



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA (👤)

Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Medicina.

Programa de Doctorado 3139 Medicina

Cambios en el contenido miocárdico de hierro tras la administración de hierro intravenoso (Myocardial-IRON)

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Ingrid Cardells Beltrán

Dirigida por:

Dr. Julio Núñez Villota

Dra. Gema Miñana Escrivá

Valencia, enero de 2021



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA [è 人]
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Medicina.

Programa de Doctorado 3139 Medicina

**Cambios en el contenido miocárdico de hierro tras la
administración de hierro intravenoso
(Myocardial-IRON)**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Ingrid Cardells Beltrán

Dirigida por:

Dr. Julio Núñez Villota

Dra. Gema Miñana Escrivá

Valencia, enero de 2021

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Julio Núñez Villota N.I.F. 21702071F, Departamento/Instituto: Cardiología Centro: Hospital Clínico Universitario Valencia

2.- Apellidos y nombre: Gema Miñana Escrivá N.I.F. 20007045N, Departamento/Instituto Cardiología Centro: Hospital Clínico Universitario Valencia

Directores de la tesis doctoral: "Cambios en el contenido miocárdico de hierro tras la administración de hierro intravenoso (Myocardial-IRON)."

de D/Dña. Ingrid Cardells,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 10 de Noviembre 2020

Fdo.: Julio Núñez Villota

Fdo.: Gema Miñana Escrivá


Director


Directora

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Agradecimientos

A mis padres por apoyarme en toda mi trayectoria, así como al resto de mi familia, que han hecho que todo este trabajo sea más fácil.

A mis directores de tesis, a Julio Núñez, por confiar en mí para este proyecto, enseñarme y transmitirme el interés por el mundo de la insuficiencia cardiaca; y a Gema Miñana, por ayudarme siempre que lo he necesitado en este trabajo y en la elaboración de la tesis.

A los compañeros de Cardiología, tanto del Hospital Clínico Universitario de Valencia como del resto de hospitales que han participado en el estudio, por hacer posible este proyecto.

A mis amigos, por estar a mi lado.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	13
LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	17
TABLAS.....	17
FIGURAS.....	17
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	23
1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	25
1.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	27
1.4. DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	29
1.5. PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	31
1.6. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	33
<i>1.6.1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida</i>	<i>33</i>
<i>1.6.2. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada</i>	<i>35</i>
1.7. METABOLISMO DEL HIERRO	36
1.8. PARÁMETROS BIOLÓGICOS.....	41
<i>1.8.1. Ferritina</i>	<i>41</i>
<i>1.8.2. Transferrina</i>	<i>41</i>
<i>1.8.3. Receptor de la transferrina</i>	<i>42</i>
<i>1.8.4. Hierro sérico</i>	<i>42</i>
<i>1.8.5. Hepcidina</i>	<i>43</i>
<i>1.8.6. Hemograma</i>	<i>43</i>
1.9. TIPOS DE DÉFICIT DE HIERRO.....	44
1.10. DIAGNÓSTICO DE DÉFICIT DE HIERRO.....	45
1.11. FUNCIONES DEL HIERRO EN EL ORGANISMO.....	47
1.12. CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DEL DÉFICIT DE HIERRO.....	48
1.13. CLÍNICA Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON DÉFICIT DE HIERRO	51
<i>1.13.1. Déficit de hierro y capacidad funcional</i>	<i>51</i>
<i>1.13.2. Déficit de hierro y calidad de vida</i>	<i>52</i>
<i>1.13.3. Déficit de hierro y pronóstico</i>	<i>53</i>
1.14. TRATAMIENTO CON HIERRO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA	55
<i>1.14.1. Efectos del tratamiento con hierro oral en el déficit de hierro e insuficiencia cardiaca</i>	<i>55</i>
<i>1.14.2. Tipos de hierro intravenoso</i>	<i>56</i>

1.14.3. Estudios con hierro intravenoso	57
1.14.4. Recomendaciones del tratamiento con hierro intravenoso en la insuficiencia cardiaca.....	60
1.14.5. Dosis recomendadas y manejo de la ferropenia en la insuficiencia cardiaca	61
1.15. EVALUACIÓN DEL CONTENIDO MIOCÁRDICO DE HIERRO POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA	63
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	69
3. OBJETIVOS	73
3.1. OBJETIVO PRIMARIO	73
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	73
3.3. OBJETIVOS DE SEGURIDAD.....	73
4. MATERIAL Y MÉTODOS	77
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	77
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	79
4.2.1. Criterios de inclusión.....	79
4.2.2. Criterios de exclusión	79
4.3. ALEATORIZACIÓN.....	82
4.4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	83
4.4.1. Resonancia magnética cardiaca.....	83
4.4.2. Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M).....	84
4.4.3. Cuestionario de calidad de vida de Kansas City (KCCQ).....	84
4.4.4. Biomarcadores.....	85
4.4.5. Visitas clínicas.....	86
4.5. INTERVENCIONES DEL ESTUDIO	90
4.5.1. Carboximaltosa férrica intravenosa (FCM).....	90
4.5.2. Placebo	90
4.5.3. Fármacos concomitantes	90
4.6. DATOS CLÍNICOS RECOGIDOS	91
4.7. FUENTES DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN	93
4.8. SEGUIMIENTO	94
4.9. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	95
4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	97
5. RESULTADOS	101
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	101
5.2. OBJETIVO PRIMARIO	107

5.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	108
5.3.1. <i>Correlacionar los cambios en el contenido miocárdico de hierro con la evolución de marcadores subrogados de gravedad de la enfermedad</i>	108
5.3.2. <i>Evaluar los cambios en el contenido miocárdico de hierro estratificados en subgrupos preespecificados</i>	114
5.3.3. <i>Correlacionar el contenido miocárdico de hierro y sus cambios con marcadores sanguíneos relacionados con la biología/deficiencia de hierro (IST, ferritina)</i>	116
6. DISCUSIÓN.....	119
6.1. INSUFICIENCIA CARDIACA Y DÉFICIT DE HIERRO.....	119
6.2. SUPLEMENTOS DE HIERRO Y EFECTOS A NIVEL MIOCÁRDICO EN INSUFICIENCIA CARDIACA.....	121
6.3. CUANTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS MIOCÁRDICOS DE HIERRO POR RMC	123
6.4. LIMITACIONES.....	126
7. CONCLUSIONES.....	129
8. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	133
9. BIBLIOGRAFÍA.....	143
10. ANEXOS	155
10.1. ANEXO 1: ARTÍCULO PUBLICADO DEL DISEÑO DEL ESTUDIO MYOCARDIAL-IRON	157
10.2. ANEXO 2: ARTÍCULO PUBLICADO DEL ESTUDIO MYOCARDIAL-IRON	164
10.3. ANEXO 3: ARTÍCULO PUBLICADO DEL ANÁLISIS POST-HOC DEL ESTUDIO MYOCARDIAL-IRON.....	183

ABREVIATURAS

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides

ATP: adenosín trifosfato

BB: betabloqueantes

CA 125: antígeno carbohidrato 125

CICr: aclaramiento de creatinina

CRD: cuaderno de recogida de datos

CV: cardiovascular

DAI: desfibrilador automático implantable

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

DMT1: transportador metal divalente

DH: déficit de hierro

DTDVII: diámetro ventricular izquierdo telediastólico indexado

DTSVII: diámetro ventricular izquierdo telesistólico indexado

EQ-5D: cuestionario europeo de calidad de vida-5 dimensiones

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

FCM: hierro carboximaltosa

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

FeS: hierro-sulfuro

FPN1: ferroportina 1

Hb: hemoglobina

HR: hazard ratio

IC: insuficiencia cardiaca, intervalo de confianza

IC-FEM: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango intermedio

IC-FEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina

IRE/IRP: *iron-responsive element, iron regulatory proteins*

ISGLT2: inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2

IST: índice de saturación de la transferrina

iv: intravenoso

KCCQ: cuestionario de calidad de vida de Kansas City

LMRM: modelo de regresión lineal mixta

LSM: mínimos cuadrados

MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

NO: óxido nítrico

NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral

NYHA: *New York Heart Association*

OR: odds ratio

PGA: escala de evaluación global del paciente

RIC: rango intercuartílico

RMC: resonancia magnética cardiaca

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

sTFR: receptor soluble de la transferrina

TIBC: capacidad total del suero para fijar hierro

TfR1: receptor de la transferrina

TM6M: test de la marcha de los 6 minutos

VE-VCO2: relación entre volumen o ventilación por minuto (VE) y volumen de CO₂ (VCO₂)

VO₂ pico: consumo pico de oxígeno

VTDVII: volumen ventricular izquierdo telediastólico indexado

VTSVII: volumen ventricular izquierdo telesistólico indexado

WHO: *World Heart Organization*

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Tipos de déficit de hierro.

Tabla 2. Dosis de hierro carboximaltosa en la insuficiencia cardiaca con déficit de hierro.

Tabla 3. Relación entre potencia estadística, tamaño muestral y error tipo alfa.

Tabla 4. Características basales.

Tabla 5. Características de los pacientes por visita.

Tabla 6. Efectos de la intervención en subrogados de gravedad y marcadores sistémicos del hierro.

Tabla 7. Características basales por brazo de tratamiento de acuerdo con diferentes puntos de corte de fracción de eyección ventricular izquierda y derecha basales.

FIGURAS

Figura 1. Patogenia de la insuficiencia cardiaca.

Figura 2. Homeostasis del hierro.

Figura 3. Procesamiento celular del hierro.

Figura 4. Imágenes de microscopio electrónico que muestran los cambios mitocondriales en miocardiocitos de ratas alimentadas con dieta control o con dieta deficiente en hierro.

Figura 5. Consumo pico de oxígeno (VO₂) (media ± error estándar) en pacientes con IC-FER estables con DH vs. sin DH.

Figura 6. Resultados del PGA en la semana 24, estudio FAIR-HF.

Figura 7. Resultados de la NYHA en la semana 24, estudio FAIR-HF.

Figura 8. Cambios temporales en la secuencia de RMC T2* tras FCM intravenoso.

Figura 9. Correlación entre cambios en T2* y cambios en FEVI ajustado por anemia basal (a). Correlación entre cambios en T2* y cambios en FEVI ajustado por diferencia absoluta de hemoglobina (b).

Figura 10. Esquema del diseño del estudio.

Figura 11. Curva de potencia estadística.

Figura 12. Diagrama de flujo.

Figura 13. T2* y T1 mapping tras la administración de FCM. (a) Comparación a los 7 días de LSM (intervalo de confianza 95%) entre FCM y placebo. (b) Comparación a los 30 días de LSM (intervalo de confianza 95%) entre FCM y placebo.

Figura 14. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en FEVI.

Figura 15. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en TM6M.

Figura 16. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en clase funcional de la NYHA.

Figura 17. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en KCCQ.

Figura 18. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en el NT-proBNP.

Figura 19. Cambios en T2* en los tres subgrupos preespecificados.

Figura 20. Cambios en T1 mapping en los tres subgrupos preespecificados.

Figura 21. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en los parámetros de hierro sistémico.

Figura 22. Resumen de los efectos del tratamiento con hierro carboximaltosa a corto plazo.

Figura 23. Cambios en la FEVI por RMC a los 7 y 30 días tras tratamiento con FCM.

Figura 24. Cambios en la FEVD por RMC a los 7 y 30 días tras tratamiento con FCM.

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y clasificación de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por unos síntomas (disnea, hinchazón de tobillos) y signos típicos (crepitantes, ingurgitación yugular, edemas) secundarios a una anomalía estructural o funcional del corazón que condiciona un gasto cardiaco insuficiente o presiones intracardiacas elevadas. Es importante detectar la causa de la IC (miocardiopatía, valvulopatía, enfermedades del pericardio, endocardio, alteraciones del ritmo y de la conducción) para administrar el tratamiento específico (1, 2).

La IC se ha clasificado recientemente en tres grupos según la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI): IC con fracción de eyección reducida (IC-FER), cuando la FEVI es menor del 40%; IC con fracción de eyección en rango intermedio (IC-FEM), cuando la FEVI está entre 40-49%; e IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP), cuando la FEVI $\geq 50\%$ (1). Cada grupo representa un fenotipo con unas características demográficas, clínicas, etiológicas y de mortalidad específicas. Los pacientes con IC-FEM presentan un fenotipo similar a la IC-FER con un pronóstico intermedio. En la actualidad, únicamente se dispone de fármacos con beneficios a nivel pronóstico tanto en morbilidad como en mortalidad en los pacientes con IC-FER (1, 3, 4).

La clasificación de la *New York Heart Association (NYHA)* se utiliza para describir la gravedad de la disnea: clase I, ausencia de limitación física; clase II, ligera limitación de la actividad física; clase III, marcada limitación de la actividad física; clase IV, síntomas con cualquier actividad o en reposo. Esta clasificación es un predictor de

mortalidad y se puede utilizar tanto en el momento del diagnóstico como para guiar la respuesta al tratamiento (2).

1.2. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

En la IC-FER un episodio índice daña el miocardio ocasionando una disminución de la función de bomba del corazón. Secundariamente, se activa el sistema neurohormonal, como una respuesta compensadora, pero su activación mantenida provoca un remodelado cardiaco que conlleva mayor progresión de la enfermedad. Entre estos sistemas neurohormonales se encuentra la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que producen un aumento de la contractilidad, mayor retención de sodio y agua y una vasoconstricción arterial periférica. Por otro lado, existen unos mecanismos neurohormonales contrarreguladores para compensar los efectos perjudiciales de las neurohormonas: las prostaglandinas y los péptidos natriuréticos. Los mecanismos de acción de los péptidos natriuréticos consisten en aumentar la natriuresis, la vasodilatación, inhibición del SRAA y del sistema nervioso simpático, y disminución de la fibrosis. A pesar de ello, sus efectos se ven amortiguados con el avance de la IC (Figura 1) (5).

En la IC-FEP distintos mecanismos fisiopatológicos producen una elevación de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo. Estos mecanismos incluyen factores cardiacos (disfunción diastólica, reserva de gasto cardiaco reducida, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica) y factores no cardiacos (vasodilatación disminuida, rigidez arterial, ventilación deficiente, miopatía esquelética, activación del sistema nervioso autónomo y disfunción renal, entre otros). No obstante, existen muchas lagunas en el conocimiento de la fisiopatología de la IC-FEP, por lo que se requieren más investigaciones para el avance en esta entidad (6).

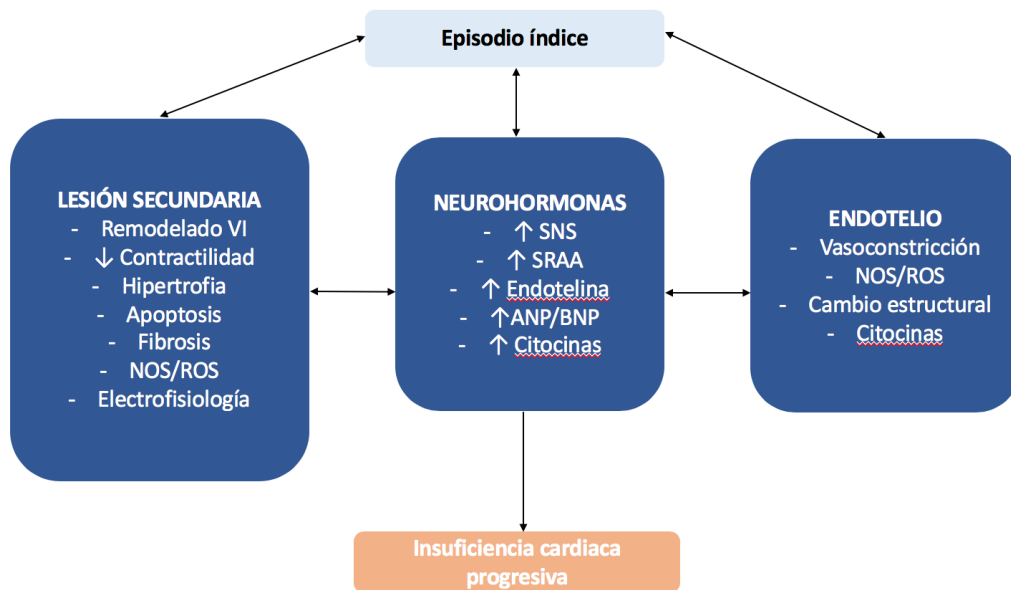


Figura 1. Patogenia de la insuficiencia cardíaca. *Adaptado de Mann DL, et al (5).* ANP/BNP: péptido natriurético auricular/péptido natriurético cerebral; NOS/ROS: óxido nítrico sintasa/especies reactivas del oxígeno; SNS: sistema nervioso simpático; VI: ventrículo izquierdo; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

1.3. Epidemiología

La prevalencia de IC en los países desarrollados es del 1-2% en la población adulta. Ha aumentado con el paso de los años debido al aumento de la esperanza de vida de la población, los avances en el tratamiento de la IC, y con el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares mal controlados. Además, esta prevalencia se incrementa sustancialmente con la edad, siendo de más del 10% en los mayores de 80 años (7).

Las comorbilidades, muy frecuentes en los pacientes con IC, pueden empeorar los síntomas y afectar negativamente en su pronóstico (8). El déficit de hierro (DH) es una comorbilidad frecuente en la IC, observándose en un 50% de los pacientes con IC crónica y en aproximadamente el 46% de los pacientes no anémicos con IC-FER. Además, el DH es la causa más frecuente de anemia (28% de los pacientes) en los pacientes con IC, siendo la prevalencia de DH del 61% en estos pacientes (9, 10).

En una cohorte internacional en la que se incluyeron 1506 pacientes con IC-FER crónica, se observó que los pacientes con anemia y DH tenían mayor edad y clase funcional de la NYHA, más comorbilidades y valores más altos de la fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Cuando se estratificó a los pacientes según la clase NYHA, se objetivó que tanto la prevalencia de anemia como la de DH aumentaban con la clase NYHA. En el análisis multivariado, el sexo femenino, una mayor clase funcional de la NYHA, valores de NT-proBNP más altos, volúmenes corpusculares medios más bajos y la anemia, fueron predictores independientes de DH en los pacientes con IC crónica (10). Resultados similares se observaron en una cohorte de 1684 pacientes con IC crónica, observándose que mayor tensión arterial sistólica e

índice de masa corporal también se asociaban a la presencia de DH (11). En un registro de 1198 pacientes con IC crónica y FEVI \leq 45% los hallazgos fueron semejantes, salvo que el DH fue más prevalente en pacientes con menor peso corporal y no se encontraron diferencias con respecto a la edad, presión arterial y comorbilidades como diabetes, insuficiencia renal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (12).

Con respecto a la prevalencia del DH en los pacientes con IC aguda, en un estudio observacional que incluyó 626 pacientes consecutivos con IC aguda en un único centro, se observó que la prevalencia de DH fue del 74% (13). En una cohorte de 503 pacientes con IC descompensada, el 57% de los pacientes tenían DH y la prevalencia fue similar tanto en IC-FEP como en IC-FER (14). Cohen Solal *et al.* (15) observaron, en un estudio prospectivo que incluyó 865 pacientes con IC aguda, que la prevalencia de DH fue del 69% en hombres y del 75% en mujeres. Entre los pacientes no anémicos, el DH se encontró en un 57% de los hombres y un 79% de las mujeres. El análisis multivariado mostró que la anemia y el tratamiento antiplaquetario en hombres, y la diabetes y un valor bajo de proteína C reactiva en mujeres, se asociaron independientemente al DH.

En cuanto a los pacientes con IC-FEP, en un estudio observacional que incluyó 190 pacientes ambulatorios con IC-FEP, la prevalencia de DH fue del 58%. El 41% de los pacientes tenía DH sin anemia y un 28% presentaron anemia (16). En un metanálisis que incluyó 11 estudios (N= 1877) con este perfil de pacientes la prevalencia de DH fue similar (59%) (17).

1.4. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca

La IC puede manifestarse con síntomas como disnea, intolerancia al ejercicio, debilidad, ortopnea y retención de fluidos (edemas periféricos y ascitis). La presencia de tercer ruido en la auscultación o ritmo de galope, el desplazamiento del latido apical, así como la ingurgitación yugular y el reflujo hepatoyugular son signos específicos de la IC (1, 2).

Es importante elaborar una historia clínica detallada que aporte información del diagnóstico, así como en la búsqueda de las causas de la IC. La evaluación clínica inicial de la IC debe incluir además una radiografía de tórax, un electrocardiograma y un análisis de sangre para el estudio de causas alternativas y reversibles de IC, así como la determinación de biomarcadores como los péptidos natriuréticos (1, 2).

Los péptidos natriuréticos tipo B son los más utilizados. Son secretados por las aurículas y ventrículos en respuesta a un aumento de la tensión de los miocardiocitos (18). La medición de los péptidos natriuréticos, péptido natriurético tipo B (BNP) y la porción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), es de gran utilidad en el diagnóstico o exclusión de la IC, tanto en pacientes ambulatorios como en urgencias, especialmente cuando el diagnóstico de IC es incierto, dado su elevado valor predictivo negativo (18, 19). Existen causas extracardiacas que pueden elevar los péptidos natriuréticos, como la insuficiencia renal y la hipertensión pulmonar. Por el contrario, los pacientes obesos presentan concentraciones inferiores. Un valor bajo, inferior a 125 pg/ml en pacientes ambulatorios e inferior a 300 pg/ml en urgencias permite excluir el diagnóstico de IC (1, 18).

Si los péptidos natriuréticos superan el umbral indicado previamente o no están disponibles, se debe realizar un ecocardiograma transtorácico para confirmar el diagnóstico de IC y establecer el tratamiento adecuado (1).

Entre otros biomarcadores disponibles se encuentra el antígeno carbohidrato 125 (CA 125), un anticuerpo que identifica a la glicoproteína mucina 16 (MUC 16). Es segregado por las células serosas epiteliales en respuesta a la congestión o estímulos inflamatorios. Durante años se ha utilizado como marcador tumoral en el cáncer de ovario. Sin embargo, se ha observado una asociación entre las concentraciones de CA125 y la gravedad de la IC, peor pronóstico, así como su utilidad para guiar el tratamiento diurético (20).

1.5. Pronóstico de la insuficiencia cardiaca

La IC se asocia con un mal pronóstico a largo plazo, con una supervivencia del 50% y 10% a los 5 y 10 años, respectivamente, y la disfunción ventricular izquierda se asocia a mayor riesgo de muerte súbita. A pesar de la mejoría en la supervivencia a lo largo de los años, los avances han sido modestos (21).

La muerte por causas cardiovasculares es menos frecuente en los pacientes con IC-FEP, dada la elevada prevalencia de comorbilidades en estos pacientes (7, 21).

De acuerdo con la FEVI, Chioncel *et al.* objetivaron una mortalidad a 1 año de seguimiento en pacientes ambulatorios (N=9134) superior en IC-FER frente a IC-FEP (8,8% vs. 6,3%). Los pacientes con IC-FEM tuvieron una mortalidad intermedia (7,6%) (3). Sin embargo, en pacientes hospitalizados, Shah *et al.* observaron, en un registro de 39982 pacientes, que la mortalidad a 5 años fue alta y similar, independientemente de la FEVI (75,4%). Además, las tasas de ingresos cardiovasculares y por IC fueron superiores en los pacientes con IC-FER e IC-FEM comparado con aquellos con IC-FEP (22).

En un registro de IC de la Sociedad Europea de Cardiología que incluyó 5118 pacientes ambulatorios y hospitalizados, la tasa de hospitalizaciones y mortalidad a los 12 meses fue del 44% y 17%, respectivamente en los pacientes hospitalizados; y del 32% y 7%, respectivamente en los pacientes ambulatorios (23).

En los pacientes con IC aguda, el 56% de las hospitalizaciones fueron por IC descompensada. En el análisis multivariado, mayor edad, creatinina elevada, menor sodio y presión arterial sistólica, uso de inotropos, FEVI baja, tercer ruido al ingreso, síntomas de hipoperfusión cerebral, signos de congestión, o de ingreso previo por IC, se

asociaron independientemente a mayor mortalidad a 1 año. En los pacientes estables, el 41% de los ingresos fueron por IC. En el análisis multivariado, mayor edad y clase de la NYHA, diabetes, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad arterial periférica, niveles de sodio bajos, FEVI baja, la presencia de fibrilación auricular/flúter auricular, signos de congestión y tercer ruido, se asociaron independientemente a mayor mortalidad total a 1 año. Los hallazgos muestran que la mortalidad en la IC aguda sigue siendo elevada. Por el contrario, los pacientes con IC crónica presentan mejor pronóstico debido a la implementación de tratamientos que han demostrado mejorar la supervivencia (23).

1.6. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Independientemente de la FEVI y a pesar de la ausencia de grandes ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento con diuréticos es la piedra angular del tratamiento de la IC y está recomendado para tratar los síntomas y signos de congestión (24).

1.6.1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

El tratamiento de la IC-FER está basado en evidencia robusta proveniente de ensayos clínicos aleatorizados. Durante años, se ha fundamentado en el bloqueo del sistema adrenérgico y SRAA (betabloqueantes [BB], inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II] y antagonistas del receptor de mineralcorticoides [ARM]), ya que dichos fármacos han demostrado mejorar la supervivencia, y disminuir la muerte súbita, así como las hospitalizaciones por IC (1, 25).

En los últimos años se ha desarrollado una nueva diana terapéutica, potenciando la vía de los péptidos natriuréticos. Así, el inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA), sacubitrilo-valsartán, es una molécula que combina valsartán y sacubitrilo, un inhibidor de la neprilisina, enzima que degrada los péptidos natriuréticos. En el estudio PARADIGM-HF, el INRA demostró ser superior a enalapril en el objetivo primario combinado (mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC) (el 21,8% frente al 26,5%; $p < 0,001$) e incluso en la mortalidad total (el 17% frente al 19,8%; $p < 0,001$) (26). Además, en el estudio PROVE-HF, un estudio prospectivo abierto que incluyó 794 pacientes ambulatorios con IC-FER tratados con INRA, se objetivó una

correlación ligera pero significativa entre el descenso del NT-proBNP y la mejoría de parámetros de volumen (coeficiente de correlación de Pearson del volumen ventricular izquierdo telediastólico indexado [r VTDVI]= 0,320; $p < 0,001$) y función (coeficiente de correlación de Pearson de la fracción de eyección ventricular izquierda [r FEVI]= -0,381; $p < 0,001$) a los 12 meses. Estos hallazgos podrían dar una explicación mecanicista de los beneficios del fármaco (27).

