de la IC, la distancia recorrida en seis minutos y la calidad de vida en la IC en pacientes con DH, independientemente de la presencia de anemia. El AFFIRM-HF²⁰, el CONFIRM-HF²¹, y los ensayos FAIR-HF²² han reflejado estos beneficios.

El hierro iv también redujo la tasa de reingresos, siendo muy coste efectivo²³.

La CMF por vía intravenosa ha sido recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la ferropenia en pacientes con IC para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida y reducir las rehospitalizaciones por IC.²⁴

Como explicamos anteriormente, los estudios en pacientes con ICFEr han demostrado un beneficio al recibir carboximaltosa férrica por vía iv, y las pautas actuales respaldan su consideración en pacientes sintomáticos con DH e ICFEr, dejando la terapia con hierro oral como ineficaz para reponer las reservas de hierro y mejorar el estado clínico.

Pero ¿qué conocemos del papel de la corrección del DH en pacientes con ICFEp? En estudios en vida real, con pacientes con FEVI > 45 %, en hospitales españoles, 1.684 pacientes, 65 % varones, 38 % diabéticos, mediana de edad 72 años, 37 % en clase funcional III-IV, después del análisis multivariante,

esta corrección no predijo descenso de mortalidad ni hospitalizaciones tras ajustar por comorbilidades, clase funcional y tratamiento neurohormonal²⁵.

Sin embargo, en otro estudio retrospectivo de un solo centro, se evaluó la respuesta de 565 pacientes ambulatorios consecutivos diagnosticados de IC al tratamiento intravenoso de CMF para el DH. Durante un período de cinco años, se analizaron parámetros clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos antes y después de la administración de CMF, con el objetivo de evaluar la respuesta de los pacientes a la administración de hierro iv según el tipo de IC (ICFEp e ICFEr).

Los resultados mostraron que los niveles generales de ferritina, IST y hemoglobina aumentaron significativamente en pacientes con ICFEr e ICFEp después de la administración de CMF. En comparación con los valores basales, se observaron aumentos de hasta 5 veces, 1,6 veces y 1,1 veces respectivamente ($p < 0,0001$). Además, se observó un mayor incremento de ferritina e IST en pacientes con ICFEp.

Estos hallazgos indican que la administración de CMF por vía intravenosa puede tener un impacto positivo en los niveles de ferritina, IST y hemoglobina en pacientes con ICFEr e ICFEp, lo que sugiere una potencial mejora en la respuesta al tratamiento del DH.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la serie global mejoró 8 puntos porcentuales en ambos tipos de IC (del 40 al 48 %, $p < 0,0001$). El porcentaje de pacientes con normalización de la función ventricular derecha aumentó 6,9 puntos (del 74,1 al 81 %) en los pacientes con ICFEp y 6,4 puntos (del 53 al 59,4 %) en el subgrupo ICFEr ($p < 0,0001$). El estado funcional de la NYHA mejoró ligeramente [desde una mediana de 2,4 (rango intercuartílico, IQR: 2-2,7) a 1,9 (IQR: 1,5-2,5; $P < 0,0001$)] después de la administración de CMF en ambos tipos de IC. No se observaron cambios en los niveles plasmáticos de enzimas hepáticas, creatinina o péptido natriurético ($p > 0,05$). De este estudio se concluye que la administración de hierro intravenoso parece mejorar la fracción de eyección y el estado funcional cardíaco en pacientes ambulatorios con DH e ICFEp e ICFEr²⁶.

Una vez evaluada la asociación del DH con una peor capacidad de ejercicio y una peor calidad de vida en pacientes con ICFEp²⁷ podría ser interesante realizar un ensayo clínico aleatorizado que probara la eficacia de los tratamientos de hierro iv.