En los pacientes hospitalizados, INRA ha demostrado tener beneficios con respecto al enalapril en la reducción del NT-proBNP y el inicio en este contexto o tras el alta es factible (28, 29).

Las guías de práctica clínica recomiendan la sustitución de IECA o ARA-II por INRA en los pacientes con IC-FER ambulatorios que persisten sintomáticos pese a tratamiento con BB, IECA o ARA-II y ARM (1).

Con respecto a los pacientes con IC y diabetes mellitus (DM), las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento de primera línea con metformina (recomendación IIa, nivel de evidencia C) (1). Hay que destacar que, en los últimos años, los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) como empaglifozina, canaglifozina y dapaglifozina, han demostrado reducir eventos en pacientes de alto riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida (30, 31).

Además, se ha observado una reducción de las hospitalizaciones por IC como efecto de clase en este grupo terapéutico (32, 33). Por tanto, las guías europeas recomiendan el uso de ISGLT2 en los pacientes con enfermedad cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular incluso como primera línea de tratamiento (34).

Con respecto al uso de desfibrilador automático implantable (DAI), está recomendado su implante en los pacientes que han sufrido una parada cardíaca o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica, independientemente de la FEVI, ya que ha demostrado reducir la mortalidad (1, 35). En cuanto a la prevención primaria, diversos estudios han mostrado disminuir la muerte súbita y la mortalidad total en los pacientes con FEVI menor o igual al 35% tras tres o más meses con tratamiento médico óptimo, por lo que está indicado en este escenario (1, 36-39). Además, si están sintomáticos y tienen bloqueo de rama izquierda con QRS mayor o igual a 130 milisegundos, se recomienda la terapia de resincronización por sus beneficios a nivel de los síntomas y morbimortalidad de estos pacientes (1, 40, 41).

1.6.2. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Los pacientes con IC-FEP tienen una elevada prevalencia de comorbilidades (42). Los ensayos clínicos realizados con estos pacientes han incluido en ocasiones a pacientes con IC-FEM según el punto de corte de la FEVI (1).

Ningún ensayo clínico ha demostrado su objetivo primario, por lo que en ausencia de tratamiento basado en la evidencia, el manejo de estos pacientes se basa en el control de los síntomas, principalmente con diuréticos, y de las comorbilidades (25, 43).

En la actualidad, hay varios ensayos clínicos en marcha evaluando los beneficios de los ISGLT2 y espironolactona en este grupo (25).

1.7. Metabolismo del hierro

Los requerimientos diarios de hierro son altos, especialmente en los eritrocitos. La mayor parte del hierro proviene del reciclaje de los eritrocitos senescentes por los macrófagos del sistema retículo-endotelial (hígado, bazo, médula ósea) (44). Cuando las células son lisadas, el hemo, grupo prostético de la hemoglobina (componente no polipeptídico formado por un ion de hierro ferroso y un anillo tetrapirrólico, la protoporfirina IX) se libera a la luz del fagolisosoma y es degradado por la hemo oxigenasa-1 (HO-1) en biliverdina, monóxido de carbono y hierro (45, 46). El hierro reciclado se une a la ferritina o bien es exportado por la ferroportina 1 (FPN1). Algún grupo hemo y hemoglobina son liberados al torrente circulatorio y son transportados por la hemopexina y haptoglobina, respectivamente. Los complejos haptoglobina-hemoglobina se unen al receptor CD163 de la superficie de monocitos y macrófagos y son introducidos por endocitosis y destruidos en los lisosomas. Los complejos hemo-hemopexina se unen al receptor CD91 de células como macrófagos, hepatocitos, neuronas, etc. Posteriormente la hemopexina es liberada a la sangre. En ambos casos, el grupo hemo se recicla como hemo o hierro (45).

Un pequeño porcentaje del hierro se obtiene de la dieta y es absorbido en el duodeno (47). El hierro captado por el enterocito, tras reacciones de oxidación y reducción, es liberado a la sangre a través del transportador basolateral FPN1 y, posteriormente, oxidado a hierro férrico (Fe^{3+}) por la ferroxidasa hepaestina y la ceruloplasmina (45).

El hierro férrico, a diferencia del hierro ferroso (Fe^{2+}), tiene elevada afinidad por la transferrina. El hierro sérico va unido a la transferrina, que lo transporta a las células

del organismo (Figura 2). Para la introducción en las células, la transferrina se une al receptor de la transferrina (TfR1, CD71) y finalmente estos complejos son introducidos por endocitosis. Una bomba de protones ATPasa asociada a la membrana del endosoma disminuye el pH, lo que permite liberar el hierro de la transferrina. Para ser transportado fuera del endosoma deber ser reducido y luego es exportado por el transportador metal divalente (DMT1). Asimismo, el TfR1 es devuelto a la membrana para ser reutilizado. La proteína SEC15L1 participa en el reciclaje de TfR1 en los eritrocitos (45).

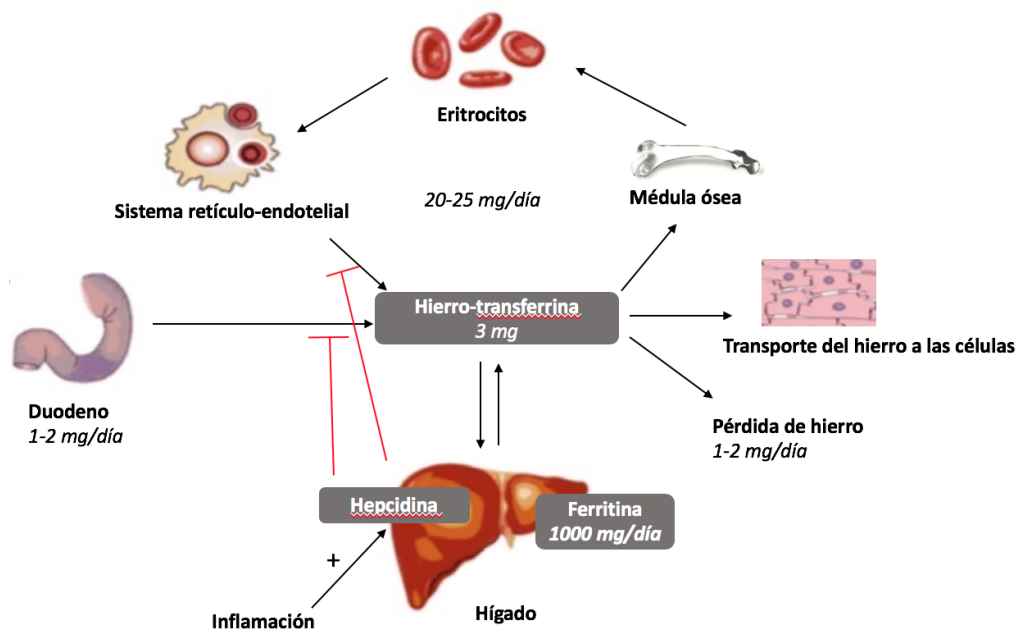


Figura 2. Homeostasis del hierro. *Adaptado de Cohen-Solal et al. (47).*

El hierro ferroso se une a la ferritina, que regula la liberación de hierro y previene la generación de radicales libres (48).

La mayor parte del hierro celular es utilizado en la mitocondria para la biosíntesis de hemo y grupos hierro-sulfuro (FeS) (45), los cuales son versátiles y utilizados por enzimas para procesos celulares vitales (Figura 3) (49). Además, tienen un papel fundamental en la regulación de la homeostasis mitocondrial y celular de hierro. Varias proteínas relacionadas con la síntesis del hemo contienen grupos FeS (45).

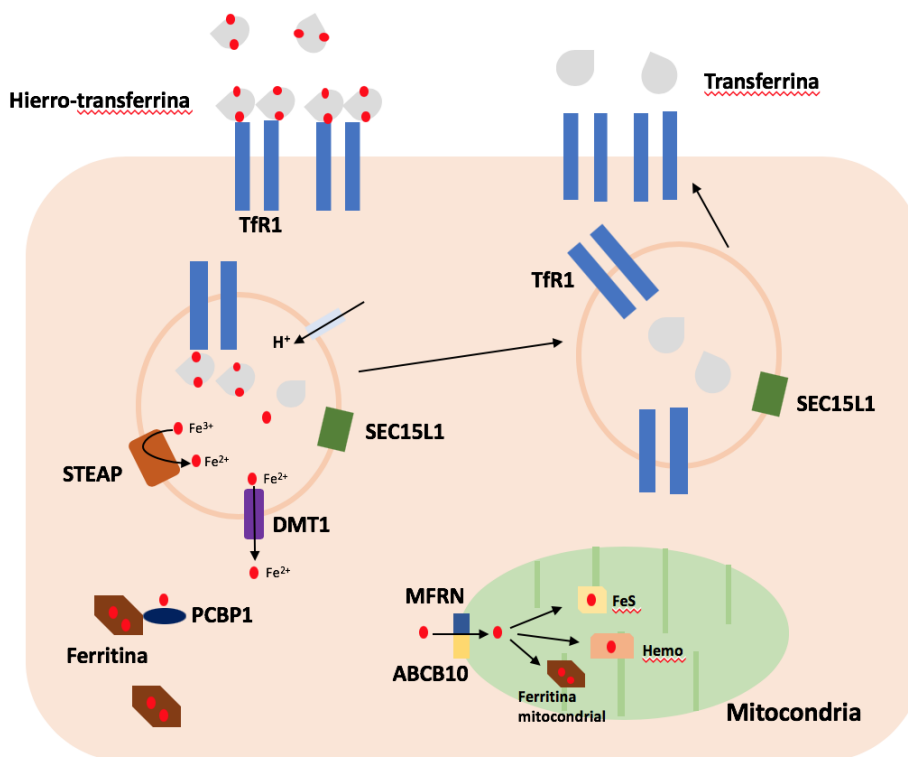


Figura 3. Procesamiento celular del hierro. *Adaptado de Schultz II et al. (45).* ABCB10: *ATP binding cassette subfamily B member 10*, importa hierro a la mitocondria. DMT1: transportador metal divalente, exporta el hierro del endosoma al citosol; Fe: hierro; Fe-S: grupos hierro-sulfuro; H⁺: hidrogenión; MFRN: *mitoferrin-1*, importa hierro a la mitocondria; PCBP1: *poly(rC)-binding protein (proteína fijadora de ácido ribonucleico)*, chaperona de hierro citosólico, encargada de transportar el hierro a la ferritina; SEC15L1: proteína encargada del reciclaje de TFR1 y transferrina; STEAP: *six-transmembrane epithelial antigen of prostate*, ferrirreductasa (reduce el hierro Fe³⁺); TFR1: receptor de la transferrina.

Dado el papel fundamental del hierro en el organismo y la toxicidad que puede generar cuando existe un exceso, existen unos mecanismos de control para mantener la homeostasis del hierro regulando la absorción, reciclaje y movilización de los depósitos de hierro. La alteración de estos mecanismos puede producir tanto déficit como sobrecarga de hierro (50).

A nivel celular, el control postranscripcional por el sistema IRE/IRP (*iron-responsive element, iron regulatory proteins*) ha surgido como un mecanismo fundamental de regulación. Los IRE son zonas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) cis-reguladores (región no codificante con papel regulador de la transcripción). El metabolismo del hierro está coordinado por la unión de IRP 1 o IRP2 a los IREs. La interacción de IRE/IRP regula la expresión de ARNm que codifican proteínas para la adquisición (ej. el TfR1), depósito (ej. ferritina), utilización (ej. aconitasa mitocondrial) y liberación de hierro (ej. FPN1). Los complejos IRE/IRP formados en la posición 5' del ARNm (ej. FPN1, ferritina) inhiben la traslación mientras que los formados en la posición 3' del ARNm del TfR1 previenen su degradación. La actividad de IRE/IRP es alta en las células deficientes de hierro y baja cuando existe repleción de hierro (51).

La IRP1 es una proteína dual, por un lado es aconitasa (convierte citrato en isocitrato) y por otro une IREs. En condiciones de repleción férrica, IRP1 se une a un grupo FeS y actúa como aconitasa. Si disminuyen los niveles de hierro, disminuye el grupo FeS y, por tanto, IRP1 pierde su actividad aconitasa y se une a los IRE para aumentar el hierro. IRP2 regula su actividad mediante la degradación de un complejo proteosómico. El principal componente de este complejo es FBXL5 que une hierro. Si los niveles de hierro son bajos, se degrada FBXL5, mientras que si son altos, FBXL5 une

hierro e IRP2 promueve su degradación. Así, IRP2 está regulado principalmente por los niveles de hierro citosólico, mientras que IRP1 se une a IREs dependiendo de los niveles de grupo FeS mitocondrial (45).

Sin embargo, el principal regulador de la homeostasis del hierro es la hepcidina, un péptido sintetizado en el hígado (50). La hepcidina es un regulador negativo del flujo de hierro ya que se une a la FPN provocando su internalización y degradación (50, 52). Por tanto, la hepcidina disminuye los niveles séricos de hierro bloqueando la absorción intestinal de hierro, el reciclaje por los macrófagos y la movilización de los depósitos de hierro del hígado (50). Aparte de controlar el metabolismo del hierro, la hepcidina participa en la inmunidad innata (53).

La regulación de la expresión de hepcidina está principalmente influenciada por el hierro en un circuito de retroalimentación y modulado por la inflamación y la eritropoyesis. Además, la hipoxia regula la hepcidina mediante mecanismos Epo-dependientes y Epo-independientes. La hipoxia puede aumentar la absorción de hierro directamente, independientemente de la regulación de hepcidina y ferroportina (52).

En los pacientes con IC-FER, Jankowska *et al.* (53) observaron niveles mayores de hepcidina en las fases iniciales de la enfermedad, sin relación con la inflamación o anemia, mientras que los niveles de hepcidina se redujeron en fases más avanzadas de la IC. Según los autores, la elevación de la hepcidina en fases precoces de la enfermedad podría ser un mecanismo de adaptación para prevenir los efectos tóxicos del exceso del hierro (generación de radicales libres) así como las reacciones inflamatorias al inhibir el sistema inmune innato.

1.8. Parámetros biológicos

1.8.1. Ferritina

Se trata de una proteína presente en el sistema retículo-endotelial cuya función es almacenar el hierro. En la práctica, es el mejor indicador del almacenamiento de hierro. Así, niveles bajos de ferritina sérica indican escasos depósitos de hierro. Sin embargo, sus valores plasmáticos pueden aumentar en contexto de inflamación, por lo que su determinación en contextos agudos puede estar sobreestimada (47, 54, 55).

1.8.2. Transferrina

Es una proteína de síntesis hepática y la principal encargada del transporte del hierro desde las células liberadoras de hierro (intestinales y macrófagos) hasta el resto de tejidos, principalmente la médula ósea. El DH aumenta la síntesis y los valores circulantes de transferrina. Un parámetro similar es la capacidad total del suero para fijar hierro (TIBC), que indica la capacidad de las proteínas sanguíneas para unirse al hierro. Tanto la transferrina como el TIBC indican la cantidad de hierro circulante, por lo que su aumento indicaría un DH funcional (55).

El índice de saturación de la transferrina (IST) es el principal parámetro para calcular la disponibilidad de hierro circulante, de manera que una disminución del IST indica niveles bajos de hierro circulante debido a un DH. De este modo, un descenso del IST por debajo del 20% indica DH funcional (55).

Aunque la transferrina se ve menos afectada que la ferritina por los cambios en el metabolismo del hierro, presenta una serie de limitaciones, como fluctuaciones diurnas de sus valores, disminución en la caquexia, malnutrición y enfermedad crónica,

y aumento en procesos inflamatorios, ya que actúa como reactante de fase aguda, lo que constituye una limitación en la IC aguda (55).

1.8.3. Receptor de la transferrina

El receptor de la transferrina está presente en la membrana celular de los eritroblastos de la médula ósea y otras células que captan hierro, como miocardiocitos o miocitos. Su función es fijar el complejo Fe-transferrina e internalizarlo. La forma soluble en el plasma (sTFR), un fragmento del receptor, refleja el nivel del receptor en la superficie eritroblástica y aumenta cuando las células de la médula ósea no tienen suficiente hierro para una eritropoyesis normal. Un dato destacable es que no está influido por el estado inflamatorio y su concentración es menos variable (54, 55). De este modo, se ha descrito como un marcador útil para el diagnóstico de déficit de hierro.

Este parámetro está aumentado en el DH absoluto y es normal o bajo en el DH funcional (55, 56). Sin embargo, puede estar aumentado en los pacientes que reciben agentes estimuladores de la eritropoyesis (EPO), como pacientes con ERC o anemia por quimioterapia. Además, sTFR no suele estar disponible en todos los laboratorios (56).

1.8.4. Hierro sérico

El hierro sérico presenta importantes variaciones individuales y aporta menos información que la ferritina, por lo que actualmente no se recomienda su determinación (47, 55).

1.8.5. Hepcidina

La hepcidina es un péptido con propiedades hiposiderémicas, ya que bloquea el transportador ferroportina (56). Tiene un comportamiento similar a la ferritina, por lo que un descenso de la misma indica depleción de los depósitos de hierro. Su eliminación es fundamentalmente renal, por lo que sus niveles están aumentados en pacientes con insuficiencia renal (55). Además, sus valores aumentan con la inflamación y la infección, lo que limita su utilidad clínica (56).

1.8.6. Hemograma

En los pacientes con IC-FER avanzada y anemia con DH se ha observado un menor volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media (57). En la práctica clínica sospechamos DH si existe un volumen corpuscular medio disminuido, aunque puede no estarlo si coexiste el déficit de vitamina B12 o ácido fólico, así como en estados inflamatorios como la IC (55).

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es un parámetro cuantitativo que indica la homogeneidad del tamaño de los hematíes y que permite valorar los efectos del tratamiento con hierro. Sus valores normales son 11,5-14,5%. Su descenso tras el tratamiento con hierro intravenoso se ha correlacionado con una mejoría en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) (55).

1.9. Tipos de déficit de hierro

Se han definido dos tipos de DH, el absoluto y el funcional. El DH absoluto se produce cuando los depósitos de hierro son insuficientes y afecta a los tejidos como el hígado y el sistema fagocítico mononuclear. Se caracteriza por tener unos niveles de ferritina disminuidos. Las causas del DH absoluto pueden ser un aporte insuficiente (disminución en la ingesta o malabsorción intestinal por la congestión intestinal), aumento del uso del hierro o por pérdida crónica de sangre (tratamientos antiagregantes o anticoagulantes y tumores gastrointestinal o genitourinarios) (47, 55, 58).

Hay que señalar que los macrófagos del sistema retículo-endotelial (hígado, bazo, médula ósea) almacenan hierro reciclado de las células rojas senescentes que han sido destruidas. Así, el DH funcional se produce cuando se altera la movilización de hierro de los tejidos de depósito hacia la sangre, frecuentemente por un proceso inflamatorio, por lo que el IST estará disminuido. Este fenómeno está favorecido por el aumento de la hepcidina, que ocurre en procesos inflamatorios y en la anemia. Así, el tratamiento con hierro intravenoso (iv) es más eficiente y rápido en el DH funcional, ya que se evita la barrera intestinal (47, 55).

1.10. Diagnóstico de déficit de hierro

Los valores normales de ferritina sérica en la población general son de 30-300 mcg/l, de manera que un valor inferior a 30 mcg/l indica DH. Sin embargo, en la IC crónica y otras enfermedades crónicas existe un estado pro-inflamatorio, por lo que la ferritina suele estar aumentada. Por tanto, en estas situaciones no se pueden emplear los mismos valores de corte.

La tinción de Perls del aspirado de médula ósea es el patrón oro para detectar depleción de los depósitos de hierro. Así, Nanas *et al.* demostraron que la ferritina sérica podía infra-diagnosticar el déficit de hierro en los pacientes con IC avanzada. No obstante, es una técnica poco utilizada por sus limitaciones ya que es una técnica invasiva, costosa y que requiere experiencia (47).

Las guías Europeas de Cardiología establecen unos parámetros bioquímicos para el diagnóstico de DH según los valores de ferritina y el IST. Estos puntos de corte fueron los utilizados en dos ensayos clínicos aleatorizados en IC crónica y DH en los que se comparó la administración de hierro carboximaltosa (FCM) iv. frente a placebo, el FAIR-HF y CONFIRM-HF (1). La tabla 1 muestra los valores de corte para los dos tipos de DH en IC (47).

Tabla 1. Tipos de déficit de hierro

Parámetros	DH absoluto	DH funcional
Ferritina (µg/l)	<100	100-300
IST (%)	-	<20

DH: déficit de hierro; IST: índice de saturación de la transferrina

Sin embargo, en la IC aguda la definición de DH sigue siendo un reto debido a la elevación de los marcadores plasmáticos del hierro por la inflamación. Por tanto, la ferritina y el IST pueden no tener una adecuada sensibilidad y especificidad en este escenario. El empleo de sTFR y hepcidina pueden ser superiores para identificar DH, aunque en muchos casos no están disponibles en la práctica clínica habitual (59).

En la ERC los valores de ferritina están elevados por la inflamación, por lo que el DH puede quedar enmascarado. Así, las guías clínicas recomiendan el tratamiento suplementario con hierro en los pacientes con anemia y ERC que presentan $IST \leq 30\%$ y $ferritina \leq 500 \text{ ng/ml}$ (60).

1.11. Funciones del hierro en el organismo

El hierro es el oligoelemento esencial más importante del organismo. Tiene un papel crucial en la eritropoyesis y transporte de oxígeno, ya que forma parte del grupo hemo de la hemoglobina. También participa en el almacenamiento de oxígeno al formar parte del grupo hemo de la mioglobina (47, 58).

Aparte de su función eritropoyética, presenta una función importante en el metabolismo energético, ya que es cofactor de enzimas del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa. De esta manera, participa en forma de grupos FeS y citocromos de los complejos proteicos de la cadena de transporte de electrones como la NADH CoQ oxidoreductasa (complejo I), succinato Q reductasa (complejo II), Q citocromo c oxidoreductasa (complejo III) y citocromo c oxidasa (complejo IV). Asimismo, interviene en la beta-oxidación de ácidos grasos, generación de óxido nítrico, producción de radicales libres, regulación de genes y síntesis de ADN (47, 55, 58, 61).

Las células metabólicamente activas como los miocardiocitos y las células músculoesqueléticas son dependientes del hierro para mantener su función e integridad estructural (58).

1.12. Consecuencias fisiopatológicas del déficit de hierro

Además de los efectos a nivel de la eritropoyesis, el DH independientemente de la anemia deteriora el almacenamiento de oxígeno por la mioglobina, el metabolismo oxidativo y mediante mecanismos inmunes provoca alteraciones funcionales y estructurales en el miocardio. Todo ello provoca una disfunción mitocondrial y del ventrículo izquierdo (58).

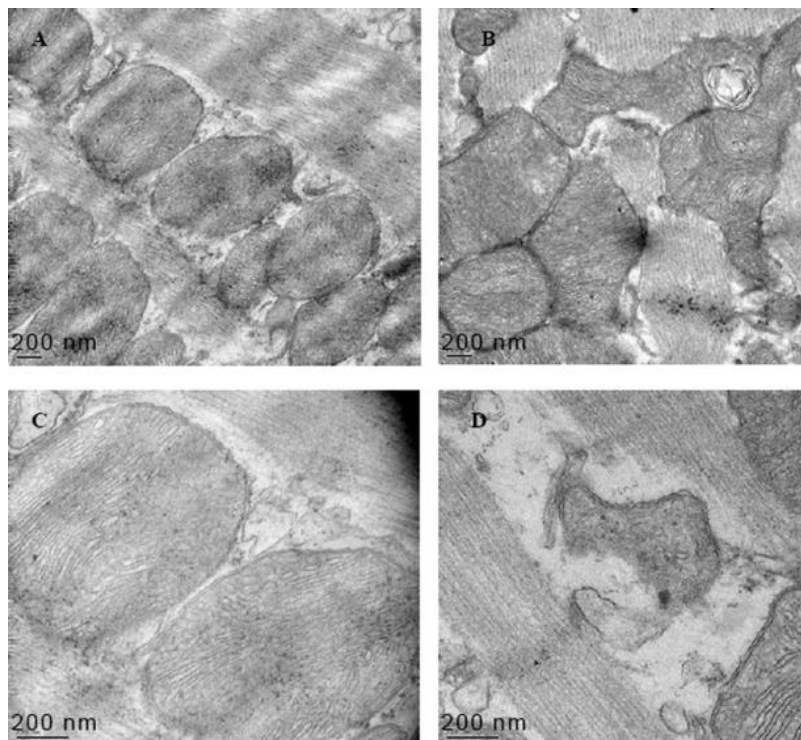


Figura 4. Imágenes de microscopio electrónico que muestran los cambios mitocondriales en miocardiocitos de ratas alimentadas con dieta control o con dieta deficiente en hierro. A la izquierda (A y C), miocardiocitos de ratas alimentadas con dieta control y a la derecha (B y D), de ratas con dieta baja en hierro. Obsérvese en las imágenes de la derecha, la dilatación y alteración morfológica de las mitocondrias. *Adaptado de Dong et al. (62).*

Así, estudios experimentales mostraron que la inducción de DH dietético en ratas producía dilatación e hipertrofia ventricular izquierda, cambios estructurales en sarcómeros e “hinchazón” de las mitocondrias (Figura 4). También se detectó aumento de radicales libres y de proteínas relacionadas con la apoptosis, así como disminución de la actividad de enzimas de la cadena de transporte electrónico (62, 63).

Varios estudios han mostrado que en los pacientes con IC avanzada existe un déficit miocárdico de hierro (64, 65). Melenovsky *et al.* (64) observaron que el contenido miocárdico de hierro en 91 pacientes con IC avanzada fue menor que en 38 controles de donantes de órganos (156 ± 41 vs. 200 ± 38 $\mu\text{g/g}$ respectivamente; $p < 0,001$) y que éste se relacionaba con menor actividad de las enzimas del ciclo del ácido cítrico (aconitasa y citrato sintasa), enzimas protectoras de las especies reactivas del oxígeno (ROS) como la catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, y una reducción del consumo de oxígeno mitocondrial.

La relación entre DH miocárdico y disfunción mitocondrial se refuerza por el estudio realizado por Xu *et al.* (58, 66), en el cual la inducción aislada de déficit miocárdico de hierro en ratones, mediante la inactivación del TfR1, encargado de la incorporación del hierro en el miocardiocito, produjo un deterioro mitocondrial, tanto de la fosforilación oxidativa como de la mitofagia (importante para el mantenimiento y funcionamiento de los miocardiocitos) y una cardiomiopatía letal en ratones que se recuperó parcialmente tras el tratamiento con hierro.

Por otra parte, diversos estudios experimentales han demostrado que el DH altera el metabolismo energético del músculo esquelético, produciendo cambios en el

sustrato energético (promueve la vía glucolítica), a nivel subcelular y mitocondrial que conllevan un deterioro de la capacidad oxidativa (67).

1.13. Clínica y pronóstico de los pacientes con déficit de hierro

Varios estudios han mostrado que en los pacientes con IC el DH produce un deterioro en la capacidad funcional, calidad de vida y peor pronóstico (47, 58).

1.13.1. Déficit de hierro y capacidad funcional

En referencia a la capacidad funcional, un estudio prospectivo que incluyó 443 pacientes con IC-FER crónica y FEVI media del 26%, el DH (definido según las indicaciones de las guías) estaba presente en un 35% de la muestra. En los pacientes con DH se observó un menor consumo pico de oxígeno (VO_2 pico) y mayor pendiente VE-VCO₂ [relación entre volumen o ventilación por minuto (VE) y volumen de CO₂ (VCO₂)] en comparación con los pacientes sin DH (VO_2 pico: $13,3 \pm 4$ vs. $15,3 \pm 4,5$ ml/min/kg, $p < 0,001$; pendiente VE-VCO₂: $50,9 \pm 15,8$ vs. $43,1 \pm 11,1$, $p < 0,05$, respectivamente) (Figura 5). En el análisis multivariado, la presencia de DH se asoció con un menor VO_2 pico y mayor pendiente VE-VCO₂, independientemente de variables demográficas y clínicas, incluida la anemia (58, 68).

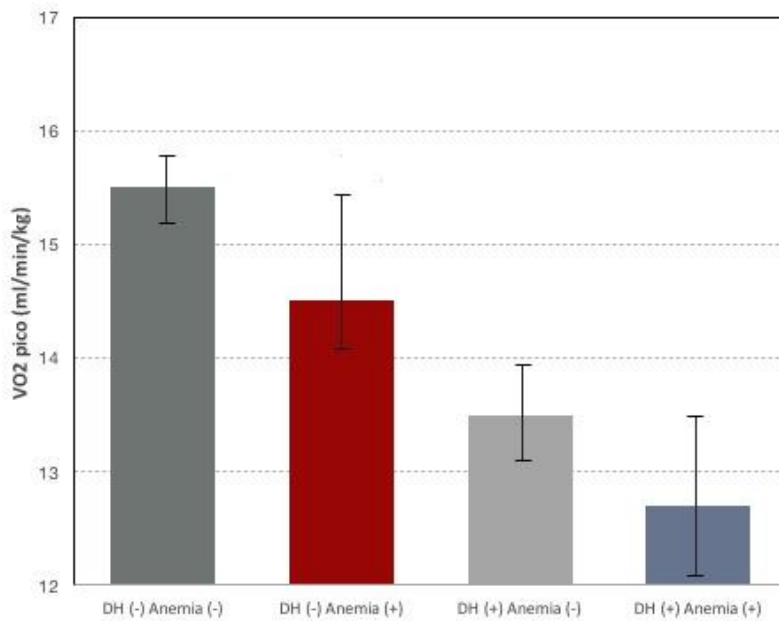


Figura 5. Consumo pico de oxígeno (VO₂) (media ± error estándar) en pacientes con IC-FER estables con DH vs. sin DH. *Adaptado de Jankowska et al. (68).* DH: déficit de hierro.

1.13.2. Déficit de hierro y calidad de vida

Con respecto a la calidad de vida, en una cohorte de 552 pacientes con IC crónica se evaluó la calidad de vida mediante el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), en el cual mayor puntuación refleja peor calidad de vida. El DH se definió como ferritina sérica <100 ng/ml o ferritina sérica <800 ng/ml e IST <20%. La anemia fue definida como hemoglobina (Hb) ≤12 g/dl. La FEVI media de los pacientes fue del 45%. La puntuación general del MLHFQ fue de 41 ± 24,7 en los pacientes con DH vs. 34,4 ± 26,4 en los pacientes sin DH (p=0,003). Tras el ajuste por variables relacionadas con la calidad de vida, el DH se asoció con peor puntuación total del MLHFQ (p=0,008) y de la dimensión física (p=0,002). Sin embargo, la anemia no se asoció de manera significativa con la calidad de vida en ambas puntuaciones (p para ambas >0,05). La elevación del sTFR se relacionó con peor calidad de vida (p≤0,001) (69).

En el registro RAID-HF, en el que se incluyeron 505 pacientes consecutivos con DH e IC-FER se observó peor puntuación en el cuestionario de calidad de vida EQ-5D (cuestionario europeo de calidad de vida-5 dimensiones) en los pacientes que presentaban DH ($p=0,02$) (70).

Enjuanes *et al.* (71), en una cohorte internacional que incluyó 1278 pacientes con IC crónica y FEVI media de $38\% \pm 15$, estudiaron la influencia de la anemia y el DH en la calidad de vida mediante varios modelos de regresión multivariable. Observaron que el DH, pero no la anemia, se asoció a peor calidad de vida medido por el cuestionario MLHFQ.

Además, el DH puede tener efectos a nivel cognitivo, del comportamiento y agravar los síntomas depresivos (47).

1.13.3. Déficit de hierro y pronóstico

En cuanto al pronóstico de los pacientes con DH e IC, varios estudios han mostrado que el DH, con o sin anemia, se asocia a mayor mortalidad independientemente de otros factores pronósticos (58).

Jankowska *et al.* (58, 72) observaron en 546 pacientes con IC-FER estables (37% con DH definido según las guías clínicas y 57% con anemia y DH), que el DH pero no la anemia, se asoció a mayor riesgo de muerte o trasplante cardiaco (HR: 1,58; IC 95%: 1,14-2,17; $p < 0,01$).

Klip *et al.* (10) en una cohorte de 1506 pacientes con IC crónica y FEVI media del 33%, encontraron que la prevalencia de DH fue del 50% y de anemia del 28%. En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier el DH fue un predictor fuerte de mortalidad

(χ^2 long rank 10,2, $p=0,001$). En los modelos multivariados, el DH y no la anemia, se mantuvo como predictor independiente de mortalidad (HR: 1,42; IC 95%: 1,14-1,77; $p=0,002$).

1.14. Tratamiento con hierro en la insuficiencia cardiaca

1.14.1. Efectos del tratamiento con hierro oral en el déficit de hierro e insuficiencia cardiaca

En los pacientes con IC, el hierro oral no se absorbe adecuadamente, en parte por los efectos que provoca la IC en el tracto gastrointestinal. Por otro lado, los niveles elevados de hepcidina en estos pacientes inhiben la absorción intestinal de hierro al reducir la ferroportina de los enterocitos, disminuyendo el paso de hierro desde los enterocitos a la sangre. Además, el hierro oral se asocia a intolerancia gastrointestinal, que limita su cumplimentación (58).

Recientemente se publicaron los resultados del estudio IRONOUT HF (*Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure*), un ensayo clínico que analizó los efectos de altas dosis de hierro oral en pacientes con IC-FER (FEVI <40%) y DH. En este estudio aleatorizado, controlado con placebo, fase 2, doble ciego, se incluyeron 225 pacientes con IC sintomática (NYHA II a IV) y Hb entre 9-15 g/dl en hombres y 9-13,5 g/dl en mujeres, que recibieron 150 mg de hierro polisacárido oral dos veces al día o placebo. A las 16 semanas, no hubo diferencias significativas en ambos grupos de tratamiento en el objetivo primario de cambios en el VO₂ pico. Tampoco se observaron diferencias en los objetivos secundarios que incluían cambios en TM6M, niveles de NT-proBNP o puntuación del cuestionario de calidad de vida de Kansas City (KCCQ)($p>0,05$). Se observó un aumento modesto del IST y niveles de ferritina en comparación con estudios previos con hierro iv. como el FAIR-HF, a pesar de recibir mayor dosis de hierro oral. En este estudio, los pacientes con más niveles de hepcidina presentaron menor aumento del IST y ferritina, así como menor descenso del sTFR tras 16 semanas de

tratamiento con hierro oral. Estos datos sugieren que los niveles altos de hepcidina podrían limitar la respuesta al hierro oral, probablemente disminuyendo la absorción duodenal. Por tanto, los resultados de este estudio no avalan el tratamiento con hierro oral en los pacientes con IC-FER y DH (58, 73).

1.14.2. Tipos de hierro intravenoso

En la actualidad existen varios tipos de hierro intravenoso con diferentes características físicas y bioquímicas. Cada compuesto está formado por un núcleo de hierro (III) rodeado de una capa de hidratos de carbono que, en función de su composición y tamaño, depende la estabilidad y liberación del hierro (55).

La parte carbohidratada puede provocar reacciones anafilácticas, en función de su tamaño y estructura, siendo menos frecuentes en los preparados nuevos como el hierro carboximaltosa e isomaltósido (55).

El hierro sacarosa es un compuesto que por su peso molecular no se elimina vía renal ni por diálisis. Después de su administración intravenosa se une rápidamente a proteínas plasmáticas, específicamente a la apotransferrina y ferritina. No se asocia a reacciones anafilácticas por inmunogenicidad, aunque se han descrito un bajo porcentaje de reacciones anafilactoides o pseudoalérgicas tras la administración de dosis mayores a las recomendadas o infusiones rápidas (55).

El FCM es un complejo férrico con polímeros de hidratos de carbono. Tras su administración se distribuye rápidamente en médula ósea, hígado y bazo. Su vida media es de 7-12 horas y la eliminación renal es mínima. Permite administrar mayores dosis (hasta 20 mg/kg, máximo 1000 mg por sesión a la semana) con menor tiempo de

infusión. La tasa de eventos adversos es baja, aunque se han descrito efectos como cefalea, urticaria, sabor metálico, lumbalgia, dolor torácico, síntomas gastrointestinales, edema, bradicardia o hipotensión (55).

1.14.3. Estudios con hierro intravenoso

En los últimos años se han realizado diversos estudios con hierro iv. con diferente metodología y compuesto. El primer ensayo clínico aleatorizado fue un estudio doble ciego, controlado con placebo en 40 pacientes con IC y anemia (Hb <12,5 g/dl), con IST <20%, ferritina <100 ng/ml, insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina [ClCr] <90 ml/min) y FEVI ≤35%. Semanalmente durante 5 semanas, 20 pacientes recibieron suero salino (placebo) y otros 20 pacientes recibieron 200 mg de hierro sacarosa iv. Tras 6 meses, hubo una mejoría de la Hb y del ClCr ($p < 0,01$) en el grupo tratado con hierro iv. frente a aquellos tratados con placebo. También se observaron valores más bajos de NT-proBNP ($117,5 \pm 87,4$ pg/ml vs. $450,9 \pm 248,8$ pg/ml, $p < 0,01$) y proteína C reactiva (PCR) ($2,3 \pm 0,8$ mg/l vs. $6,5 \pm 3,7$ mg/l, $p < 0,01$) en el grupo de intervención. La FEVI ($35,7 \pm 4,7$ vs. $28,8 \pm 2,4$), la puntuación del cuestionario MLHFQ y el TM6M mejoraron en el grupo de hierro iv. ($p < 0,01$) pero no en el grupo placebo (74).

El FAIR-HF fue el primer gran estudio con hierro intravenoso (FCM), aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, y controlado con placebo (2:1). Este estudio incluyó 459 pacientes estables con IC, FEVI deprimida (FEVI <40% con NYHA II o FEVI <45% con NYHA III), DH y Hb de 9,5-13,5 g/dl. El grupo de tratamiento activo recibió 200 mg de FCM iv. semanales hasta alcanzar la dosis necesaria para corregir el DH, calculada con la fórmula de Ganzoni: $DH \text{ (mg)} = \text{peso corporal (Kg)} \times (15 - \text{Hb real (g/dl)}) \times 2,4 +$

500 (mg). Posteriormente recibieron 200 mg iv. mensuales durante 6 meses (fase de mantenimiento). El objetivo primario fue la escala de evaluación global del paciente (PGA) y la clase funcional de la NYHA en la semana 24. Entre los objetivos secundarios incluyeron la distancia recorrida en TM6M y la calidad de vida mediante el KCCQ y el EQ-5D (58, 75, 76). El 50% de los pacientes del grupo de tratamiento activo presentó mucha o moderada mejoría en la escala PGA frente al 28% de los pacientes del grupo de placebo (OR: 2,51; IC 1,65-3,61) (Figura 6). Asimismo, el 47% de los pacientes del grupo de FCM presentaron una NYHA I o II comparado con el 30% de los pacientes del grupo placebo (OR: 2,4; IC 95% 1,55-3,71) (Figura 7). Los resultados fueron similares independientemente de la anemia. Se observó una mejoría significativa en el TM6M y en la calidad de vida. La tasa de mortalidad y los eventos adversos fueron similares en ambos grupos de tratamiento (76).

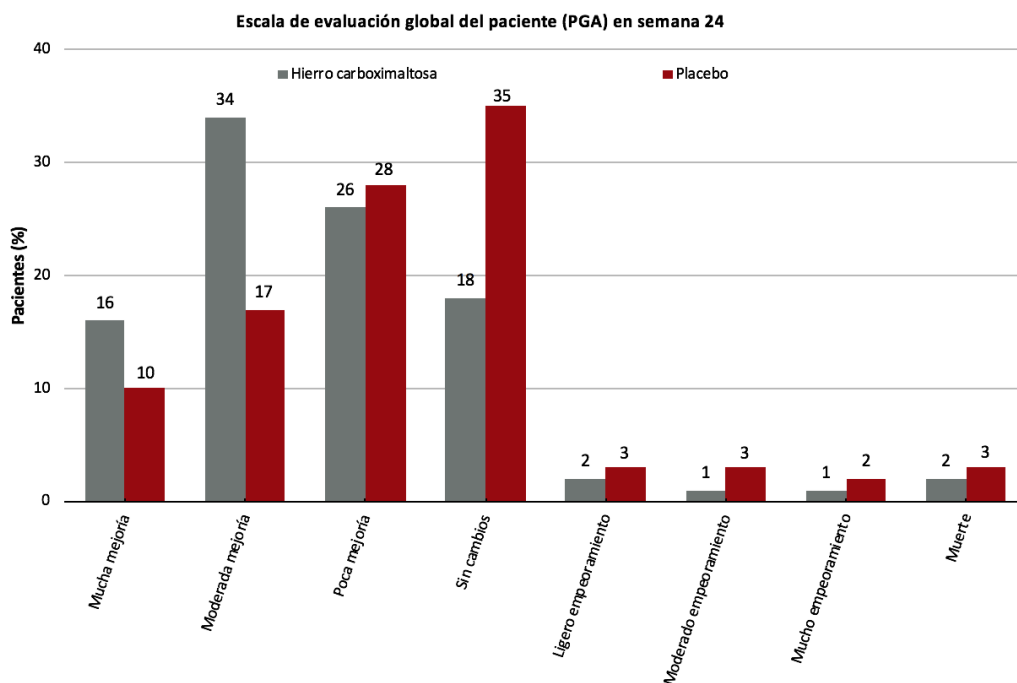


Figura 6. Resultados del PGA en la semana 24, estudio FAIR-HF. Adaptado de Anker et al. (76).

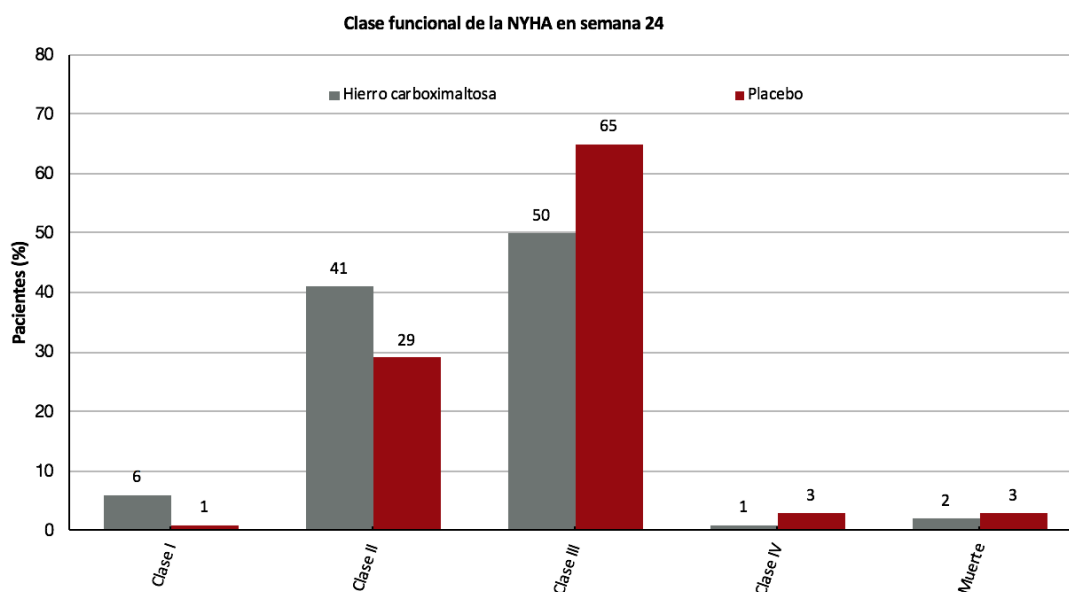


Figura 7. Resultados de la NYHA en la semana 24, estudio FAIR-HF. *Adaptado de Anker et al. (76).*

El estudio CONFIRM-HF fue diseñado posteriormente para evaluar los beneficios y la seguridad de una dosis mayor y más simplificada de FCM durante un seguimiento más prolongado (52 semanas). Se incluyeron 304 pacientes con IC estables, FEVI deprimida ($\leq 45\%$), NYHA II o III, DH, NT-proBNP >400 pg/ml y Hb <15 g/dl. El esquema de tratamiento consistió en una fase de corrección, donde se administró un bolo iv. de FCM de 10 o 20 ml (equivalente a 500 o 1000 mg de hierro, respectivamente) o bien suero salino al 0,9% en el caso de placebo, que se administraron al inicio y en la semana 6. Las dosis se ajustaron según el peso y la hemoglobina basales. Se siguió de una fase de mantenimiento en la cual se administraron 500 mg de FCM iv. en las semanas 12, 24 y 36 si persistía el DH (58, 77, 78). El grupo de tratamiento con hierro iv. presentó una mejoría de 33 metros en el TM6M a los 6 meses en comparación con placebo, que se mantuvo en todos los subgrupos y al año del inicio del tratamiento. También se constató una mejoría significativa de los objetivos secundarios, como la clase funcional

de la NYHA, PGA o la puntuación de KCCQ. A diferencia de los estudios previos, el tratamiento con FCM se asoció con menor riesgo de hospitalizaciones por IC (HR: 0,39; IC 95%: 0,19-0,82; p=0,009) (78).

Un metanálisis llevado a cabo por Anker *et al.* (79), analizó los efectos del tratamiento con FCM frente a placebo sobre los ingresos recurrentes y la mortalidad en los pacientes con IC y DH en 4 ensayos clínicos que comparaban FCM y placebo (FER-CARS-01, FAIR-HF, EFFICACY-HF, CONFIRM-HF). De los 839 pacientes incluidos, cerca de un 90% provenían de los estudios FAIR-HF y CONFIRM-HF. Comparado con placebo, el tratamiento con FCM demostró reducir el riesgo de ingresos cardiovasculares (CV) recurrentes y mortalidad CV (HR: 0,59; IC 95%: 0,40-0,88; p=0,009), ingresos por IC recurrentes y mortalidad CV (HR: 0,53; IC 95%: 0,33-0,86; p=0,011) e ingresos CV recurrentes y mortalidad global (HR: 0,6; IC 95%: 0,41-0,88; p=0,009). El tratamiento con hierro iv. no se asoció con eventos adversos mayores.

1.14.4. Recomendaciones del tratamiento con hierro intravenoso en la insuficiencia cardiaca

En base a la evidencia descrita anteriormente, las guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016 dieron una recomendación clase IIa, nivel de evidencia A, al tratamiento con FCM para pacientes sintomáticos con IC-FER y DH (ferritina sérica <100 µg/l, o ferritina sérica 100-299 µg/l e IST <20%) para mejorar los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida (1, 55).

Las guías de 2017 de la American Heart Association/American College of Cardiology indicaron el tratamiento con hierro iv. con un grado de recomendación más

bajo (clase IIb, y nivel de evidencia B-R) en pacientes con IC sintomática (NYHA II o III) y DH (ferritina sérica <100 µg/l, o ferritina sérica 100-300 µg/l e IST <20%) para mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida (19).

A pesar de estas recomendaciones, son necesarios más estudios para analizar los beneficios y seguridad del tratamiento con hierro a largo plazo, así como determinar cuáles son los mejores parámetros de depósito de hierro para guiar el tratamiento (58).

1.14.5. Dosis recomendadas y manejo de la ferropenia en la insuficiencia cardiaca

El FCM contiene 50 mg/ml de hierro. Una ampolla de 10 ml contiene 500 mg de hierro. La dosis inicial recomendada se calcula con el peso y la Hb. La máxima dosis recomendada es de 1000 mg de hierro (20 ml de FCM) /semana (Tabla 2).

El FCM se puede administrar como bolo lento no diluido (100 mg/min o 1000 mg en 15 minutos) o como infusión, teniendo en cuenta que no se puede diluir en exceso porque afectaría a la estabilidad del fármaco. Se debe evaluar la posibilidad de efectos adversos los 30 minutos posteriores a la administración del tratamiento. Tras la administración de la dosis correctora se recomienda evaluar el perfil férrico a los 3 meses del tratamiento. No se recomienda analizar la ferritina precozmente, ya que suele estar elevada y no sirve como marcador del hierro.

Si persistiera el DH se debería repetir el tratamiento. Si no existiera mejoría o la Hb disminuyera habría que estudiar causas subyacentes, sobre todo pérdida oculta de sangre (80).

Tabla 2. Dosis de hierro carboximaltosa en la insuficiencia cardiaca con déficit de hierro.

Peso	35-70 kg			≥ 70 kg		
	Hb (g/dl)	< 10	≥ 10 - <14	≥ 14	< 10	≥ 10 - <14
Dosis 1ª semana	1000 mg	1000 mg	500 mg	1000 mg	1000 mg	500 mg
Dosis 2ª semana	500 mg	-	-	1000 mg	500 mg	-

Adaptado de Manito et al. (55).

Hb: hemoglobina.

1.15. Evaluación del contenido miocárdico de hierro por resonancia magnética cardiaca

Actualmente, la RMC es la técnica más precisa para la cuantificación de volúmenes, masa y función sistólica izquierda y derecha. Mediante la evaluación de la fibrosis con el realce tardío de gadolinio se puede identificar la causa de la IC y junto con los defectos de perfusión es posible estratificar el riesgo de los pacientes (81).

La secuencia T2* RMC es el método de elección para la cuantificación del contenido miocárdico de hierro (81, 82). Permite detectar y analizar semicuantitativamente la sobrecarga de hierro. Además, es una técnica reproducible, con valor pronóstico, y que permite monitorizar los efectos de los diferentes tratamientos (81, 83). Existe una relación inversa entre los valores de T2* y la concentración de hierro en el miocardio. Valores más bajos de T2* indican mayor concentración de hierro en el miocardio (83).

Recientemente se ha estudiado el papel de T1 mapping en la cuantificación miocárdica de hierro y ha mostrado tener ventajas sobre T2*. Al igual que T2*, valores más bajos de T1 mapping indican mayor concentración de hierro (81, 83).

En un estudio piloto llevado a cabo por nuestro grupo, se incluyeron 8 pacientes con IC-FER sintomática (NYHA II-III) y DH, a los que se les realizó una RMC incluyendo T2*, basal y una mediana de 42 días (rango intercuartílico 35-48) tras la administración de FCM. El coeficiente de correlación de Spearman o Pearson (r) se utilizó para el análisis bivariado. Se realizó un análisis de correlación parcial entre los cambios en la

FEVI (Δ FEVI) y en $T2^*(\Delta T2^*)$ ajustado por la anemia basal. La mitad de los pacientes tenían anemia.

Tras la administración de FCM $T2^*$ disminuyó de una mediana de 39,5 (35,9-48) a 32 ms (32-34,5), $p=0,012$ (Figura 8).