Sin embargo, todavía no hay suficiente evidencia con respecto a la ICFEp: actualmente hay dos ensayos clínicos aleatorizados en curso, el FAIR-HFpEF y el PREFER-HF, cuyos resultados se esperan con impaciencia y se presentarán en los próximos años.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Nuestro paciente cumplía criterios de DH absoluto, en contexto de ICFEr muy bien tratada en base a las guías de práctica clínica y con controles excelentes de sus FRCV; se le indicó tratamiento del DH con 1.000 mg de CMF en hospital (cantidad máxima a administrar en una dosis); se le recitó para valoración de una segunda dosis de 500 mg a las 3 semanas, que se desestimó tras análisis de sangre al haber obtenido los siguientes valores analíticos: hierro 153,8 ug/ml, ferritina 834 ug/l, transferrina 346 mg/dl, índice de saturación de transferrina 39,56 %.

Se consideró la valoración del metabolismo férrico en sus próximos análisis, semestrales, aprovechando que el paciente los realiza por sus otras comorbilidades; además, José Antonio mejoró en su capacidad funcional en relación con su disnea y permanece en su domicilio sin ingresos.

Ideas para llevar a casa⁴

- La deficiencia de hierro, independientemente del nivel de hemoglobina, es una indicación para la suplementación en pacientes sintomáticos con ICFEr.

- Se ha demostrado que la carboximaltosa intravenosa es segura y eficaz para la reposición del hierro en estos pacientes.
- Los suplementos orales de hierro no son efectivos en pacientes con deficiencia de hierro con problemas de insuficiencia cardíaca.
- Se han puesto en marcha ensayos de morbilidad y mortalidad para verificar si la reposición de hierro mejora los resultados en pacientes con IC.
- Investigaciones recientes han contribuido a la separación definitiva entre el concepto de anemia y el de DH en la IC.
- El DH va más allá de una mera comorbilidad, consolidándose su rol en la fisiopatología, pronóstico y tratamiento de la IC.
- La clave del papel central del hierro está en su participación en procesos de generación de energía en la cadena respiratoria mitocondrial.
- La homeostasis del hierro está finamente regulada por la hepcidina, que podría tener un comportamiento específico en la IC.
- Estamos asistiendo a un cambio de paradigma clínico en la IC: del tratamiento de la anemia a la corrección del DH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
2. Adams KF, Piña IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA, et al. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2009;158:965-71.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jan;24(1):4-131.
4. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, et al. Consensus Document of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Internal Medicine on the diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2017 Jan-Feb;217(1):35-45.
5. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct;92(10):1068-1078.
6. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021 Aug;8(4):2368-2379.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHAGuideline 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.
8. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, González G, Meroño O, et al. Iron Status in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms, Functional Class and Submaximal Exercise Capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Mar;69(3):247-55.

9. Ganzoni AM. Eisen-Dextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1970 Feb 14;100(7):301-3.
10. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999 Dec 23;341(26):1986-95.
11. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Feb 20;71(7):782-793.
12. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):575-582.e3
13. 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.
14. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD: Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail.* 2019;7:36-46.
15. 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.
16. Caravita S, Faini A, Vignati C, et al: Intravenous iron therapy improves the hypercapnic ventilatory response and sleep disordered breathing in chronic heart failure [In press]. *Eur J Heart Fail.* 2022.
17. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021, 8:2368-79.
18. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, 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;51:103-12.
19. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al.: IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013;168:3439-42.
20. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020, 396:1895-904.
21. 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.* 2015, 36:657-68.
22. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009, 361:2436-48.
23. Bourguignon S, Faller M, Champs FO, Moutier H, Levesque K, Caranhac G, et al. Budget impact of intravenous ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in France. *ESC Heart Fail.* 2019 Jun;6(3):559-569.
24. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J.* 2013 Jan;34(1):30-8.
25. 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.
26. López-Vilella R, Lozano-Edo S, Arenas Martín P, Jover-Pastor P, Ezzitouny M, Sorolla Romero J, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022 Feb;9(1):133-145.
27. Alcaide-Aldeano A, Garay A, Alcobarro 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.