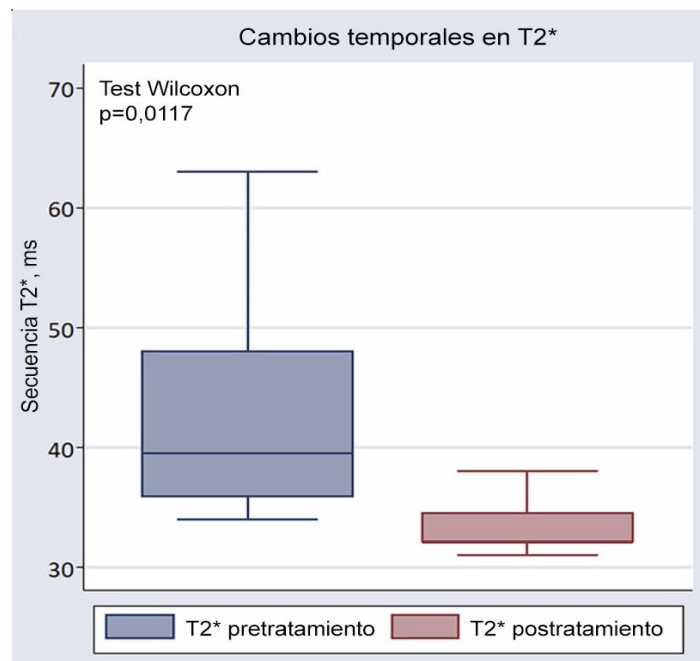


Figura 8. Cambios temporales en la secuencia de RMC $T2^*$ tras FCM intravenoso. *Adaptado de Nuñez et al. (84)*

Simultáneamente, se observó una tendencia a un aumento de la mediana de FEVI [40% (36-44,5) a 48,5% (38,5-53), $p=0,091$]. En el análisis de correlación bivariado, $\Delta T2^*$ se asoció fuertemente con Δ FEVI ($r -0,747$, $p=0,033$). Tras el ajuste por la anemia basal esta asociación de mantuvo [r (parcial): $-0,865$, R^2 (parcial) o proporción de varianza compartida: $0,748$, $p=0,012$]. Un análisis de regresión de la mediana respaldó estos hallazgos. Además, por cada descenso de 1 unidad de $\Delta T2^*$ hubo un aumento

asociado de la mediana de la FEVI en un factor de 0,81 ($p=0,007$), ajustado por la anemia basal. Los resultados no se modificaron cuando se ajustaron por la diferencia absoluta de hemoglobina, el descenso de 1 unidad de $\Delta T2^*$ se relacionó con un aumento de la mediana de FEVI de 0,88 ($p=0,039$) (Figura 9) (84).

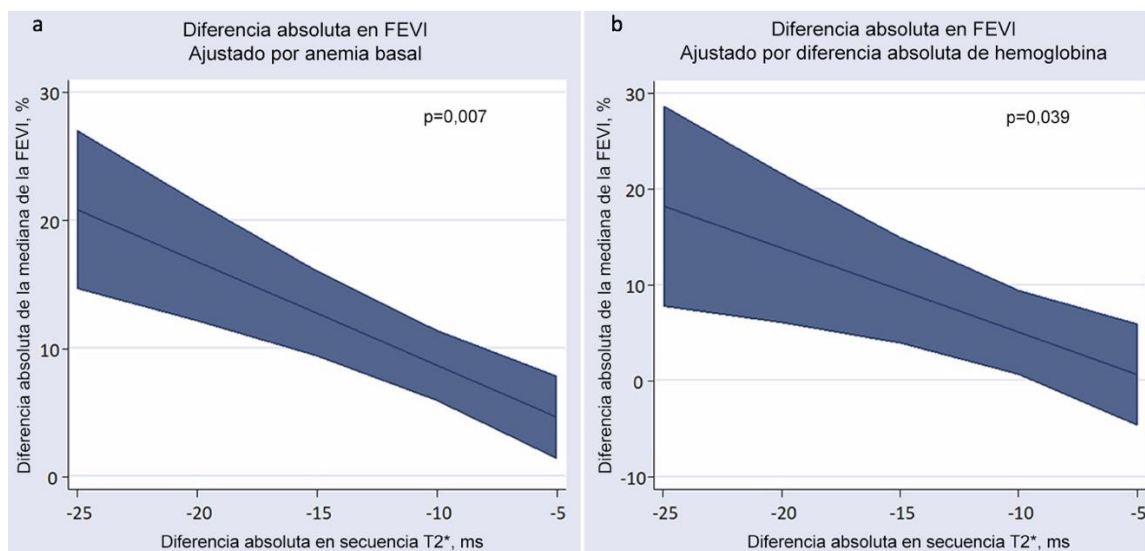


Figura 9. Correlación entre cambios en T2* y cambios en FEVI ajustado por anemia basal (a). Correlación entre cambios en T2* y cambios en FEVI ajustado por diferencia absoluta de hemoglobina (b). *Adaptado de Nuñez et al. (84).*

Hipótesis de Trabajo

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Con la evidencia previamente descrita y el estudio piloto realizado por nuestro grupo, postulamos que la secuencia T2* de la RMC sería suficientemente sensible para detectar cambios en el contenido miocárdico de hierro tras la administración de hierro intravenoso en pacientes con IC y DH, y que esos cambios se correlacionarían con cambios simultáneos en parámetros de gravedad de la IC.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo primario

Determinar y cuantificar los cambios en el contenido miocárdico de hierro a los 7 y 30 días después de la administración de FCM iv. o placebo. Tales cambios serán evaluados por T2* y el mapeo T1.

3.2. Objetivos secundarios

- Correlacionar los cambios en el contenido miocárdico de hierro tras la administración de FCM iv. vs. placebo con la evolución de marcadores subrogados de gravedad de la enfermedad a los 7 y 30 días: a) FEVI, b) capacidad funcional (TM6M y clase funcional de la NYHA), c) calidad de vida (KCCQ), y d) biomarcadores (NT-proBNP).

- Evaluar los cambios en el contenido miocárdico de hierro estratificados en tres subgrupos: a) edad >75 años vs. ≤75 años, b) anemia vs. no anemia (de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud) y c) etiología isquémica vs. no isquémica.

- Correlacionar el contenido miocárdico de hierro y sus cambios con marcadores sanguíneos relacionados con la biología/deficiencia de hierro a los 7 y 30 días (IST, ferritina).

3.3. Objetivos de seguridad

Basado en estudios previos (78, 85), la vigilancia de seguridad se basará en: a) trastornos generales y alteraciones en el sitio de punción, b) enfermedades cutáneas, c)

enfermedades del sistema nervioso, d) enfermedades del sistema gastrointestinal, e) enfermedades vasculares, f) trastornos laberínticos y del oído, g) lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento, y h) complicaciones cardíacas.

Material y Métodos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de FCM [Ferinject[®], Vifor Pharma (Glattbrugg, Switzerland)] iv. frente a placebo, en el contenido miocárdico de hierro mediante RMC. El estudio se llevó a cabo en cinco centros de la Comunidad Valenciana (Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital de Manises, Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, y Consorcio Hospital General Universitario de Valencia).

Este ensayo incluyó pacientes con IC establecida y DH. Una vez que se cumplieron los criterios de inclusión y se firmó el consentimiento informado, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir FCM iv. o placebo. El contenido miocárdico de hierro se evaluó mediante RMC en 3 puntos temporales: 1) basal (antes de la administración de hierro/placebo), 2) 7 días después de la aleatorización y 3) 30 días después de la aleatorización. A los 30 días, los pacientes asignados a placebo que seguían presentando DH recibieron FCM iv. (Figura 10).

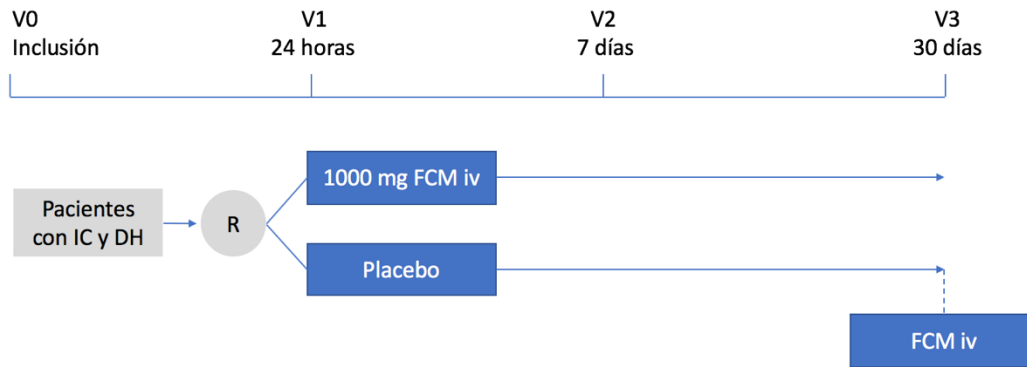


Figura 10. Esquema del diseño del estudio. DH: déficit de hierro; FCM: hierro carboximaltosa; IC: insuficiencia cardíaca; iv: intravenoso; R: randomización; V: visita.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (1996) y la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización. El protocolo del estudio fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) el 6 de diciembre de 2016 y por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia el 26 de enero de 2017, con una enmienda el 22 de junio de 2017.

Los estudios de RMC se realizaron en ERESA (Valencia) y los parámetros de laboratorio se analizaron en laboratorios locales.

El estudio está registrado en <http://clinicaltrials.gov> (NCT03398681).

4.2. Población de estudio

La población de estudio incluyó pacientes con IC crónica estable (NYHA II-III), FEVI <50%, DH [ferritina <100 µg/l (déficit absoluto) o 100-299 µg/l e IST <20% (déficit funcional)] y Hb <15 g/dl. Todos los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con IC crónica seguidos de forma ambulatoria
- Mayores de 18 años
- Pacientes en clase II-III de la NYHA con tratamiento médico óptimo (según lo determinado por el investigador) durante al menos 4 semanas, sin cambios de dosis de fármacos de IC durante las últimas 2 semanas (con la excepción de los diuréticos)
- Niveles elevados de péptidos natriuréticos (NT-proBNP >400 pg/ml) en la visita de selección
- FEVI <50% documentada en los últimos 12 meses
- Deficiencia de hierro en la visita de selección, definida como: nivel de ferritina sérica <100 µg/l o nivel de ferritina 100-299 µg/l cuando el IST es inferior al 20%, con hemoglobina <15 g/dl
- El participante está dispuesto y es capaz de dar su consentimiento informado para participar en el estudio

4.2.2. Criterios de exclusión

- Sensibilidad conocida a cualquiera de los productos a administrar por protocolo

- Historia de sobrecarga de hierro adquirida
- Enfermedad valvular grave, o cirugía cardíaca programada en los próximos 30 días
- Infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses antes de la visita de selección
- Bypass coronario, intervención percutánea (por ejemplo, cardíaca, cerebrovascular y aórtica, excepto cateterismos diagnósticos, que sí están permitidos), o cirugía mayor, incluyendo cirugía torácica y cardíaca, en los últimos 3 meses antes de la visita de selección
- Revascularización programada por cardiopatía isquémica en los siguientes 30 días
- Resincronización cardíaca programada en de los próximos 30 días
- Pacientes con sangrado activo en los últimos 30 días
- Pacientes con infección activa conocida o malignidad activa
- Pacientes con necesidad inmediata de transfusión o Hb ≥ 15 g/dl
- Anemia por razones distintas al DH
- Terapia inmunosupresora o diálisis
- Historia de eritropoyetina, terapia con hierro intravenoso y transfusión de sangre en las 12 semanas anteriores
- Tratamiento con hierro oral a dosis >100 mg/día en la semana previa a la visita de selección
- Contraindicaciones para RMC, incluido marcapasos no compatibles y desfibriladores, implantes cocleares, clips de aneurismas cerebrales, claustrofobia u obesidad abdominal que no permita la realización de la prueba por problemas de espacio físico

- Mujeres embarazadas o lactantes
- Sujeto en edad fértil que no está dispuesto a usar medidas anticonceptivas adecuadas durante el estudio y hasta 5 días después de la última dosis programada de la medicación del estudio
- El sujeto no ha completado al menos 30 días desde la finalización de otro estudio de investigación o estudio de fármacos, o el sujeto está recibiendo otros agentes de investigación
- Cualquier tipo de trastorno que comprometa la capacidad del sujeto para dar consentimiento informado por escrito y/o para cumplir con los procedimientos del estudio

4.3. Aleatorización

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir FCM iv. o placebo mediante una aleatorización por bloques a través de un sistema web. Los pacientes y los investigadores fueron enmascarados al tratamiento.

4.4. Procedimientos del estudio

4.4.1. Resonancia magnética cardíaca

Las RMC fueron adquiridas de manera enmascarada y analizadas por dos cardiólogos expertos en un escáner 1,5 Tesla. Los tres estudios consecutivos de RMC fueron examinados por el mismo operador. No se utilizó contraste. Las secuencias se adquirieron con sincronización electrocardiográfica y con apneas.

Se realizaron secuencias de cine en reposo y eje corto cada 1 cm con secuencias de imágenes de precesión libres de estado estacionario (tiempo de resolución 37 ms; tamaño del vóxel: 1,7x1,7x7 mm). Se llevaron a cabo las siguientes mediciones: volúmenes ventriculares izquierdos (VI) telediastólicos y telesistólicos (ml/m²), FEVI por el método Simpson (%) y masa VI (g/m²), calculado mediante planimetría semiautomática de los bordes endocárdicos y epicárdicos en todas las secuencias de cine de eje corto.

La secuencia básica T2* es una secuencia de una sola apnea, multi-eco y eco gradiente (tamaño del vóxel: 1,6x1,6x8 mm) con 8 tiempos de eco (TE) desde 2,65 a 21 ms en el eje corto medioventricular. Para el análisis de T2*, se elige una región de interés (ROI) en el septo medioventricular izquierdo. El promedio de la señal de intensidad de ROI es medido en la serie de imágenes TE crecientes para dar una curva de decaimiento exponencial. El modelo de decaimiento monoexponencial y el algoritmo de ajuste de curva no lineal se utilizan para ajustar la curva para obtener una medición de T2*.

T1 mapping se realiza con secuencias MOLLI (*Modified Look-Locker Inversion Recovery*) con corrección de movimiento (tamaño del vóxel: 1,5x1,5x7 mm) en tres ejes cortos (basal, medias y apical). Después de generar las secuencias T1 mapping, se elige un ROI del septo medioventricular izquierdo en los tres ejes cortos y se calcula el promedio de los valores T1.

Todas las mediciones se realizaron con la plataforma Syngo MR C15, Siemens. El mismo protocolo se repitió a los 7 y 30 días.

4.4.2. Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M)

El TM6M se realizó en un área equipada para la reanimación cardiopulmonar. A los sujetos se les aconsejó que no hubieran realizado ejercicio vigoroso 2 h antes de la prueba y era aceptable una comida ligera antes de pruebas tempranas por la mañana o por la tarde. Las pruebas se realizaron a lo largo de un pasillo llano y recto con una superficie dura. El recorrido debía tener al menos 25 metros de longitud. Antes de la prueba, los sujetos debían tener los signos vitales medidos en posición sentada después de un descanso de 10 min. A los sujetos se les instruyó que caminaran la longitud del pasillo a su propio ritmo durante 6 minutos. La distancia recorrida en 6 minutos fue registrada. Se permitió el descanso del paciente si lo precisaba. Asimismo, se hizo todo lo posible para que el mismo investigador supervisara todos los tests de un mismo paciente.

4.4.3. Cuestionario de calidad de vida de Kansas City (KCCQ)

El KCCQ es un instrumento autoaplicable diseñado para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con IC crónica. Está compuesto por 23

ítems (15 preguntas) que componen 7 dominios: limitación física, síntomas (estabilidad, frecuencia y gravedad), autocuidado, calidad de vida y limitación social. Se puntúa cada respuesta desde 1 hasta 5, 6 o 7 puntos, siendo 1 la puntuación más baja. La suma de los ítems de cada dimensión se transforma en una escala de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado. Posteriormente, se calculan dos puntuaciones resumen: el sumario clínico (Clinical Summary Score), resultado de la suma de la puntuación de los dominios limitación física y síntomas, excluyendo de este último la estabilidad de los síntomas; y el sumario general (Overall Summary Score), que es la suma del sumario clínico y de los dominios de calidad de vida y limitación social (86, 87).

Los pacientes rellenaron la versión española del KCCQ con la ayuda del equipo de enfermería.

4.4.4. Biomarcadores

Las muestras de sangre fueron recogidas por enfermería de cada centro y procesadas en el laboratorio local.

Los siguientes parámetros se registraron en estado basal, a los 7 y 30 días:

- Hematología: hemoglobina, hematocrito, ADE, volumen corpuscular medio (VCM) y hemoglobina corpuscular media (HCM)
- Electrolitos: sodio, potasio, cloro
- Parámetros de DH: ferritina e IST
- Parámetros de la función renal: creatinina sérica, urea y filtrado glomerular estimado (FGE)

- Parámetros de la función hepática: alanina amino-transferasa (ALT) y aspartato amino-transferasa (AST)
- Biomarcadores de IC: NT-proBNP

4.4.5. Visitas clínicas

VISITA 0: SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ELEGIBILIDAD

La selección de los pacientes se realizó en un entorno ambulatorio. Antes de la asignación del tratamiento se realizaron las pruebas y procedimientos basales.

Los siguientes procedimientos se llevaron a cabo en la visita de selección/basal:

- Firma y fechado del consentimiento informado
- Revisión de los criterios de inclusión/exclusión
- Datos demográficos: la fecha de nacimiento, el sexo, la raza, el hábito tabáquico y los hábitos de consumo de alcohol se registraron en el cuaderno de recogida de datos (CRD).
- Antecedentes médicos completos: evaluación de la clase funcional de la NYHA, duración de la enfermedad, tratamientos previos de IC, otras enfermedades previas y sus tratamientos, cirugías, alergias y otros factores relevantes. Se hizo hincapié en constatar los medicamentos recibidos en los últimos 30 días. Todas estas variables se recogieron en el CRD por un cardiólogo capacitado perteneciente a la Unidad de IC.
- Examen físico completo: Fue realizado por un cardiólogo capacitado perteneciente a la Unidad de IC.

- Signos vitales: frecuencia cardíaca y presión arterial en reposo, medidas por enfermeras capacitadas de la Unidad de IC
- Electrocardiograma: Se realizó un ECG de 12 derivaciones a cada participante. Se registraron al menos los siguientes parámetros del ECG: ritmo, frecuencia cardíaca y duración del QRS. Fue realizado por enfermeras capacitadas de la Unidad de IC.
- Pruebas de laboratorio
- TM6M: fue realizado por enfermeras capacitadas de la unidad de IC
- KCCQ: fue realizado por enfermeras capacitadas de la unidad de IC
- RMC: se realizó después de la selección del paciente y antes de la aleatorización en ERESA.
- Ecocardiografía: Se realizó una ecocardiografía basal después de la selección del paciente y antes de la asignación al azar en el Servicio de Cardiología.
- Registro de medicamentos concomitantes

VISITA 1: ALEATORIZACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO

Se realizaron los siguientes procedimientos:

- Aleatorización
- Examen físico completo
- Signos vitales: frecuencia cardíaca y presión arterial en reposo
- Evaluación de la clase funcional de la NYHA
- Tratamiento del estudio (administración intravenosa de FCM vs. placebo)
- Evaluación de eventos adversos y seguridad

VISITA 2: 7 ± 2 DÍAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se realizaron los siguientes procedimientos:

- Examen físico completo
- Signos vitales: frecuencia cardiaca y presión arterial en reposo
- Evaluación de la clase funcional de la NYHA
- Pruebas de laboratorio
- TM6M: Se realizó por enfermeras capacitadas de la unidad de IC.
- KCCQ: Se realizó por enfermeras capacitadas de la unidad de IC.
- RMC: Se programó una segunda RMC 7 ± 2 días después de la administración del tratamiento del estudio.
- Eventos adversos clínicos (muerte por todas las causas o reingreso por IC aguda desde la aleatorización).
- Evaluación de eventos adversos y seguridad

VISITA 3: 30 ± 2 DÍAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

A los 30 días, los pacientes asignados al placebo recibieron FCM iv. cuando persistía el DH. Se realizaron los siguientes procedimientos:

- Registro de medicamentos concomitantes
- Examen físico completo
- Signos vitales: frecuencia cardiaca y presión arterial en reposo
- Evaluación de la clase funcional de la NYHA
- TM6M

- KCCQ
- Electrocardiograma: se registraron los mismos parámetros
- Pruebas de laboratorio
- RMC: Se programó una tercera RMC 30 ± 3 días después de la administración del tratamiento en ERESA.
- Ecocardiografía: Se realizó una segunda ecocardiografía 30 ± 3 días después de la administración del tratamiento en el Servicio de Cardiología de cada centro.
- Eventos adversos clínicos (muerte por todas las causas o reingreso por IC aguda desde la aleatorización).
- Evaluación de eventos adversos y seguridad

VISITAS ADICIONALES

Las visitas adicionales fueron efectuadas por el médico a cargo de los pacientes por razones bioquímicas o clínicas en ambos brazos terapéuticos. El motivo de cada visita se indicó en el CRD, así como la medicación concomitante y eventos adversos clínicos.

4.5. Intervenciones del estudio

Los pacientes seleccionados fueron aleatorizados para recibir FCM vs. placebo.

4.5.1. Carboximaltosa férrica intravenosa (FCM)

La solución de carboximaltosa férrica [Ferinject® (FCM), Vifor Pharma (Glattbrugg, Suiza)] se administró como una perfusión de 20 ml (que es la cantidad de FCM equivalente a 1000 mg de hierro) diluida en una solución salina estéril (0,9% de NaCl) administrado durante al menos 15 min. La administración del fármaco del estudio se produjo después de completar todas las evaluaciones basales relacionadas con el estudio (incluyendo evaluaciones de la calidad de vida, RMC y recolección de muestras de sangre).

4.5.2. Placebo

Solución salina normal (0,9% NaCl) administrada según las instrucciones del tratamiento activo. Dado que el FCM es una solución marrón oscura fácilmente identificable, el personal responsable de la preparación del tratamiento no intervino en cualquier evaluación del estudio. Para garantizar el enmascaramiento, los materiales utilizados para la administración del tratamiento se cubrieron con papel de aluminio.

4.5.3. Fármacos concomitantes

La indicación de otros fármacos en ambos grupos de tratamiento se hizo de acuerdo con las recomendaciones actuales para la práctica clínica e incluyen la administración de nitratos, IECA, ARA-II, ARM, ARNI, BB, digoxina, diuréticos de asa y otros agentes diuréticos tales como tiazidas y clortalidona.

4.6. Datos clínicos recogidos

Durante las sucesivas visitas se recogieron los siguientes datos:

- Datos demográficos: fecha de nacimiento y sexo del paciente
- Historia médica: etiología de la IC y fecha de su diagnóstico, episodios de descompensación en el último año, NYHA previa al ingreso, factores de riesgo cardiovascular, otras patologías cardíacas y comorbilidades del paciente
- Datos de exploración física: peso, talla, frecuencia cardíaca, presión arterial, auscultación pulmonar (presencia de crepitantes), edemas en miembros inferiores, ingurgitación yugular a 45°, hepatomegalia y reflujo hepato-yugular
- Datos clínicos: NYHA y presencia de ortopnea
- Medicación concomitante
- Datos del ECG de 12 derivaciones: frecuencia, ritmo, duración del QRS, bloqueo de rama y criterios de hipertrofia ventricular izquierda
- Datos del ecocardiograma: FEVI por el método Simpson (%), diámetros ventriculares diastólicos y sistólicos (mm), grosor de septo y pared posterior (mm), diámetro auricular izquierdo (mm), onda E y onda A (cm/s), cociente E/A, e' septal, lateral y media (cm/s), cociente Ee', existencia de valvulopatía y grado de la misma, y presión arterial pulmonar sistólica estimada (PAPs) (mmHg)
- Datos de laboratorio: los descritos anteriormente
- Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M): frecuencia cardíaca y distancia recorrida
- Cuestionario de calidad de vida de Kansas City (KCCQ)

- RMC: FEVI (%), diámetros ventriculares diastólicos y sistólicos indexados (mm/m^2), grosor de septo y pared posterior (mm), masa ventricular indexada (g/m^2), volúmenes ventriculares diastólicos y sistólicos indexados (ml/m^2), T2* (ms) y T1 mapping (ms)

4.7. Fuentes de recogida de información

La información relacionada con la historia médica, exploración física, ECG, TM6M y KCCQ se recogió directamente por el investigador y fueron anotados en el CRD.

Los datos de laboratorio y de las pruebas de imagen fueron obtenidos a través de la historia clínica digital y anotados también en el CRD.

4.8. Seguimiento

Ningún paciente se perdió durante el seguimiento. Los valores de T2* y T1 mapping no se pudieron obtener de manera precisa en 3 (5 RMC) y 2 pacientes (3 RMC), respectivamente. Las razones de la falta de disponibilidad fueron el rechazo a repetir una RMC (1 paciente) y problemas técnicos en la adquisición de la imagen (2 pacientes). En estos casos, T2* y T1 mapping fueron imputados.

4.9. Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó según los siguientes parámetros: 1) dos brazos de tratamiento, 2) potencia estadística del objetivo primario del 80%, y 3) error alfa de 0,05.

Utilizamos medidas repetidas ANOVA utilizando la prueba de Lawley-Hotelling para evaluar el efecto del tratamiento. Basados en estudios piloto de nuestro grupo (84), predecimos una diferencia media de $9,25 \pm 8,69$ en T2* a los 30 días tras tratamiento con hierro iv. Además, anticipamos (basados en nuestros datos piloto) una correlación de 0,38 entre las medidas T2* al inicio y 1 mes después. La correlación de T2* al inicio y 7 días sería de 0,40, ya que esperamos que la correlación por lo general disminuya lentamente con el tiempo. Para una potencia deseada de 0,80 y un error tipo I de 0,025, necesitamos incluir 42 participantes para detectar una diferencia media de 9,25 en T2* en 1 mes, asumiendo que no existen diferencias con placebo (Figura 11 y Tabla 3). A lo largo del periodo de investigación, esperamos un 10-20% de pérdidas durante el seguimiento, por lo que aumentamos el tamaño de la muestra a 50 pacientes (25 pacientes por brazo de tratamiento).



Figura 11. Curva de potencia estadística.

Tabla 3. Relación entre potencia estadística, tamaño muestral y error tipo alfa.

Potencia deseada	Potencia actual	Tamaño de la muestra	Alfa
0,8	0,800902	50	0,01
0,9	0,903439	62	0,01
0,8	0,809028	42	0,025
0,9	0,901044	52	0,025
0,8	0,81895	36	0,05
0,9	0,911696	46	0,05

4.10. Análisis estadístico

Todas las comparaciones estadísticas se realizaron bajo el principio de intención de tratar. Las variables continuas se presentaron como mediana (rango intercuartílico - RIC). Los datos discretos se interpretaron como frecuencia y porcentaje. Las características basales de ambos grupos se compararon con el test de Chi-cuadrado o Wilcoxon.

Las comparaciones estadísticas para el objetivo primario de eficacia probaron la hipótesis nula de que no hay diferencias en los cambios en el contenido miocárdico de hierro según lo estimado por T2* y T1 mapping en pacientes tratados con FCM intravenosa o placebo a los 30 días. La hipótesis alternativa establece diferencias en cualquier dirección. Debido a la disponibilidad de dos puntos de tiempo, la evaluación a los 7 días se consideró un objetivo co-primario.

Un modelo de regresión lineal mixta (LMRM) se utilizó para analizar el objetivo primario. Todos los análisis incluyeron ajustes para el centro hospitalario (como variable de grupo), la interacción del término de la visita de tratamiento (7 y 30 días) y el valor basal (pretratamiento) del resultado regresivo. La inclusión de covariables se basó en el juicio clínico o en las desigualdades de la aleatorización al inicio del estudio. Para el objetivo primario y co-primario el modelo incluyó una comparación entre grupos (FCM vs. placebo) a los 30 y 7 días respectivamente. Se utilizó el mismo enfoque para los análisis de subgrupos. Para el análisis de las correlaciones de los cambios de T2* y T1 mapping y los cambios de FEVI, TM6M, clase funcional de la NYHA, KCCQ, NT-proBNP, ferritina e IST, utilizamos un análisis de regresión lineal. Para este análisis, la estratificación a los 7 y 30 días se ignoró bajo el supuesto de que estas correlaciones

pueden seguir siendo las mismas durante el seguimiento. Estos modelos de correlación incluyeron la interacción entre el tratamiento y la delta del parámetro evaluado. Se comprobó la normalidad de los residuos. Como análisis preespecificado, no se realizó ningún ajuste para comparaciones múltiples.

Los resultados de LMRM y análisis de regresión lineal se presentaron como mínimos cuadrados (LSM) con intervalo de confianza (IC) del 95%.

Los valores perdidos de T2* y T1 mapping fueron imputados utilizando el análisis de sensibilidad basado en referencias a través de la imputación múltiple para ensayos longitudinales con desviación de protocolo (88).

Un valor de p menor de 0,05 se consideró significativo en todos los casos. Todos los análisis se realizaron utilizando Stata 15.1 (Stata Statistical Software, College Station, TX, USA). El procedimiento de imputación múltiple se realizó con un modelo especial dentro de Stata denominado “mimix”.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1. Características basales

Desde mayo de 2017 a junio de 2018, se preseleccionaron 55 pacientes para participar en el estudio. Finalmente, 53 pacientes se aleatorizaron para recibir FCM (n=27) o placebo (n=26) (Figura 12).

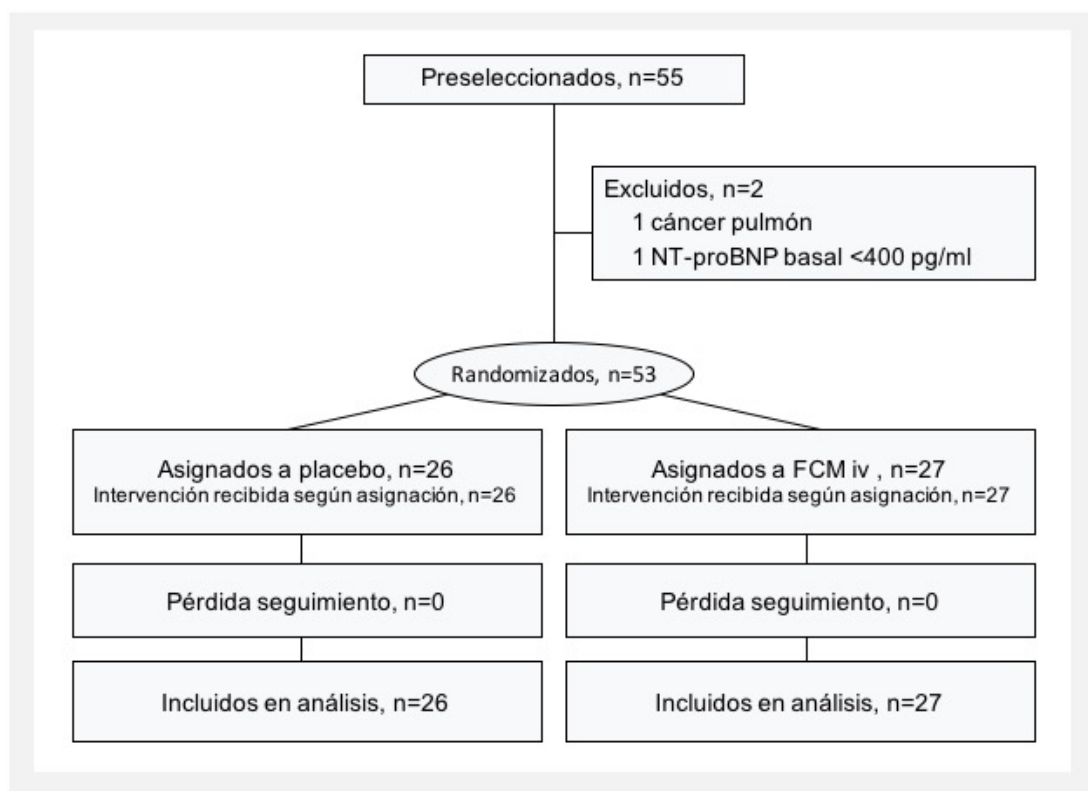


Figura 12. Diagrama de flujo. FCM: hierro carboximaltosa; iv: intravenoso; NT-proBNP: fracción amino-terminal del péptido natriurético cerebral.

La mediana de edad de la población fue de 73 (65-78) años, el 75,5% eran hombres, el 52% eran diabéticos tipo 2, 43,4% tenían cardiopatía isquémica, el 60,4%

había ingresado por IC aguda en el último año y la mayor parte estaban en clase funcional II de la NYHA (94,3%).

La mediana (RIC) de FEVI por RMC, NT-proBNP y filtrado glomerular estimado fue de 39% (33-45%), 1690 (1010-2828) pg/ml y 60 (49,3-72,9) ml/min/1.73 m², respectivamente. Basalmente todos los pacientes al inicio tenían DH, de ellos 37 (69,8%) y 16 (30,2%) presentaron DH absoluto y funcional, respectivamente. La mediana (RIC) de ferritina e IST fueron de 63 (33-114) µg/l y 15,7% (11-19,2%), respectivamente. La anemia (definida según los criterios de la Organización Mundial de la Salud -OMS) estuvo presente en 16 (30,2%) pacientes.

La ferritina e IST basales no se correlacionaron con T2* (Spearman $r=-0,08$, $p=0,552$ y Spearman $r=-0,199$, $p=0,153$, respectivamente) o T1 mapping (Spearman $r=-0,02$, $p=0,903$ y Spearman $r=-0,173$, $p=0,216$, respectivamente).

Las características basales de los dos grupos de tratamiento se muestran en la Tabla 4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de tratamiento.

Los datos brutos (parámetros de RMC [T2*, T1 mapping y FEVI], KCCQ y TM6M) en las diferentes visitas (basal, 7 y 30 días), en los brazos de tratamiento se presentan en la Tabla 5.

Tabla 4. Características basales.

VARIABLES	Placebo (n=26)	Hierro iv. (n=27)	p
Características demográficas e historia médica			
Edad, años	71 (67-79)	73,5 (64-77)	0,957
Género (varón), n (%)	19 (73,1)	21 (77,8)	0,691
Hipertensión arterial, n (%)	19 (73,1)	22 (81,5)	0,465
Dislipemia, n (%)	16 (61,5)	18 (66,7)	0,697
Diabetes Mellitus, n (%)	14 (53,8)	15 (55,6)	0,901
Fumador, n (%)	16 (61,5)	15 (55,6)	0,659
Enfermedad coronaria, n (%)	10 (38,5)	13 (48,1)	0,477
Ingreso previo por ICA en el último año, n (%)	16 (61,5)	16 (59,3)	0,865
EPOC, n (%)	6 (23,1)	7 (25,9)	0,810
ERC, n (%)	7 (26,9)	8 (29,6)	0,827
Ictus, n (%)	6 (23,1)	2 (7,4)	0,111
Enfermedad arterial periférica, n (%)	4 (15,4)	4 (14,8)	0,954
NYHA, n (%)			0,080
II	26 (100)	24 (88,9)	
III	0	3 (11,1)	
Signos vitales			
Frecuencia cardiaca, lpm	68 (64-77)	73 (68-82)	0,262
PAS, mmHg	125 (113-146)	117 (109-132)	0,142
Electrocardiograma y ecocardiograma			
Fibrilación auricular, n (%)	14 (53,8)	10 (37,0)	0,219
BCRIHH, n (%)	6 (23,1)	6 (22,2)	0,941
FEVI, %	37 (32-43)	40 (33,5-45)	0,643
Parámetros de RMC			
VTDVII, ml/m ²	122,1 (101,5-137,9)	107 (80,1-143,9)	0,109

VTSVII, ml/m ²	72,5 (55,1-87,6)	63,5 (40,6-84)	0,096
DTDVII, mm/m ²	30,8 (28-33,5)	30,9 (26,9-31,9)	0,493
DTSVII, mm/m ²	23,1 (21,1-26,9)	23,7 (23,0-26,8)	0,648
FEVI, %	37 (31-45)	43 (36-48)	0,128
T2*, ms	37 (31-42)	40 (34-45)	0,196
T1 mapping, ms	1072 (1030-1116)	1082 (1052-1122)	0,173
Laboratorio			
Hemoglobina, g/dl	13,4 (12,7-14,6)	13,1 (11,9-13,4)	0,084
Anemia (criterios OMS), n (%)*	6 (23,1)	10 (37,0)	0,268
IST, %	15,4 (9,6-20,0)	15,7 (12,0-19,2)	0,790
Ferritina, ng/ml	47,8 (23,0-114,0)	73,0 (56,0-126,0)	0,072
DH absoluto, n (%)†	19 (73,1)	18 (66,7)	0,611
Sodio, mEq/l	141 (140-142)	140 (140-142)	0,669
Potasio, mEq/l	4,6 (4,4-4,8)	4,7 (4,2-5,0)	0,852
Urea, mEq/l	59 (45-84)	59 (45-77)	0,669
Creatinina, mg/dl	1,1 (0,9-1,5)	1,1 (0,9-1,4)	0,783
TFGe, ml/min/1,73 m ²	64,1 (48,9-79,3)	59,4 (50,0-71,3)	0,854
NT-proBNP, pg/ml	1213 (1010-2667)	1990 (976-2830)	0,505
Tratamiento médico			
Diuréticos, n (%)	24 (92,3)	25 (92,6)	0,969
Betabloqueantes, n (%)	21 (80,8)	25 (92,6)	0,204
IECA, n (%)	6 (23,1)	7 (25,9)	0,810
ARA-II, n (%)	4 (15,4)	5 (18,5)	0,761
Sacubitrilo/Valsartán, n (%)	8 (30,8)	10 (37,0)	0,630
Espironolactona, n (%)	3 (11,5)	2 (7,4)	0,607
Eplerenona, n (%)	13 (50,0)	10 (37,0)	0,341
Digoxina, n (%)	4 (15,4)	1 (3,7)	0,146

Ivabradina, n (%)	1 (3,9)	4 (14,8)	0,172
Nitratos, n (%)	2 (7,7)	2 (7,4)	0,969

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de his; DH: déficit de hierro; DTDVII: diámetro ventricular izquierdo telediastólico indexado; DTSVII: diámetro ventricular izquierdo telesistólico indexado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IST: índice de saturación de la transferrina; NYHA: *New York Heart Association*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del pro péptido natriurético cerebral; OMS: Organización Mundial de la Salud; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; VTDVII: volumen ventricular izquierdo telediastólico indexado; VTSVII: volumen ventricular izquierdo telesistólico indexado.

*Criterios de la OMS para anemia: hombres adultos, hemoglobina 13 g/dl, mujeres adultas no embarazadas, hemoglobina de 12 g/dl, mujeres adultas embarazadas, hemoglobina de 11 g/dl.

†Déficit absoluto de hierro: ferritina < 100 ng/ml.

Valores expresados como mediana (rango intercuartílico); variables categóricas expresadas como porcentajes.

Tabla 5. Características de los pacientes por visita.

Características pacientes	Basal			7 días			30 días			p omnibus
	Placebo (n=26)	Hierro iv. (n=27)	p	Placebo (n=26)	Hierro iv. (n=27)	p	Placebo (n=26)	Hierro iv. (n=27)	p	
T1 mapping, ms	1071,5 (1030-1116)	1082 (1052-1122)	0,395	1071 (1038-1112)	1064 (1048-1095)	0,919	1068,5 (1040-1088)	1081 (1066-1109)	0,471	<0,001
T2*, ms	37 (31, 42)	40 (34-45)	0,217	39 (35-42)	38 (35-41)	0,644	38,5 (34-45)	38 (36-42)	0,769	0,001
FEVI RMC, %	36 (31-45)	44 (36-49)	0,242	39 (34-49)	43 (35-53)	0,365	40 (31-46)	45 (38-53)	0,129	0,001
TM6M, m	273 (228-342)	312 (221-383)	0,869	286,5 (240-360)	306 (240-362)	0,881	297,5 (264-384)	312 (228-372)	0,738	0,014
KCCQ, sumario general	72,7 (54,3-91,1)	75,0 (63,0-92,2)	0,426	78,3 (53,6-88,3)	82,3 (70,5-94,3)	0,300	75,3 (51,0-86,3)	84,4 (68,8-91,7)	0,140	0,012
IST, %	15,4 (9,6-20,0)	15,7 (12,0-19,2)	0,472	15,0 (11,0-21,7)	39,0 (27,0-44,8)	0,001	14,8 (0,0-20,0)	27,2 (23,0-36,8)	<0,001	0,001
Ferritina, ng/ml	47,8 (23,0-114)	73,0 (56,0-126,0)	0,217	45,5 (21,0-109,0)	944,0 (790,8-1356,0)	<0,001	55,5 (29,3-107,0)	447,0 (294,0-632,3)	<0,001	<0,001
Hemoglobina, g/dl	13,4 (12,7-14,6)	13,1 (11,9-13,4)	0,267	13,3 (12,6-14,4)	12,6 (12,1-13,6)	0,315	13,1 (12,3-14,1)	13,1 (12,5-14,2)	0,943	0,178
NT-proBNP, pg/ml	1213,5 (1010-2667)	1990 (976-2830)	0,960	1328,5 (821-3268)	1790 (1009-2973)	0,422	1409 (805-2978)	2111 (858-3122)	0,500	0,856

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IST: índice de saturación de la transferrina; KCCQ: cuestionario de calidad de vida de Kansas City; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; RMC: resonancia magnética cardiaca; TM6M: test de la marcha de los 6 minutos

Valores continuos están expresados como mediana (rango intercuartílico).

5.2. Objetivo primario

Basalmente no hubo diferencias entre los dos brazos de tratamiento (Tabla 4). A los 7 días, los valores de T2* y T1 mapping fueron significativamente inferiores en el grupo de FCM comparado con placebo [36,6 ms (34,6-38,7) vs. 40 ms (38-42,1), $p=0,025$ y 1061 ms (1051-1072) vs. 1085 ms (1074-1095), $p=0,001$, respectivamente]. Del mismo modo, a los 30 días los valores de T2* fueron inferiores en el brazo de tratamiento activo [36,3 ms (34,1-38,5) vs. 41,1 ms (38,9-43,4), $p=0,003$]. No se observaron diferencias en la secuencia T1 mapping a 30 días [1075 ms (1065-1085) vs. 1079 ms (1069-1089), $p=0,577$] (Figura 13).

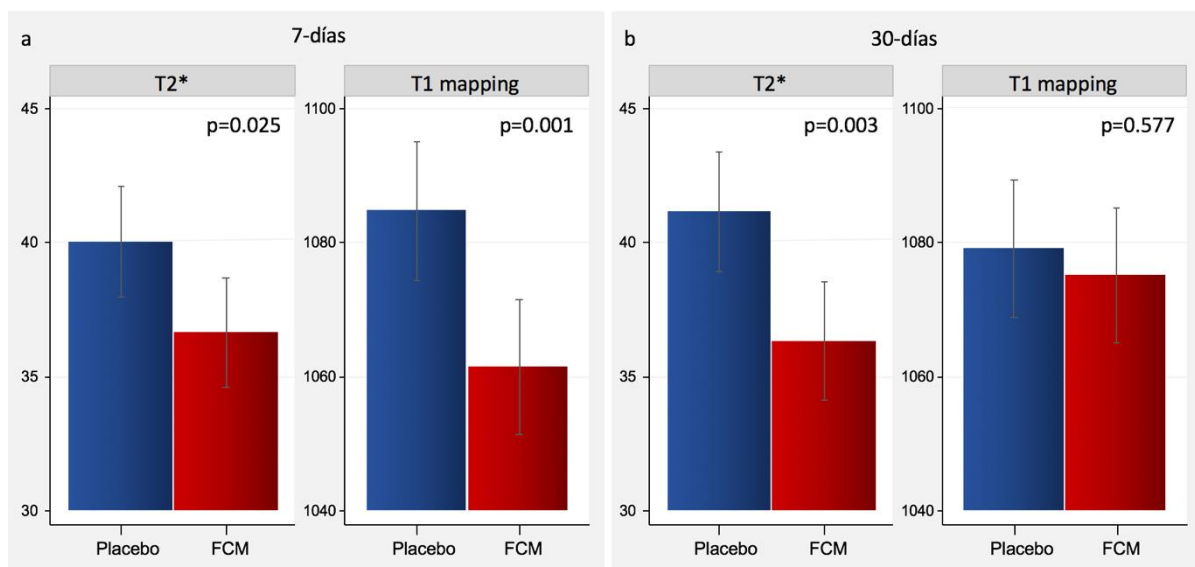


Figura 13. T2* y T1 mapping tras la administración de FCM. (a) Comparación a los 7 días de LSM (intervalo de confianza 95%) entre FCM y placebo. (b) Comparación a los 30 días de LSM (intervalo de confianza 95%) entre FCM y placebo. FCM: hierro carboximaltosa; LSM: mínimos cuadrados del análisis de regresión lineal mixta.

5.3. Objetivos secundarios

5.3.1. Correlacionar los cambios en el contenido miocárdico de hierro con la evolución de marcadores subrogados de gravedad de la enfermedad

a) Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la FEVI entre ambos tratamientos a los 7 y 30 días (Tabla 6).

En el brazo de FCM el descenso en T2* se asoció significativamente a un aumento de la FEVI (Figura 14-a). Para T1 mapping esta asociación fue similar y significativa (Figura 14-b).

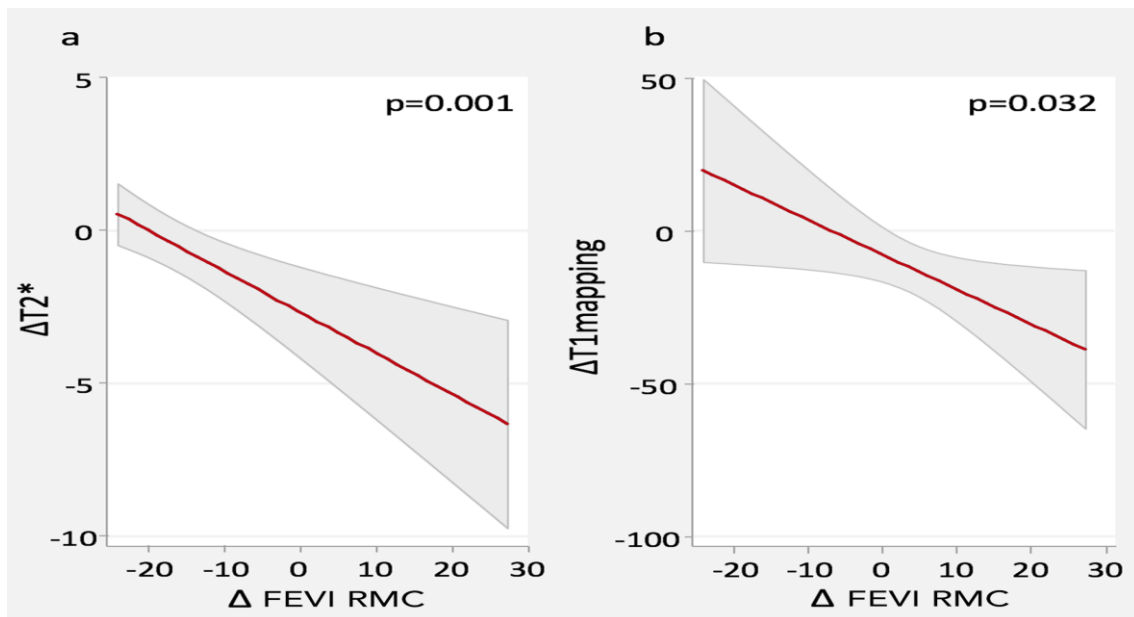


Figura 14. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en FEVI. Los valores son mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%) de cada análisis de regresión lineal. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RMC: resonancia magnética cardiaca.

Tabla 6. Efectos de la intervención en subrogados de gravedad y marcadores sistémicos del hierro.

Variables	Placebo (n=26)	Hierro iv. (n=27)	p
<i>7 días</i>			
FEVI, %	42,6 (40,3-45)	42,5 (40,2-44,8)	0,916
KCCQ	72,2 (66,8-77,6)	77,5 (72,5-82,5)	0,203
TM6M, m	287 (269-304)	297 (280-313)	0,402
Clase NYHA	1,91 (1,82-2,00)	1,90 (1,84-1,96)	0,700
NT-proBNP, pg/ml	1870 (1609-2131)	2305 (1859-2751)	0,102
Ferritina, ng/ml	102 (71-132)	993 (908-1078)	<0,001
IST, %	16,1 (14,1-18,1)	41,3 (34,5-48,1)	<0,001
<i>30 días</i>			
FEVI, %	40,9 (38,2-43,7)	44,8 (42,1-47,6)	0,056
KCCQ	70 (66,8-73,3)	76,9 (73,6-80,1)	<0,001
TM6M, m	299 (266-332)	299 (279-320)	0,992
Clase NYHA	1,90 (1,80-2,00)	1,72 (1,60-1,85)	<0,001
NT-proBNP, pg/ml	2656 (1891-3421)	2366 (1741-2992)	0,675
Ferritina, ng/ml	96 (68-124)	456 (434-479)	<0,001
IST, %	15 (14,1-15,8)	30,4 (26,1-34,8)	<0,001

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IST: índice de saturación de la transferrina; KCCQ: cuestionario de calidad de vida de Kansas City; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; TM6M: test de la marcha de los 6 minutos

Los valores están presentados como mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%) de cada modelo de regresión lineal mixta. Todos los modelos se ajustaron por centro hospitalario (como variable clúster), interacción del momento de la visita (7 y 30 días), valores basales de hemoglobina y el valor basal (pretratamiento) del resultado regresado.

b) Capacidad funcional (TM6M y clase funcional de la NYHA)

No se encontraron diferencias en el TM6M en ambos grupos en los dos puntos temporales (Tabla 6). Sin embargo, se observó una asociación significativa entre el descenso de T2* y el aumento de TM6M en el brazo de FCM (Figura 15-a). En T1 mapping, la asociación con los cambios en TM6M no fue significativa (Figura 15-b).

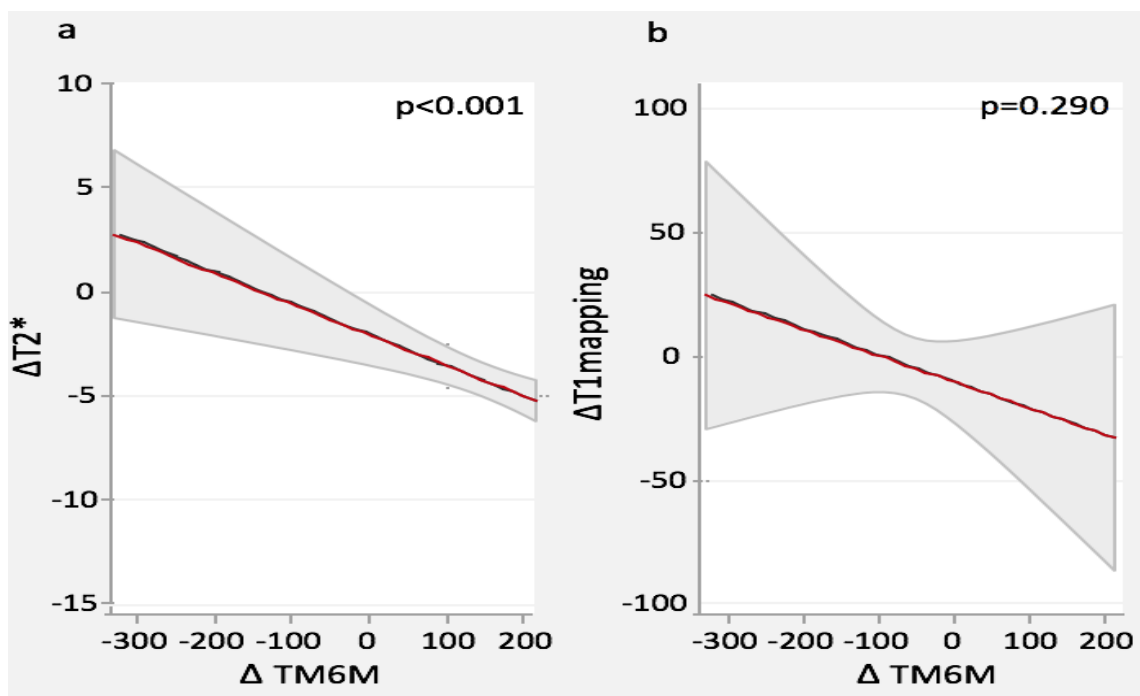


Figura 15. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en TM6M. Los valores son mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%) de cada análisis de regresión lineal. TM6M: test de la marcha de los 6 minutos.

En cuanto a la clase funcional de la NYHA se observó un descenso significativo a los 30 días en el grupo de FCM [1,72 (1,60-1,85) vs. 1,90 (1,80-2,00), $p < 0,001$]. Sin embargo, a los 7 días no hubo diferencias significativas (Tabla 6). La mejoría de la NYHA se asoció con un descenso de T1 mapping (Figura 16) en el grupo de tratamiento activo. En cambio, esta correlación no fue significativa para T2*.

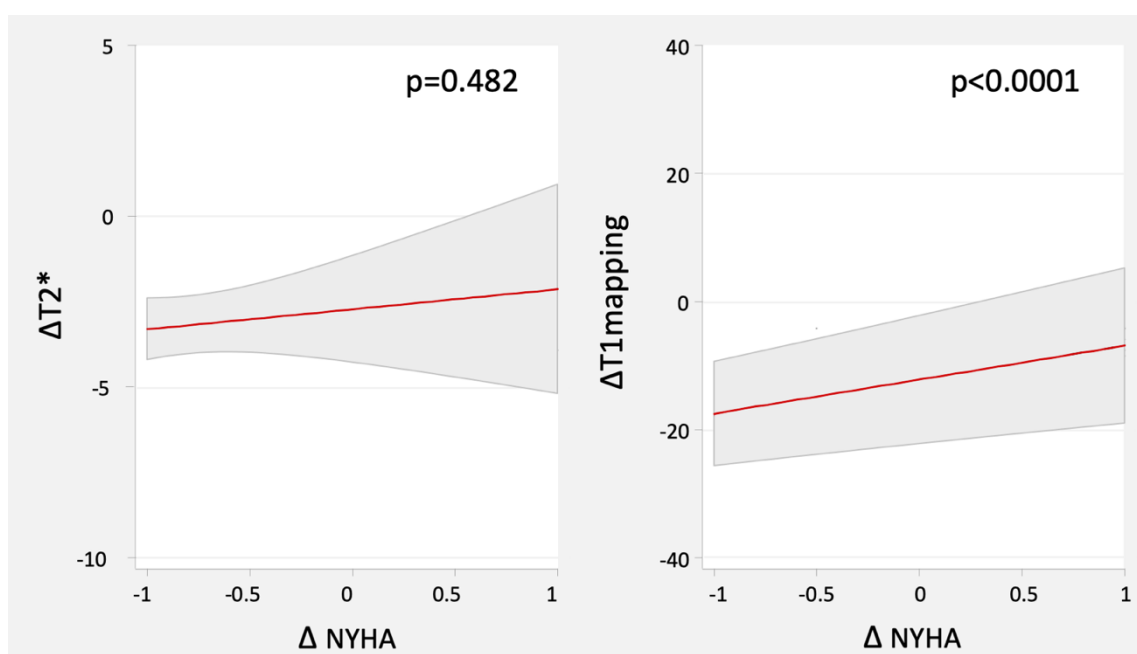


Figura 16. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en clase funcional de la NYHA. Los valores son mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%) de cada análisis de regresión lineal. NYHA: *New York Heart Association*.

c) Calidad de vida (KCCQ)

A los 30 días se encontraron valores mayores de KCCQ en el grupo de FCM [76,9 (73,6-80,1) vs. 70 (66,8-73,3), $p < 0,001$]. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento a los 7 días (Tabla 6). Además, el descenso de T1 mapping se asoció de manera significativa a mayor puntuación del KCCQ en el grupo de FCM. No se encontró esta asociación con T2* (Figura 17).

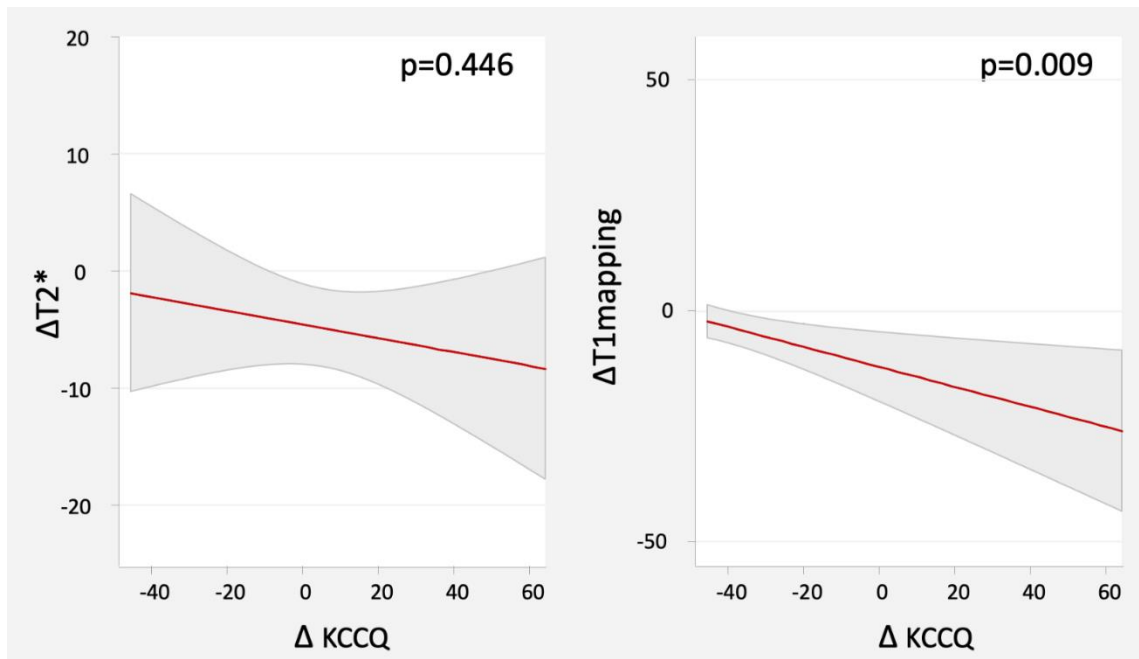


Figura 17. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en KCCQ. Los valores son mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%) de cada análisis de regresión lineal. KCCQ: cuestionario de calidad de vida de Kansas City.

d) Biomarcadores (NT-proBNP)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de NT-proBNP entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 6). En el grupo de tratamiento activo, encontramos una asociación significativa entre los cambios de RMC y de NT-proBNP (Figura 18).

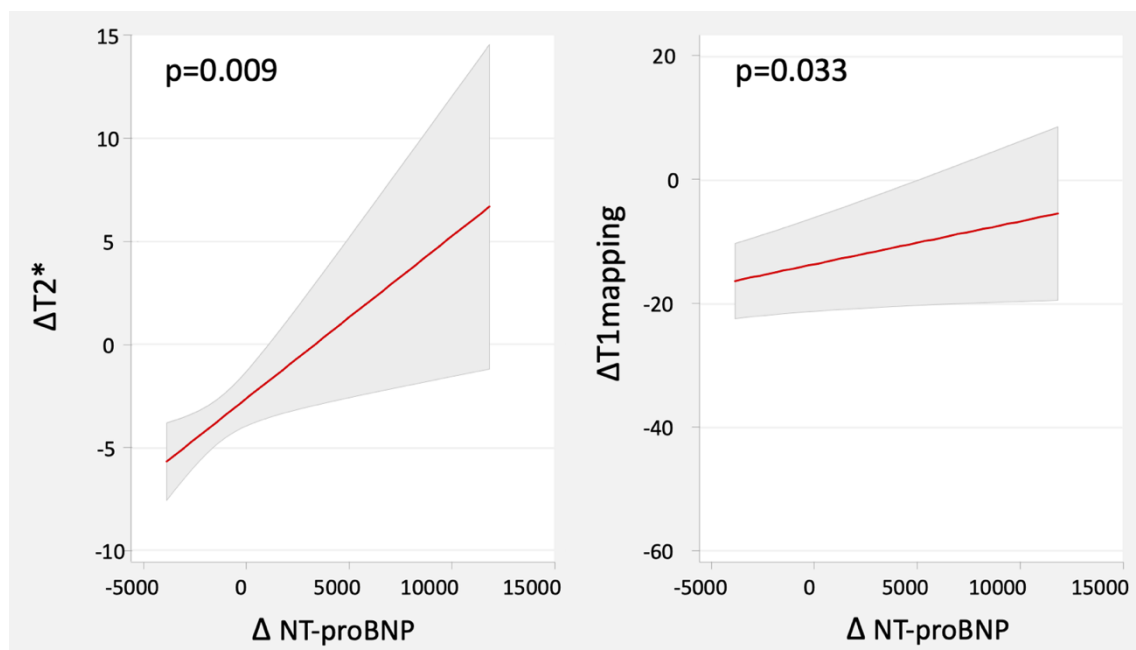


Figura 18. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro (T2* y T1 mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en el NT-proBNP. Los valores son mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%) de cada análisis de regresión lineal. NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral

5.3.2. Evaluar los cambios en el contenido miocárdico de hierro estratificados en subgrupos preespecificados

El análisis por subgrupos demostró un efecto consistente y homogéneo del tratamiento con hierro en el objetivo primario. Las categorías en las que se estratificaron fueron: edad > 75 años vs. ≤ 75 años, presencia de anemia (criterios de la Organización Mundial de la Salud) y etiología isquémica vs. no isquémica (Figuras 19 y 20).

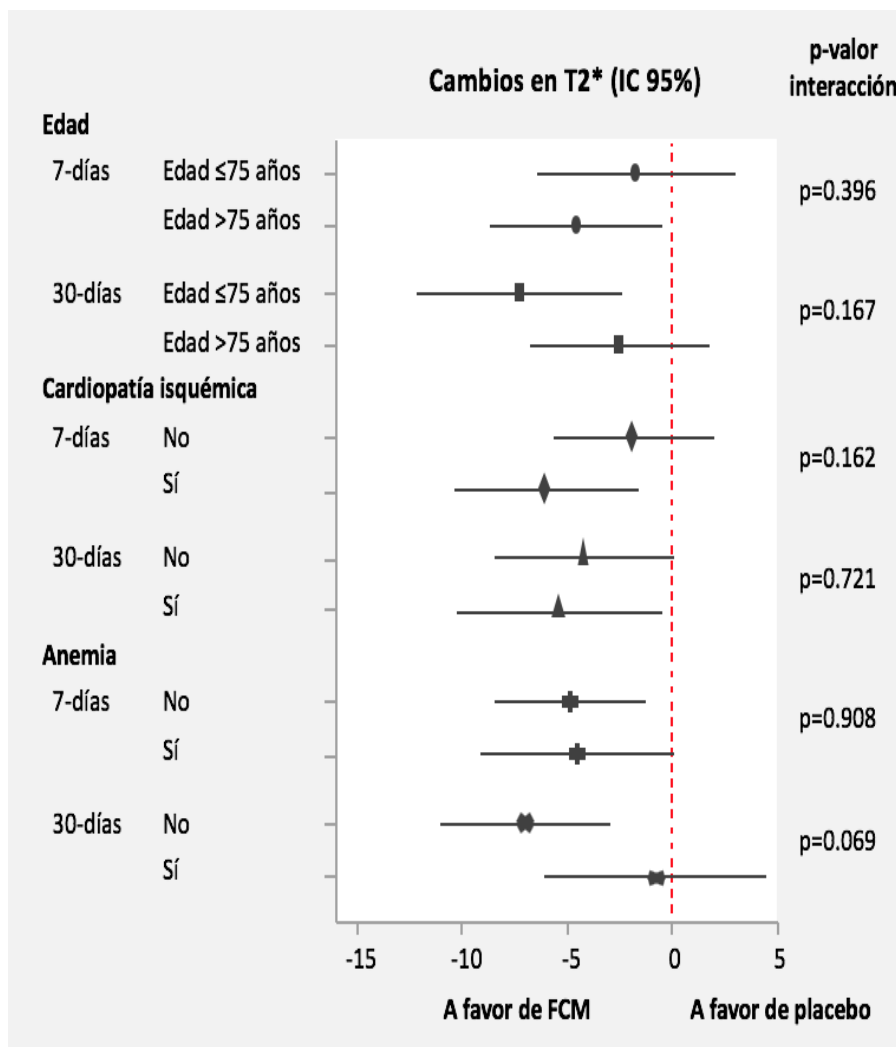


Figura 19. Cambios en T2* en los tres subgrupos preespecificados. FCM: hierro carboximaltosa

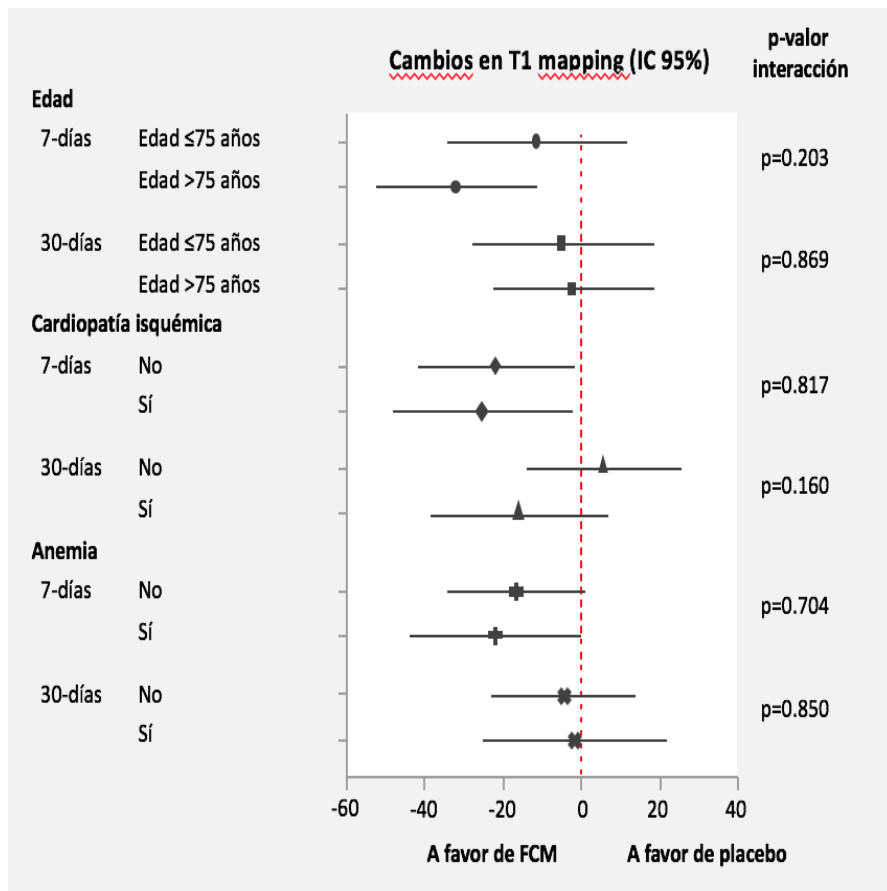


Figura 20. Cambios en T1 mapping en los tres subgrupos preespecificados. FCM: hierro carboximaltosa

5.3.3. Correlacionar el contenido miocárdico de hierro y sus cambios con marcadores sanguíneos relacionados con la biología/deficiencia de hierro (IST, ferritina)

Los valores LSM de ferritina e IST fueron significativamente mayores en el grupo de FCM a los 7 y 30 días comparado con placebo (Tabla 6). Además, hubo una asociación inversa entre $\Delta T2^*$ (y $\Delta T1$ mapping) con el aumento en los valores subrogados de repliación sistémica de hierro en el brazo de FCM (Figura 21).

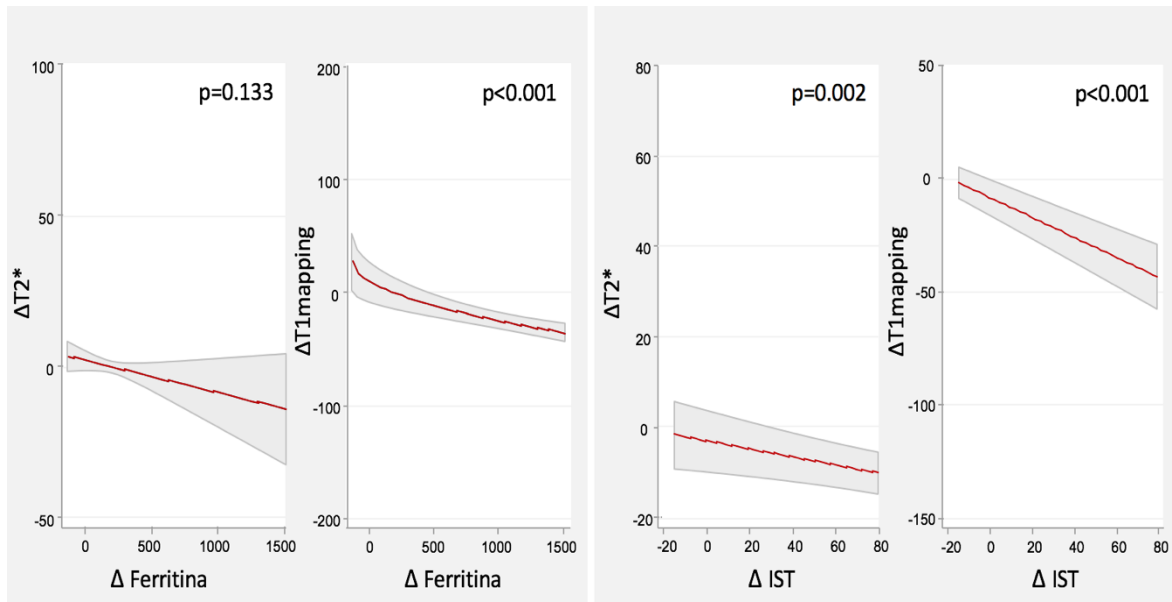


Figura 21. Asociación de cambios en el contenido miocárdico de hierro ($T2^*$ y $T1$ mapping) tras tratamiento con cambios concomitantes en los parámetros de hierro sistémico. Los valores son mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%) de cada análisis de regresión lineal. IST: índice de saturación de transferrina.

Discusión

6. DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro estudio fue que el tratamiento con FCM produjo cambios significativos a corto plazo en las secuencias de RMC, indicativo de repleción miocárdica de hierro. Hay que destacar que los subrogados de repleción miocárdica de hierro, en muchos casos, se relacionaron con repleción sistémica de hierro y mejoría a corto plazo de la FEVI y otros subrogados de gravedad de la enfermedad, como el TM6M, NYHA y la calidad de vida. Nuestros resultados están en línea con estudios previos que mostraron la utilidad de los suplementos de hierro en los pacientes con IC y DH y, sobre todo, aportan una nueva visión del papel de la repleción miocárdica de hierro en los beneficios del tratamiento del hierro en los pacientes con IC y DH.

6.1. Insuficiencia cardiaca y déficit de hierro

El hierro es un micronutriente con un papel fundamental en el transporte y almacenamiento de oxígeno, en el metabolismo energético, al formar parte de la cadena de transporte electrónico, así como en las reacciones de reducción-oxidación (redox) donde participa como cofactor (47, 62, 89-91).

Estudios in vitro mostraron que la depleción celular de hierro en los cardiomiocitos se asoció con disfunción y anormalidades morfológicas en las mitocondrias, disminución de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP), a través de la reducción de la actividad de los complejos I a III de la cadena respiratoria que

contienen grupos FeS, pero no en los complejos IV y V. También se detectó aumento del estrés oxidativo de esas células y que todos esos factores promovían un deterioro importante de la fuerza contráctil y de las propiedades sistólica y diastólica de los cardiomiocitos. Estos efectos negativos revirtieron tras la restauración del hierro intracelular (91). Melenovsky *et al.* (64) también mostraron una reducción de la actividad de los complejos I a III en los pacientes con IC, y menor actividad de las enzimas del ciclo de Krebs en los pacientes con IC y déficit miocárdico de hierro.

A nivel clínico, el DH es altamente prevalente en los pacientes con IC y se asocia a un deterioro de la capacidad funcional, la calidad de vida y peor pronóstico (10, 13, 69, 72, 92, 93). En estos pacientes, el tratamiento del DH con FCM iv. mejora los síntomas, capacidad funcional, calidad de vida y disminuye las hospitalizaciones por IC (76, 78, 85, 92, 93). Sin embargo, la relación fisiopatológica entre repleción exógena de hierro y la mejoría clínica de los pacientes no está esclarecida. Un subanálisis del FAIR-HF y otros subestudios demostraron que la mejoría clínica de los pacientes con IC-DH tras el tratamiento con FCM iv. ocurrió en los pacientes con y sin anemia (94). En el estudio CONFIRM-HF, al igual que en el FAIR-HF, los resultados fueron similares independientemente de la anemia, sugiriendo que los efectos beneficiosos de la administración de hierro, al menos en parte, no dependían del efecto eritropoyético (78, 94).

6.2. Suplementos de hierro y efectos a nivel miocárdico en insuficiencia cardiaca

La evidencia de los efectos a nivel miocárdico del tratamiento con hierro iv. es escasa. Un ejemplo es el estudio de Toblli *et al.* (95), un ensayo clínico de pequeño tamaño (N=60) en pacientes con IC-FER, DH y enfermedad renal crónica, que mostró una mejoría de la FEVI, medida por ecocardiografía, a los 6 meses tras el tratamiento con hierro sacarosa ($6.6 \pm 3.8\%$, $p < 0,001$), así como una reducción significativa de los diámetros del ventrículo izquierdo en comparación con los controles. El mismo autor, en un ensayo clínico con pacientes con las mismas características (N= 40) detectó una reducción significativa de los niveles de NT-proBNP así como una mejoría de la FEVI a los 6 meses del tratamiento con hierro sacarosa (74). Otro estudio llevado a cabo por Usmanov *et al.* (96) en pacientes con IC y anemia por DH (N=22), mostró una atenuación del remodelado cardiaco hipertrófico tras el tratamiento con hierro iv. En la misma línea, Gaber *et al.* (97) demostraron una mejoría de los parámetros de la función diastólica y de la función sistólica, a través de la mejora de los valores del *strain rate*, en pacientes con IC y DH tras el tratamiento con hierro dextrano.

Asimismo, el déficit de hierro puede afectar a la respuesta al TRC. En un estudio retrospectivo que incluyó 541 pacientes con IC, los pacientes con DH presentaron menor remodelado cardiaco reverso tras el implante de TRC (98). Así, el ensayo clínico IRON-TRC determinará el efecto del tratamiento con FCM en este grupo de pacientes (99).

Nuestro estudio va un paso más allá en este sentido y proporciona evidencia de que la mejoría a nivel clínico se relaciona con beneficios a nivel cardiaco con la repleción miocárdica de hierro, que se traduce en mejoría de la función cardiaca y la capacidad funcional del paciente.

6.3. Cuantificación de los cambios miocárdicos de hierro por RMC

La RMC es una técnica no invasiva precisa que permite la caracterización de la estructura cardíaca, la función y la estratificación del riesgo (100). Esta técnica ha sido utilizada para cuantificar el contenido miocárdico de hierro, especialmente en los pacientes con talasemia mayor, en los cuales la cardiopatía por sobrecarga de hierro, secundaria a las múltiples transfusiones, es la causa más frecuente de muerte (82, 101). El diagnóstico precoz de la sobrecarga miocárdica de hierro en estos pacientes permite la instauración de tratamiento quelante del hierro intensivo que conlleva una reducción de la mortalidad. Así, valores bajos de la secuencia T2* RMC han mostrado ser fiables para evaluar la sobrecarga de hierro (82, 101). En la práctica se identifican tres grupos de pacientes según el riesgo de afectación cardíaca: valores de T2* > 20 ms, indican riesgo bajo y ausencia de sobrecarga férrica; entre 10-20 ms, son pacientes de riesgo intermedio y con sobrecarga moderada; y valores < 10 ms, pacientes de riesgo elevado, con alta sobrecarga de hierro (102). Además, se han observado cambios significativos en T2* tras el tratamiento quelante en los pacientes con sobrecarga férrica (103).

Con respecto al DH, en un estudio de casos-contróles de pequeño tamaño, Nagao *et al.* (104) sugirieron que T2* cardíaco podía tener un papel en la cuantificación del DH miocárdico en la IC no isquémica. Asimismo, estos autores demostraron que T2* RMC se asociaba con un aumento del riesgo de eventos adversos.

Hay que añadir que han surgido nuevas técnicas de RMC, como el T1 mapping, una herramienta alternativa potencial para la cuantificación miocárdica de hierro, ya

que presenta las ventajas de tener menos artefactos de imagen, identifica mejor la carga de hierro leve y tiene mayor reproducibilidad (83, 105).

Las secuencias T1 mapping son utilizadas para caracterizar mejor el miocardio y reflejan los cambios tanto en el compartimento intracelular como en el extracelular. Los valores de T1 mapping están influenciados por otras condiciones como la fibrosis, la inflamación/edema, amiloide, enfermedad de Fabry y otras enfermedades del miocardio. Salvo los trastornos de la acumulación de lípidos y hierro, las enfermedades del miocardio causan elevación de los valores de T1 mapping (81, 83, 105).

Este es el primer ensayo clínico controlado que muestra que el tratamiento con FCM iv. se asocia con una disminución significativa a corto plazo de T2* y T1 mapping, indicativos de repleción miocárdica de hierro. Además, encontramos que a los 7 días del tratamiento hubo un descenso en ambas secuencias de RMC. Sin embargo, a los 30 días, solo hubo una disminución de T2*. Hay que destacar que estos cambios se relacionaron significativamente con una mejoría de la FEVI y otros subrogados de gravedad de la enfermedad. Desafortunadamente, este estudio no fue diseñado para evaluar la discrepancia entre T2* y T1 mapping a los 30 días. A pesar del error tipo II, especulamos que los valores tardíos podrían estar influenciados por otras características tisulares.

Por otro lado, a pesar de que todos los pacientes incluidos presentaban DH sistémico, los valores basales de T2* no se correlacionaron con los marcadores sistémicos de DH. Esto podría reflejar una ausencia de concordancia entre los marcadores tradicionales de DH y el hierro miocárdico, como se ha visto en otras publicaciones (106), o quizás, la ausencia de especificidad de los valores basales de las

secuencias de RMC para identificar DH miocárdico en la práctica clínica. No creemos que estos hallazgos tengan una traslación directa en la práctica clínica diaria.

Dada la importancia del hierro en la fisiopatología de la IC, pensamos que las investigaciones posteriores deberían estudiar la utilidad clínica de estos hallazgos o focalizarse en desarrollar técnicas no invasivas más precisas y específicas, así como mejores biomarcadores para estimar el contenido miocárdico de hierro. Esto podría trasladarse en una selección mejor de los pacientes con IC que podrían beneficiarse en mayor grado de la suplementación de hierro.

6.4. Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben ser conocidas. En primer lugar, a pesar de estimar previamente el tamaño de la muestra, algunos resultados negativos pueden explicarse por un poder estadístico insuficiente. En segundo lugar, las secuencias de RMC están bien establecidas para evaluar la sobrecarga de hierro miocárdico, pero no la deficiencia de hierro miocárdico. Además, sus valores y cambios no son específicos del contenido miocárdico de hierro y puede reflejar el *turnover* de otro tejido. Ninguna de las secuencias de RMC puede discriminar si se producen cambios a nivel del compartimento intra o extracelular. En tercer lugar, por el diseño del estudio, no podemos establecer correlaciones con la histología miocárdica ni con aspectos de la eficiencia energética miocárdica con la administración de FCM. Realizar una biopsia miocárdica para llevar a cabo el estudio sería éticamente conflictivo. En cuarto lugar, en este ensayo no se evaluó el efecto del tratamiento con hierro en el funcionamiento del músculo esquelético, un mecanismo potencial que podría explicar el beneficio del hierro en los pacientes con IC. En quinto lugar, para evitar artefactos en las secuencias de RMC, se excluyeron a los pacientes con dispositivos cardiacos. Sexto, el tamaño de la muestra puede ser insuficiente para el análisis de subgrupos y se puede incurrir en un error de tipo II. Finalmente, a pesar de la magnitud de los cambios que encontramos en los subrogados de enfermedad (FEVI, calidad de vida, capacidad funcional y clase NYHA), no parece clínicamente relevante, este estudio no fue diseñado para cuantificar el efecto de la FCM ni la magnitud de estos cambios.

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

- En los pacientes con IC y DH estables, la administración de FCM iv. produjo una reducción significativa de T2* y T1 mapping comparado con placebo a corto plazo. Estos cambios sugieren una repleción miocárdica de hierro (Figura 22).
- En el brazo de FCM, los cambios en T2* y T1 mapping se asociaron con un aumento de la FEVI.
- En la capacidad funcional, hubo una asociación significativa entre el descenso de T2* y el aumento de TM6M en el brazo de FCM, sin embargo, no fue así para T1 mapping. Además, la mejoría de la NYHA se asoció con un descenso de T1 mapping en el grupo de tratamiento con hierro, pero no hubo una correlación significativa para T2*.
- En relación a la calidad de vida, el descenso de T1 mapping se asoció de manera significativa a mayor puntuación del KCCQ en el grupo de FCM. No se encontró una asociación significativa con T2*.
- En el grupo de tratamiento activo se observó una asociación significativa entre los cambios en las secuencias de RMC y de NT-proBNP.
- El descenso de los valores de ambas secuencias de RMC se asoció con un aumento de los marcadores de repleción sistémica de hierro en el brazo de tratamiento con FCM.
- Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y evaluar la utilidad potencial de la RMC en el estudio del contenido miocárdico de hierro.

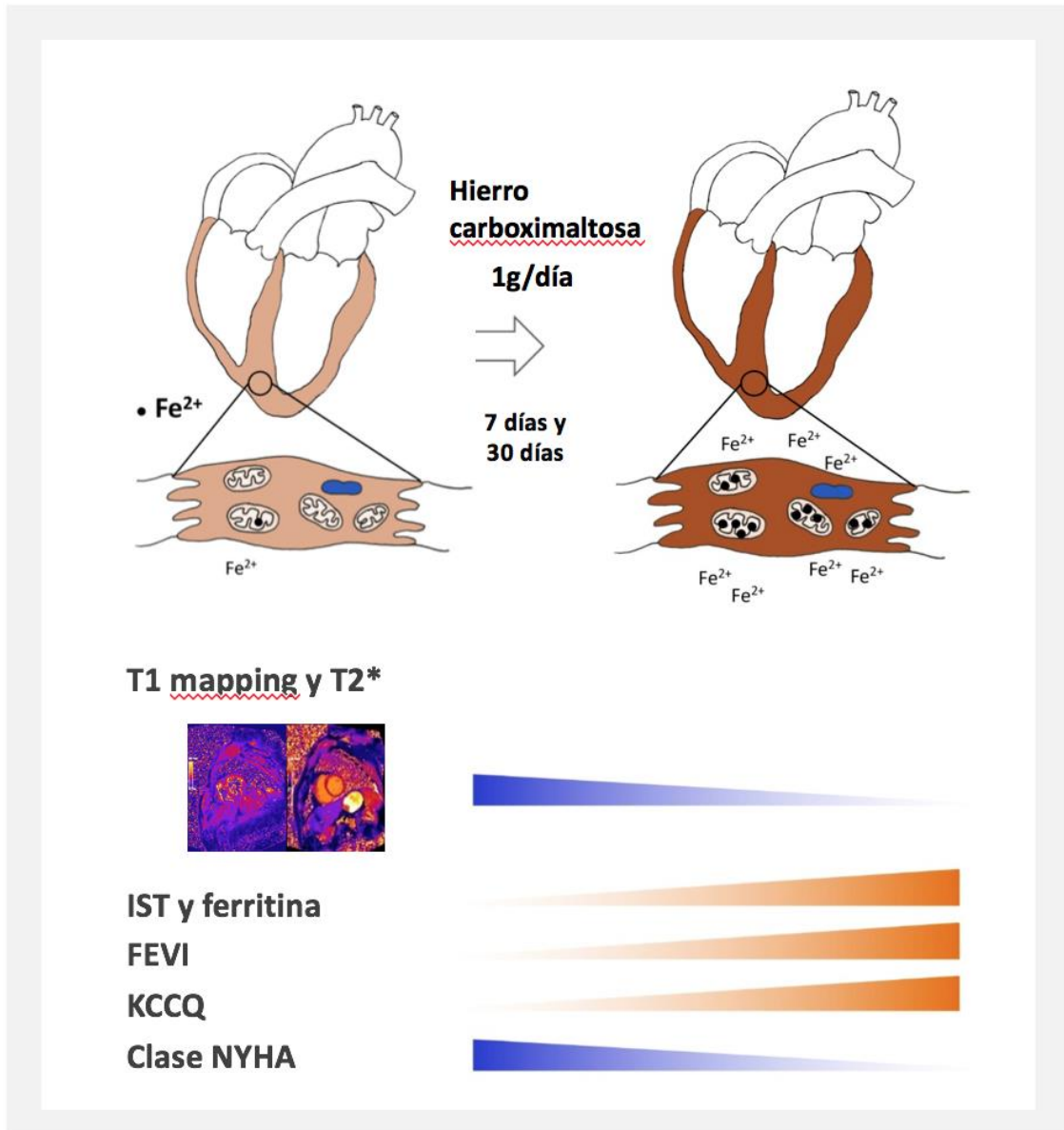


Figura 22. Resumen de los efectos del tratamiento con hierro carboximaltosa a corto plazo. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. IST: índice de saturación de la transferrina; KCCQ: cuestionario de calidad de vida de Kansas City; NYHA: *New York Heart Association*.

DYfgdYWij Ug': i h fUg

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

El estudio Myocardial-IRON mostró que el tratamiento con FCM produjo cambios a corto plazo en las secuencias de RMC, sugestivas de repleción miocárdica de hierro. Estudios clínicos de pequeño tamaño han demostrado que el tratamiento con hierro puede mejorar la FEVI, aunque los resultados son controvertidos (95-97). Además, existe escasa información acerca de la fracción de eyección ventricular derecha (FEVD), especialmente por RMC, el patrón oro de las técnicas de imagen.

Por ello, se realizó un análisis post-hoc del estudio Myocardial-IRON para evaluar la asociación entre la repleción de hierro a corto plazo con los cambios en la función sistólica ventricular izquierda y derecha en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y derecha (DSVI y DSVD, respectivamente) al inicio.

Los objetivos de este análisis fueron los cambios en la FEVI y FEVD a los 7 y 30 días tras tratamiento, en pacientes con DSVI y DSVD establecida basalmente. DSVI y DSVD fueron definidas en dos puntos de corte: FEVI <40% (DSVI₁) y FEVI <45% (DSVI₂), y FEVD <45% (DSVD₁) o FEVD <51% en mujeres y <52% en hombres (DSVD₂), basados en recomendaciones recientes de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (107).

Para analizar los objetivos se utilizó el mismo análisis estadístico del estudio Myocardial-IRON, un modelo de regresión lineal mixta (LMRM).

Con respecto a los resultados, la mediana (p25-p75%) de FEVI y FEVD en el conjunto de la muestra fue de 39% (33-45%) y 58% (49-53%), respectivamente.

Basalmente, 27 (50,9%) y 38 (71,7%) pacientes tenían DSVI₁ o DSVI₂, respectivamente, y 10 (18,9%) y 17 (32,1%) pacientes tenían DSVD₁ o DSVD₂, respectivamente (Tabla 7).

- **Tratamiento con hierro y función sistólica ventricular izquierda**

En el conjunto de la muestra no se encontraron diferencias significativas en la FEVI basal de acuerdo al tratamiento ($p=0,128$). Entre los pacientes con DSVI₁ y DSVI₂, no se encontraron diferencias significativas en las características basales entre los grupos de intervención (Tabla 7). A los 7 días, no hubo cambios significativos en la FEVI en el grupo de FCM y placebo. Sin embargo, el tratamiento con FCM se asoció con una mejoría significativa de la FEVI a los 30 días (DSVI₁: $\Delta 2,3\%$, $p<0,001$; y DSVI₂: $\Delta 4,1\%$, $p=0,014$) como se aprecia en la Figura 23.

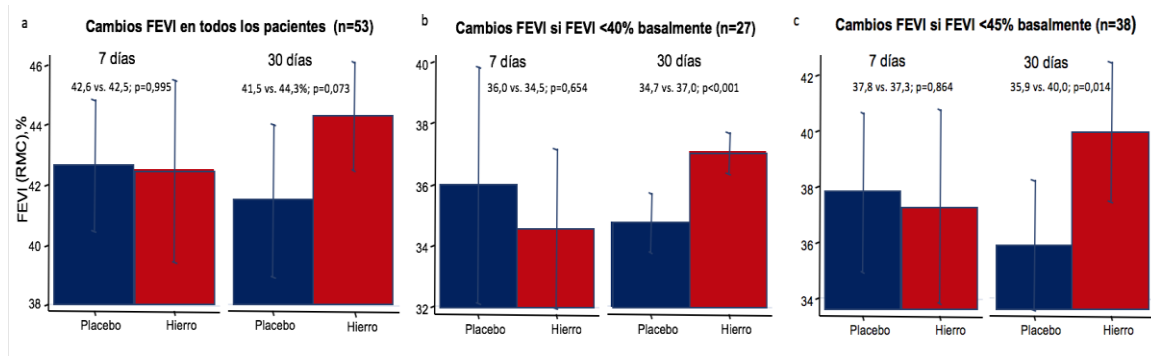


Figura 23. Cambios en la FEVI por RMC a los 7 y 30 días tras tratamiento con FCM. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; FCM: hierro carboximaltosa; RMC: resonancia magnética cardíaca.

- **Tratamiento con hierro y función sistólica ventricular derecha**

En la muestra global, no hubo diferencias en la FEVD basal en los dos brazos de tratamiento ($p=0,908$) ni a los 7 y 30 días tras el tratamiento (Figura 24-a). Entre los

pacientes con DSVD₁ y DSVD₂ no se identificaron diferencias significativas en la FEVD y otras características basales importantes entre ambos brazos de tratamiento (Tabla 7). No obstante, entre los sujetos con disfunción sistólica derecha pretratamiento, FCM se asoció con una mejoría precoz y significativa de la FEVD a los 7 días (DSVD₁: Δ6,9%, p=0,003; y DSVD₂: Δ3,2%, p=0,003) que persistió 30 días (DSVD₁: Δ8,1%, p<0,001; y DSVD₂: Δ4,7%, p<0,001) (Figura 24-b y 24-c).

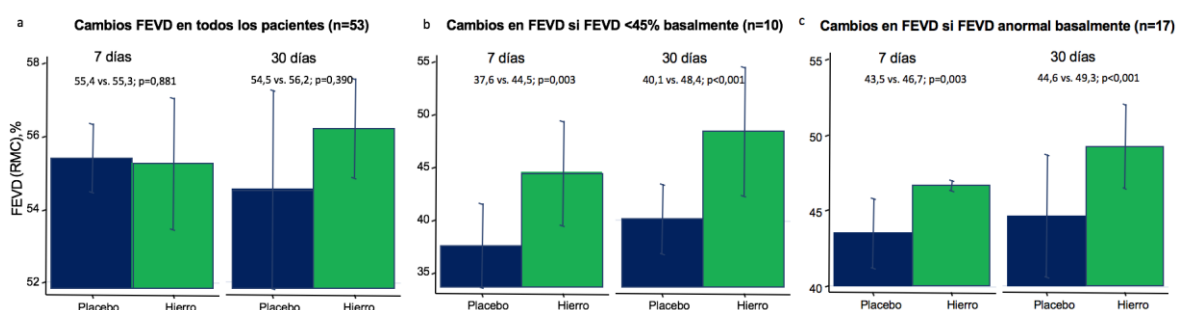


Figura 24. Cambios en la FEVD por RMC a los 7 y 30 días tras tratamiento con FCM. FEVD: fracción de eyección ventricular derecha; FCM: hierro carboximaltosa; RMC: resonancia magnética cardiaca.

En conclusión, en este análisis post-hoc, el FCM se asoció con una mejoría significativa de la FEVI y FEVD medida por RMC a los 30 días vs. placebo, en pacientes con IC, DH y disfunción sistólica basal. El incremento de la FEVD fue mayor y ya estuvo presente a los 7 días tras el tratamiento con hierro. Hay que destacar, que es el primer estudio en la literatura que muestra que la repleción de hierro lleva a una mejoría significativa a corto plazo en la FEVD, evaluada por RMC en pacientes con DSVD basal.

Los resultados de este estudio están en línea con estudios previos, mostrando una mejoría significativa de la FEVI a los 30 días en pacientes con DSVI₁ y DSVI₂ tras el tratamiento con hierro.

Existe escasa información sobre los efectos de la repleción férrica sobre la FEVD (108, 109). En este análisis, la asociación entre el tratamiento con FCM y la mejoría de la FEVD, estuvo presente en la primera semana y se mantuvo a los 30 días. Además, la magnitud de los cambios fue mayor que para que el ventrículo izquierdo (incremento absoluto del 7-8% en pacientes con FEVD <45% basal). Este hallazgo puede ayudar a explicar parte de los mecanismos subyacentes de los beneficios del tratamiento con hierro en la IC. La mejoría en la FEVD podría explicar cómo el tratamiento con FCM puede mejorar la congestión a corto plazo (110). El beneficio potencial del FCM en el corazón, particularmente en el ventrículo derecho, es un área de interés que debería ser confirmado y evaluado en futuras investigaciones.

Este subanálisis presenta algunas limitaciones. En primer lugar, es un análisis post-hoc de pequeño tamaño en el que la confusión residual puede desempeñar un papel crítico inmensurable. Muchos de los pacientes fueron no isquémicos, y la proporción de FEVI severamente reducida fue baja. Así, la extrapolación de estos hallazgos a muestras menos seleccionadas y formas más severas de disfunción sistólica debe de ser confirmada. Una gran fortaleza de este estudio es que la FEVI y FEVD fue evaluada por RMC, el patrón oro, con los investigadores y operadores cegados al tratamiento.

En resumen, el estudio Myocardial-IRON de pacientes ambulatorios, con IC estable y DH, demostró que el FCM no mejora la FEVI ni FEVD a corto plazo. Sin

embargo, cuando el análisis se restringe a pacientes con disfunción sistólica basal, el tratamiento con FCM se asoció con mejoría a corto plazo de la FEVI por RMC, pero especialmente de la FEVD. Se necesitan más ensayos que confirmen estos hallazgos y exploren el beneficio potencial del FCM en la función sistólica ventricular derecha.

Tabla 7. Características basales por brazo de tratamiento de acuerdo con diferentes puntos de corte de fracción de eyección ventricular izquierda y derecha basales.

Variables	FEVI <40%		p	FEVI <45%		p	FEVD <40%		p	FEVD <51% en mujeres o <52% en hombres		p
	Placebo	Hierro		Placebo	Hierro		Placebo	Hierro		Placebo	Hierro	
n, (%)	27 (50,9)			38 (71,7)			10 (18,9%)			17 (32,1%)		
Brazo de tratamiento	Placebo	Hierro		Placebo	Hierro		Placebo	Hierro		Placebo	Hierro	
n, (%)	17(63)	10 (37)		20 (53)	18(47)		4 (40)	6 (60)		7(41)	10 (59)	
Características demográficas e historia médica												
Edad, años	71 ± 11	70 ± 11	0,651	70,9±13,6	73,3±12,9	0,861	72,6±14,0	66,8±11,7	0,861	72,8±10,9	65,0±10,9	0,051
Varón, n (%)	14 (82)	10 (100)	0,232	17 (85)	14 (78)	0,437	3 (75)	4 (67)	0,667	6 (86)	7 (70)	0,441
Hipertensión, n (%)	12 (71)	8 (80)	0,475	13 (65)	14 (78)	0,307	4 (100)	4 (67)	0,333	5 (71)	8 (80)	0,559
Diabetes Mellitus, n (%)	9 (53)	9 (90)	0,057	10 (50)	12 (67)	0,239	3 (75)	3 (50)	0,452	6 (86)	6 (60)	0,278
Dislipemia, n (%)	11 (65)	9 (90)	0,161	12 (60)	15 (83)	0,110	4 (100)	6 (100)	1,000	5 (71)	8 (80)	0,559
Fumador, n (%)	3 (18)	0 (0)	0,232	3 (15)	1 (5)	0,344	0 (0)	0 (0)	1,000	1 (14)	0 (0)	0,412
Enfermedad coronaria, n (%)	7 (41)	6 (60)	0,293	8 (40)	8(44)	0,520	0 (0)	1 (17)	0,600	1 (14)	3 (30)	0,441
Ingreso previo por ICA en el último año, n (%)	11 (65)	5 (50)	0,363	13(65)	10(55)	0,396	1 (25)	4 (67)	0,262	4 (57)	5 (50)	0,581
Historia de fibrilación auricular, n (%)	9 (53)	3 (30)	0,226	11(55)	5(28)	0,085	3 (75)	3 (50)	0,452	5 (71)	5 (50)	0,354
EPOC, n (%)	5 (29)	1 (10)	0,251	6(30)	4(22)	0,432	2 (50)	1 (17)	0,333	3 (43)	1 (10)	0,162
Signos vitales												
Frecuencia cardiaca basal, lpm	68±20	73±9	0,763	68±17	73±15	0,753	92±33	77±7	0,588	89±41	79±13	0,845
Presión arterial sistólica, mmHg	123±18	111±23	0,138	124±26	118±23	0,306	122±5	105±27	0,306	122±16	111±23	0,187
Presión arterial diastólica, mmHg	66±10	62±10	0,151	66±11	63±12	0,232	68±15	65±11	0,213	65±14	65±11	0,353
Laboratorio												

Hemoglobina, g/dl	13,7±1,5	13,2±0,3	0,152	13,6±1,6	12,8±1,4	0,018	14,5±1,1	12,7±1,4	0,018	14,4±2,2	12,9±1,4	0,117
Hematocrito, %	44,0±4,4	41,5±4,9	0,258	43,7±4,5	39,6±5	0,025	46,1±4,4	40,0±5,0	0,025	45,3±6,2	41,5±5	0,129
IST, %	14,9±11,5	15,3±7,2	0,821	14,5±10,9	14,1±8,2	0,815	12,2±8,8	14,1±4	0,815	9,6±5,9	14,1±4	0,241
Ferritina, ng/ml	48,0 ±55,2	61,1±25,0	0,353	47,7±62,2	61,0±51,0	0,273	36,0±21,7	72,0±215,0	0,273	42,0±23,4	74,7±42	0,004
Creatinina, mg/dl,	1,11±0,5	1,11±0,3	0,812	1,18±0,6	1,12±0,4	0,826	1,29±0,4	1,05±0,6	0,826	1,42±0,4	1,12±0,7	0,696
TFGe, ml/min/1.73 m ²	67,6±32,5	69,6±26,7	0,379	58,4±33,7	59,7±19,5	0,826	49,5±16,4	62,0±41,1	0,803	49,3±23,8	58,4±29,4	0,922
Sodio, mEq/l	141±2	140±4	0,761	140±3	140±4	0,614	139±5	140±3	0,614	141±7	140±4	0,806
NT-proBNP, pg/ml	1760±1641	2628±1108	0,303	1503±1391	2269±1616	0,511	2083±844	3190±2888	0,502	2177±2239	2738±1842	0,588
Parámetros de RMC												
VTDVII, ml/m ²	119±32	128±44	0,900	122±39	111±43	0,334	115±29	110±68	0,334	105±35	110±63	0,922
VTSVII, ml/m ²	85±31	86±29	0,920	83±28	73±33	0,156	78±32	73±41	0,152	68±34	64±41	0,588
DTDVII, mm/m ²	32,1±3,6	32,1±4,7	0,978	32,3±4,9	31,7±3,8	0,344	30,6±2,4	29,7±4,3	0,344	28,7±4,9	25,7±5,4	0,288
DTSVII, mm/m ²	25,8±3,1	27,4±6,8	0,849	26,6±3,2	25,8±3,6	0,472	26,0±1,9	24,6±7,0	0,472	29,0±3,2	23,1±5,9	0,201
FEVI, %	33±8	31±11	0,919	33±9	38±13	0,912	33±10	38±14	0,139	36±9	39±6	0,238
FEVD, %	57±11	52±20	0,725	57±13	52±20	0,725	37±4	40±6	0,965	41±12	44±10	0,578
T2*, ms	36±9	41±12	0,279	37±10	39±12	0,292	52±28	39±11	0,292	46±26	42±9	0,695
T1 mapping, ms	1082 ±68	1078± 29	0,651	1073±99	1082±55	0,293	1116±54	1079±46	0,292	1101±74	1081±46	0,435
Tratamiento médico												
Diuréticos, n (%)	16 (94)	9 (90)	0,631	18(90)	16(89)	0,656	4 (100)	5 (83)	0,600	7 (100)	9 (90)	0,588
ARM, n (%)	11 (65)	4 (40)	0,402	12 (60)	7 (39)	0,135	4 (100)	1 (17)	0,024	4 (57)	3 (30)	0,268
Betabloqueantes, n (%)	13 (76)	10 (100)	0,136	15 (75)	17 (94)	0,115	2 (50)	5 (83)	0,333	4 (70)	9 (90)	0,162
IECA o ARA-II, n (%)	7 (41)	5 (50)	0,481	7 (35)	9 (50)	0,272	1 (25)	4 (67)	0,262	3 (43)	7 (70)	0,268
Sacubitrilo/Valsartán, n (%)	4 (23)	4 (40)	0,316	5 (20)	7 (39)	0,284	2 (50)	1 (17)	0,333	2 (28)	1 (10)	0,360

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcorticoides; DTDVII: diámetro ventricular izquierdo telediastólico indexado; DTSVII: diámetro ventricular izquierdo telesiástico indexado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVD: fracción de eyección ventricular derecha; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IST: índice de saturación de la transferrina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del pro péptido natriurético cerebral; RMC: resonancia magnética cardiaca; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; VTDVII: volumen ventricular izquierdo telediastólico indexado; VTSVII: volumen ventricular izquierdo telesiástico indexado.

Valores expresados como mediana (rango intercuartílico); variables categóricas expresadas como porcentajes.

Bibliografía

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
2. King M, Kingery J, Casey Baretta. Diagnosis and evaluation of heart failure. *American Family Physician* 2012;85:1161-1168.
3. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: An analysis of the ESC heart failure Long-Term registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-1585.
4. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2017;240:265-270.
5. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular. 10ª ed. España: Elsevier; 2016.
6. Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: a review of cardiac and noncardiac pathophysiology. *Front Physiol* 2019;10:638.
7. Coats AJS. Ageing, demographics, and heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:L4-L7.
8. Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1257-1266.

9. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, 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;18:786-795.
10. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-582.e3.
11. González-Costello J, Comín-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.
12. von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP registry. *Clin Res Cardiol* 2017;106:436-443.
13. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:798-802.
14. Beale A, Carballo D, Stirnemann J, et al. Iron deficiency in acute decompensated heart failure. *J Clin Med* 2019;8:1569.
15. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:984-991.
16. Bekfani T, Pellicori P, Morris D, et al. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life. *Clin Res Cardiol* 2019;108:203-211.
17. Beale AL, Warren JL, Roberts N, Meyer P, Townsend NP, Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2019;6:e001012.

18. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2016;216:313-322.
19. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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;136:e137-e161.
20. Llácer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Antígeno carbohidrato 125 en insuficiencia cardiaca. Nueva era en la monitorización y control del tratamiento. *Med Clin* 2019;152:266-273.
21. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-659.
22. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2476-2486.
23. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-817.
24. Mullens W, Damman K, Harjola V, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the heart failure association of the european society of cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137-155.
25. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *The Lancet* 2019;393:1034-1044.
26. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
27. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment

- with cardiac structure and function in patients heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019;322:1085-1095.
28. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepriylisin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-548.
 29. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.
 30. Sattar N, Petrie MC, Zinman B, et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2646-2656.
 31. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empaglifozine, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
 32. Ghosh RK, Ghosh GC, Gupta M, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and heart failure. *Am J Cardiol* 2019;124:1790-1796.
 33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapaglifozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
 34. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
 35. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
 36. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.

37. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-2979.
38. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
39. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
40. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
41. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart* 2015;101:1800-1806.
42. Campbell RT, McMurray JJ. Comorbidities and differential diagnosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014;10:481-501.
43. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016;375:1868-1877.
44. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004;117:285-297.
45. Schultz IJ, Chen C, Paw BH, Hamza I. Iron and porphyrin trafficking in heme biogenesis. *J Biol Chem* 2010;285:26753-26759.
46. Devlin TM. *Bioquímica Libro de texto con aplicaciones clínicas*. 4ª ed. Barcelona: Reverté; 2004.
47. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, et al. Iron deficiency: An emerging therapeutic target in heart failure. *Heart (British Cardiac Society)* 2014;100:1414-1420.

48. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-3516.
49. Chen Y, Fan Z, Yang Y, et al. Iron metabolism and its contribution to cancer (Review). *Int J Oncol* 2019;54:1143-1154.
50. Zhang AS, Enns CA. Iron homeostasis: recently identified proteins provide insight into novel control mechanisms. *J Biol Chem* 2009;284:711-715.
51. Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr* 2008;28:197-213.
52. Ginzburg YZ. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. *Vitam Horm* 2019;110:17-45.
53. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:827-834.
54. Handelman G, Levin N. Iron and anemia in human biology: A review of mechanisms. *Heart Fail Rev* 2008;13:393-404.
55. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, et al. Documento de consenso de la sociedad española de cardiología y la sociedad española de medicina interna sobre el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp* 2017;217:35-45.
56. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1585-1594.
57. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-2489.
58. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: Current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018;138:80-98.

59. Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcao L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: a contemporary review on intertwined conditions. *Eur J Intern Med* 2018;52:1-7.
60. Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:272-291.
61. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr* 2006;1:25-39.
62. Dong F, Zhang X, Culver B, et al. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (London)* 2005;109:277-286.
63. Blayney L, Bailey-Wood R, Jacobs A, et al. The effects of iron deficiency on the respiratory function and cytochrome content of rat heart mitochondria. *Circ Res* 1976;39:744-748.
64. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: A direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:522-530.
65. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, et al. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure. Implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:474-480.
66. Xu W, Barrientos T, Mao L, et al. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. *Cell Reports* 2015;13:533-545.
67. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, et al. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2016;18:762-773.

68. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:899-906.
69. Comín-Colet J, Enjuanes C, González 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;15:1164-1172.
70. 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.
71. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* 2014;174:268-275.
72. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-1880.
73. 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;317:1958-1966.
74. 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;50:1657-1665.
75. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject Assessment in patient with Iron deficiency and chronic Heart failure (FAIR-HF) study: a randomised, placebo controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1084-1091.

76. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.
77. Ponikowski P, Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Rationale and design of the CONFIRM-HF study: A double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *ESC Heart Fail* 2014;1:52-58.
78. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-668.
79. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125-133.
80. 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;20:1664-1672.
81. Schelbert EB, Messroghli RB. State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping. *Radiology* 2016;278:658-676.
82. He T. Cardiovascular magnetic resonance T2 for tissue iron assessment in the heart. *Quant Imaging Med Surg* 2014;4:407.
83. Sanz J, Mirelis JG, LaRocca G. Mapeo miocárdico con resonancia magnética cardiaca: Valor diagnóstico de las nuevas secuencias. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:849-861.

84. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: A pilot study. *ESC Heart Fail* 2016;3:293-298.
85. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al; EFFECT-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation* 2017;136:1374-1383.
86. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1245-1255.
87. Comin-Colet J, Garin O, Lupón J, et al. Validation of the Spanish Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:51-58.
88. Carpenter JR, Kenward MG. *Multiple Imputation and Its Application*. Chichester, UK: Wiley; 2013.
89. Kobak KA, Radwańska M, Dziegala M, et al. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Fail Rev* 2019;24:269-277.
90. Haddad S, Wang Y, Galy B, et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J* 2017;38:362-372.
91. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail* 2018;20:910-919.
92. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:782-793.
93. 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.
94. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, 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;15:1267-1276.

95. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ* 2015;24:686-695.
96. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008;21:236-242.
97. Gaber R, Kotb NA, Ghazy M, et al. Tissue doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography* 2012;29:13-18.
98. Martens P, Verbrugge F, Nijst P, et al. Impact of iron deficiency on response to and remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2017;119:65-70.
99. Martens P, Dupont M, Dauw J, et al. Rationale and design of the IRON-TRC trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail* 2019;6:1208-1215.
100. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010;121:692-705.
101. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-2179.
102. Alústiza JM, Barrera MC, Guisasola A, et al. Diagnóstico y cuantificación de la sobrecarga férrica mediante resonancia magnética. *Radiología* 2017;59:487-495.
103. Carpenter JP, Pennell DJ. Role of T2* magnetic resonance in monitoring iron chelation therapy. *Acta Haematol* 2009;122:146-154.
104. Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, et al. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2 magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2014;113:1024-1030.

105. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:67-81.
106. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2012;159:47-52.
107. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, et al. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1321-1331.
108. Parissis JT, Kourea K, Panou F, et al. Effects of darbepoetin alpha on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008;155:751.e1-751.e7517.
109. Alioglu B, Cetin II, Emeksiz ZS, et al. Iron deficiency anemia in infants: does it really affect the myocardial functions? *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:239-245.
110. Okonko DO, Jouhra F, Abu-Own H, et al; FAIR-HF investigators. Effect of ferric carboxymaltose on calculated plasma volumen status and clinical congestion: a FAIR-HF substudy. *ESC Heart Fail* 2019;6:621-628.

Anexos

10.1. Anexo 1: Artículo publicado del diseño del estudio Myocardial-IRON

Received: 20 January 2018 | Revised: 27 March 2018 | Accepted: 29 March 2018
DOI: 10.1002/clc.22956

WILEY **CLINICAL
CARDIOLOGY**

TRIAL DESIGNS

Changes in myocardial iron content following administration of intravenous iron (Myocardial-IRON): Study design

Gema Miñana^{1,2} | Ingrid Cardells¹ | Patricia Palau³ | Pau Llàcer⁴ | Lorenzo Fácila⁵ | Luis Almenar⁶ | María Pilar López-Lereu⁷ | Jose V. Monmeneu⁷ | Martina Amiguet¹ | Jessika González¹ | Alicia Serrano³ | Vicente Montagud⁵ | Raquel López-Vilella⁶ | Ernesto Valero^{1,2} | Sergio García-Blas^{1,2} | Vicent Bodí^{1,2} | Rafael de la Espriella-Juan¹ | Juan Sanchis^{1,2} | Francisco J. Chorro^{1,2} | Antoni Bayés-Genís^{2,8} | Julio Núñez^{1,2} | for the Myocardial-IRON Investigators

¹Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain

²CIBER Cardiovascular

³Servicio de Cardiología, Hospital General de Castellón, Universitat Jaume I, Castellón, Spain

⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital de Manises, Manises, Spain

⁵Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁶Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Fe de Valencia, Valencia, Spain

⁷Unidad de Imagen Cardíaca (ERESA) Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁸Servicio de Cardiología y Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence

Julio Núñez, MD, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain
Email: yulnunez@gmail.com

Funding information

This work was supported in part by an unrestricted grant from Vifor Pharma and Proyectos de Investigación de la Sección de Insuficiencia Cardíaca 2017 from Sociedad Española de Cardiología.

Treatment with intravenous ferric carboxymaltose (FCM) has been shown to improve symptoms, functional capacity, and quality of life in patients with heart failure and iron deficiency. However, the underlying mechanisms for these beneficial effects remain undetermined. The aim of this study is to quantify cardiac magnetic resonance changes in myocardial iron content after administration of intravenous FCM in patients with heart failure and iron deficiency and contrast them with parameters of heart failure severity. This is a multicenter, double-blind, randomized study. Fifty patients with stable symptomatic heart failure, left ventricular ejection fraction <50%, and iron deficiency will be randomly assigned 1:1 to receive intravenous FCM or placebo. Intramyocardial iron will be evaluated by T2* and T1 mapping cardiac magnetic resonance sequences before and at 7 and 30 days after FCM. After 30 days, patients assigned to placebo will receive intravenous FCM in case of persistent iron deficiency. The main endpoint will be changes from baseline in myocardial iron content at 7 and 30 days. Secondary endpoints will include the correlation of these changes with left ventricular ejection fraction, functional capacity, quality of life, and cardiac biomarkers. The results of this study will add important knowledge about the effects of intravenous FCM on myocardial tissue and cardiac function. We hypothesize that short-term (7 and 30 days) myocardial iron content changes after intravenous FCM, evaluated by cardiac magnetic resonance, will correlate with simultaneous changes in parameters of heart failure severity. The study is registered at <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT03398681).

KEYWORDS

Cardiac Magnetic Resonance, Ferric Carboxymaltose, Heart Failure, Iron Deficiency, Myocardial Iron

1 | INTRODUCTION

Iron deficiency (ID) is a common finding in patients with heart failure (HF). It is usually associated, even in the absence of anemia, with

decrease in functional capacity, quality of life, and with increased risk of mortality and readmission.¹⁻⁷ Treatment with intravenous (IV) ferric carboxymaltose (FCM) in patients with HF and ID has shown to improve symptoms, functional capacity, and quality of life,

and to decrease hospitalizations under an acceptable safety profile.^{8,9} Such benefit has been consistent in patients with and without anemia,^{10,11} suggesting additional pathophysiological pathways besides anemia resolution. In addition, recent studies suggested that myocardial ID could play a direct role in the pathogenesis and progression of HF.^{12–14}

Despite the fact that T2-star (T2*) cardiac magnetic resonance (CMR) sequencing has been shown to provide a reliable assessment of myocardial iron content,^{15–18} newer techniques, such as T1 mapping, have emerged as an alternative tool for myocardial iron assessment.¹⁹ Changes in myocardial T1 mapping are more linear and have fewer artifacts than with the T2* sequence, which translates into a more reproducible and sensitive technique.²⁰ Thus, in this work we aim to evaluate the utility of T1 mapping for detecting myocardial iron changes after IV iron administration. In a recent pilot study, our group reported an association between IV FCM administration and myocardial iron repletion assessed by T2* CMR. Interestingly, myocardial iron changes were strongly related to an improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF).²¹

We sought to determine whether short-term (7-day and 30-day) myocardial iron content changes after IV FCM, evaluated by T1* CMR, would correlate with simultaneous changes in parameters of HF severity.

2 | METHODS

2.1 | Overall study design

Changes in Myocardial Iron After Iron Administration (Myocardial-IRON) is a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study designed to test the effect of IV FCM (Ferinject; Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland) on myocardial iron content assessed by CMR in 5 academic centers in Spain (Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital de Manises, Hospital General Universitari de Castelló, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, and Consorci Hospital General Universitari de Valencia). After signing the informed consent, patients will be randomized 1:1 to receive FCM or placebo. Intramyocardial iron will be evaluated before its administration, and 7 and 30 days after. At 30 days, patients assigned to placebo will receive FCM if ID persists (Figure 1).

The study will be carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1996) and the Guideline for Good Clinical Practice of the International Council for Harmonisation. The study protocol was approved by Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) on December 6, 2016, and by Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia on January 26, 2017, with an amendment on June 22, 2017. CMR studies will be performed by ERESA (Valencia, Spain), and laboratory parameters will be analyzed in local laboratories. The study is registered at <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT03398681). For a complete list of Myocardial-IRON investigators, see Supporting Information, Appendix 1, in the online version of this article.

2.2 | Study population

Eligible patients are those with stable chronic HF (New York Heart Association [NYHA] class II–III), LVEF <50%, and ID, the latter defined as serum ferritin <100 µg/L or 100 to 299 µg/L with transferrin saturation (TSAT) <20% and hemoglobin (Hb) <15 g/dL. All patients must meet all inclusion and exclusion criteria (Table 1).

2.3 | Randomization

Patients will be randomly allocated into 1:1 ratio to receive FCM or placebo by means of a web-based computer-generated block sequence. Investigators and patients will be blinded to treatment allocations.

2.4 | Study procedures

Study procedures are detailed in Table 2.

2.4.1 | Cardiac magnetic resonance

CMR data will be blindly acquired and quantified offline by 2 experienced cardiologists (M.P.L.L. and J.V.M., both with 15 years' experience in CMR imaging) on a 1.5-Tesla MR scanner (Magnetom Essenza or Avanto; Siemens, Erlangen, Germany). The 3 consecutive CMR studies of each patient will be analyzed by the same operator. No contrast media are used. All images are obtained with electrocardiographic gating and breathholding.

Cine images are acquired at rest in short-axis views every 1 cm with steady-state free precession imaging sequences (time resolution: 37 ms; voxel size: 1.7 × 1.7 × 7 mm). Right ventricular (RV) ejection fraction and LVEF (%), left ventricular (LV) end-diastolic and end-systolic volume index (mL/m²), and LV mass (g/m²) are calculated by semiautomatic planimetry of endocardial and epicardial borders in short-axis-view cine images.

The basic T2* pulse sequence is a breathhold, multiecho gradient echo T2* sequence (voxel size: 1.6 × 1.6 × 8 mm) with 8 echo times from 2.65 to 21 ms, in mid-ventricular short axis. For T2* analysis, a region of interest (ROI) is chosen in the mid-LV septum. The mean signal intensities of the ROI are measured in the series of increasing echo time images to give an exponential decay curve. The monoexponential decay model and the nonlinear curve fitting algorithm are used to fit the curve to obtain T2* measurement.

T1 mapping is performed with modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) sequences with motion correction (voxel size: 1.5 × 1.5 × 7 mm) in 3 short axes (basal, medial, and apical). After T1 maps are generated, a ROI is chosen in the mid-LV septum in the 3 short axes and the average T1 values are calculated.

For details of the CMR sequences used, see Supporting Information, Appendix 3, in the online version of this article. All measurements were made on the Syngo MR C15 (Siemens) platform. The same protocol will be repeated at 7 and 30 days.

2.4.2 | Six-minute walking test

The 6MWT is performed in a place well-equipped for cardiopulmonary resuscitation. Subjects are advised not to have undertaken vigorous exercise within the previous 2 hours and are instructed to cover



FIGURE 1 Study design. Abbreviations: FCM, ferric carboxymaltose; HF, heart failure; ID, iron deficiency; R, randomization; V, visit

TABLE 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria
Outpatients with chronic HF
Age > 18 years
NYHA class II–III with optimal medical treatment in the last 4 weeks, without dose changes of HF treatment in the last 2 weeks (except for diuretics)
NT-proBNP >400 pg/mL
LVEF <50% in the last 12 months
ID, defined as serum ferritin <100 µg/L, or 100–299 µg/L if TSAT <20% and Hb <15 g/dL
Willing and able to give informed consent for participation in the study
Exclusion criteria
Known intolerance to FCM
History of acquired iron overload
Severe valve disease or cardiac surgery scheduled in the next 30 days
ACS, TIA, or ictus in the previous 3 months
CABG, major surgery, or cardiac, cerebrovascular, or aortic percutaneous intervention (diagnostic angiography is allowed) in the previous 3 months
Scheduled revascularization in the next 30 days
Scheduled CRT device implantation in the next 30 days
Active bleeding in the last 30 days
Active infection or malignancy
Immediate need for transfusion or Hb ≥15 g/dL
Anemia for reasons other than ID
Immunosuppressive therapy or dialysis
History of treatment with EPO, IV iron, or transfusion in the previous 12 weeks
Treatment with oral iron at doses >100 mg/d in the previous week
Contraindications to CMR, including noncompatible pacemakers or defibrillators, cochlear implants, cerebral aneurysm clips, claustrophobia, or large body size that does not allow the performance of the test
Pregnant or lactating females
Subject of childbearing age who is unwilling to use adequate contraceptive measures during the study and up to 5 half-lives after the administration of study treatment
Participation in another trial at the time of inclusion or in the previous 30 days
Any disorder that compromises the ability to sign informed consent and/or comply with study procedures

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; CABG, coronary artery bypass grafting; CMR, cardiac magnetic resonance; CRT, cardiac resynchronization therapy; EPO, erythropoietin; FCM, ferric carboxymaltose; Hb, hemoglobin; HF, heart failure; ID, iron deficiency; IV, intravenous; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; TIA, transient ischemic attack; TSAT, transferrin saturation.

the maximum distance possible in 6 minutes, at a self-graded walking speed. Pausing to rest will be allowed when needed.

2.4.3 | Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

The KCCQ is a self-administered instrument designed to evaluate health-related quality of life in patients with chronic HF. It is composed of 23 items (15 questions) that form 7 domains: physical limitations, symptoms (frequency, severity, and change over time), self-efficacy and knowledge, social interference, and quality of life. It is scored by assigning each response from 1 to 5, 6, or 7 points, with 1 the lowest. The sum of these items is subsequently converted to a scale of 0 to 100 points (see Supporting Information, Appendix 2, in the online version of this article).²² The Spanish version of the KCCQ²³ will be completed by patients with the support of trained nurses.

2.4.4 | Biomarkers

The results from laboratory data will be reviewed and signed by the investigator, who will record in the case-report form whether results are normal, abnormal, and clinically significant. The following parameters will be assessed at baseline, 7, and 30 days: (1) hematology: Hb, hematocrit, red-cell distribution width, mean corpuscular volume, and mean corpuscular Hb; (2) serum electrolytes: sodium, potassium, and chloride; (3) ID parameters: ferritin, TSAT, soluble transferrin receptor, and hepcidin; (4) renal function parameters: cystatin C, serum creatinine, blood urea nitrogen, and estimated glomerular filtration rate; (5) liver function parameters: alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase; and (6) HF biomarkers: carbohydrate antigen 125, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, ST-2, and high-sensitivity troponin T.

2.4.5 | Clinical visits

A summary of study procedures performed at each visit is detailed in Table 2. Visit 0 is the screening and eligibility assessment; after signing and dating the informed consent, the study procedures will be initiated. Scheduled follow-up visits will be performed at 24 hours and at 7 and 30 days after randomization. Patients will be censored if they withdraw from the informed consent or die. Optional additional visits are permitted. The main reason for each optional visit, and for any laboratory test or procedure additionally performed, must be recorded on the case-report form. Information on concomitant medications and clinical adverse events will be recorded.

TABLE 2 Study procedures

	Visit 0, Enrollment	Visit 1, 24 Hours	Visit 2, 7 Days	Visit 3, 30 Days	Additional Visits
Informed consent form	X				
Medical history	X				
Concomitant medications	X				
Physical examination	X	X	X	X	X
Vital signs	X	X	X	X	X
Review of inclusion and exclusion criteria	X				
Randomization		X			
ECG	X			X	
Echocardiography	X			X	
Laboratory tests	X		X	X	
NYHA functional class	X	X	X	X	X
6MWT	X		X	X	
KCCQ	X		X	X	
CMR	X		X	X	
Adverse clinical events		X	X	X	X
Changes in treatment		X	X	X	X

Abbreviations: 6MWT, 6-minute walking test; CMR, cardiac magnetic resonance; ECG, electrocardiography; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA, New York Heart Association.

2.5 | Trial intervention

Eligible patients will be randomized to receive FCM or placebo.

2.5.1 | Intravenous ferric carboxymaltose

FCM solution (Ferinject) will be given as an IV perfusion of 20 mL (equivalent to 1000 mg of iron) diluted in a sterile saline solution (0.9% NaCl) and administered over ≥ 15 minutes.

Because FCM is a dark-brown solution and easily distinguishable, the personnel responsible for its preparation and administration will not be involved in any study assessments. To ensure that patients will be unaware of the study drug, the materials used in drug administration will be covered with aluminum foil or other opaque material and the injection site will be shielded from patient view.

2.5.2 | Placebo

Normal saline (0.9% NaCl) will be administered as per the instructions in the placebo group.

2.5.3 | Concomitant drugs

The indication for other HF drugs will be followed according to the current recommendations for clinical practice.

2.6 | Endpoints

2.6.1 | Primary endpoint

The main endpoint will be change in myocardial iron content from baseline at 7 and 30 days, assessed by T2* and T1-mapping CMR sequences. The statistical comparisons for the primary efficacy objective will test the null hypotheses of no differences in changes in myocardial iron content from baseline as assessed by T2* and T1-mapping CMR; the alternative hypotheses will indicate differences in either direction. Strictly speaking, the primary objective will be the 30-day

evaluation; the 7-day evaluation will be considered a co-primary endpoint.

2.6.2 | Secondary endpoints

The study has 3 secondary endpoints.

1. On the entire sample, to correlate these changes with the following clinical markers of HF disease severity: LVEF, functional capacity (6MWT and NYHA class), quality of life (KCCQ), and cardiac biomarkers.

2. On the sample stratified into 3 prespecified subgroups: age > 70 years vs ≤ 70 years; anemia vs no anemia (according to World Health Organization criteria); and ischemic vs nonischemic etiology.

3. On the entire sample, to correlate these changes with blood markers specific to iron biology/deficiency (ferritin, TSAT, soluble transferrin receptor, and hepcidin).

2.6.3 | Safety endpoints

Based on previous studies,^{8,9} a safety surveillance will be specifically focused on (1) general disorders and administration-site conditions; (2) skin and subcutaneous tissue disorders; (3) nervous system disorders; (4) gastrointestinal disorders; (5) vascular disorders; (6) ear and labyrinth disorders; (7) injury, poisoning, and procedural complications; and (8) cardiac disorders.

2.7 | Sample-size calculation

The sample size was calculated based on the expected changes in T2*, according to the following parameters: (1) 2 treatment arms; (2) statistical power of the primary endpoint of 80%; and (3) α error of 0.05. We used repeated-measures ANOVA using the Lawley-Hotelling test to evaluate the effect of treatment. Based on studies from our group,²¹ we predict a mean difference of 9.25 ± 8.69 in T2* at 30 days after treatment, and a correlation of 0.38 between T2* measurements at baseline and 1 month later. The correlation of T2*

TABLE 3 Baseline characteristics (n = 25)

Variable	Value
Demographics and medical history	
Age, years	72.5 (67–78.5)
Male sex	17 (68.0)
Hypertension	16 (64)
Dyslipidemia	15 (60)
DM	12 (48)
Smoker	3 (12.0)
Former smoker	13 (52.0)
CAD	9 (36.0)
Hospital admission for AHF in the last year	14 (56.0)
COPD	6 (24.0)
CKD	8 (32.0)
Stroke	5 (20.0)
NYHA functional class	
II	23 (92.0)
III	2 (8.0)
Vital signs	
Heart rate, bpm	70 (60–79)
SBP, mm Hg	118 (106–130)
ECG and echocardiography	
AF	9 (36.0)
LVEF, %	40 (34–44)
Laboratory tests	
Hb, g/dL	12 (12.1–13.3)
Anemia (WHO criteria) ^a	8 (32.0)
TSAT, %	14.9 (11–18.9)
Ferritin, ng/mL	78 (42–148)
Absolute ID	14 (56)
Relative ID	11 (44.0)
Lymphocyte count, $\times 10^3$ cells/mL	1720 (1210–2130)
Sodium, mEq/L	140 (139–142)
Potassium, mEq/L	4.6 (4.3–4.9)
Urea, mEq/L	62 (50–82)
sCr, mg/dL	1.17 (0.94–1.57)
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	62 (44–83)
NT-proBNP, pg/mL	1690 (1117–2836)
Medical treatment	
Diuretic	23 (92.0)
β -Blocker	22 (80.0)
ACEI	6 (24.0)
ARB	6 (24.0)
Sacubitril/valsartan	6 (24.0)
MRI	13 (52.0)

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; AHF, acute decompensated heart failure; ARB, angiotensin II receptor blocker; CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DM, diabetes mellitus; ECG, electrocardiography; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Hb, hemoglobin; ID, iron deficiency; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; MRI, mineralocorticoid receptor inhibitor; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure; sCr, serum creatinine; TSAT, transferrin saturation; WHO, World Health Organization. Data are presented as n (%) or median (IQR).

^a WHO criteria for anemia: adult male, Hb 13 g/dL; adult nonpregnant female, Hb 12 g/dL; adult pregnant female, Hb 11 g/dL. Absolute ID, ferritin <100 ng/mL; relative ID, ferritin 100–299 ng/mL and TSAT <20%.

at baseline and 7 days would be 0.40, because we expect the correlation to decrease with time. For a desired power of 0.80 and a type I error of 0.025, we need to include 42 participants to detect a mean difference of 9.25 on T2* at 30 days, assuming no differences with placebo. Assuming a loss of 10% of patients, we increased the sample size to 50 patients (25 patients per arm).

2.8 | Statistical analysis

All statistical comparisons will be made under an intention-to-treat principle. Continuous variables will be presented as mean \pm SD for normally distributed variables and as median (interquartile range) otherwise. Discrete data will be expressed as percentages.

The primary and secondary endpoints will be tested using an analysis of covariance (ANCOVA) design within a framework of linear mixed model. The analysis will include a between (FMC vs placebo) and within comparison (changes at 7 and 30 days). The interaction term Tx*visit will be included if the omnibus *P* value is ≤ 0.05 . The ANCOVA model for the primary analysis will include as dependent variable the myocardial T2* CMR values; the contrast among treatment groups at 30 days and 7 days will test the primary and co-primary endpoint, respectively. As a prespecified analysis, no adjustment for multiple comparisons will be made. Baseline value of myocardial T2* CMR will be included as an obligated covariate. The use of other covariates will be dictated if important differences among treatment groups are observed after randomization. Based on the normality of residuals, a decision about transforming the outcome variable will be made. A similar approach will be taken for the secondary endpoints where LV and RV systolic function, KCCQ, NYHA class, and serum biomarkers will be the outcome variables.

A 2-sided *P* value of 0.05 will be considered statistically significant for all analyses. Stata release 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX) will be used for the analysis.

2.9 | Current status

Patient enrollment started in May 2017. As of December 31, 2017, twenty-five patients had been enrolled in the study (50% of the target). Baseline characteristics of these patients are described in Table 3.

2.10 | Planned substudies

The following substudies are planned:

1. The correlation of basal T1 mapping and T2* with basal ferritin and TSAT.
2. Correlations of changes in T1 mapping and T2* with changes in ferritin and TSAT.
3. The effect of FCM on RV function.
4. The effect of FCM on LV tissue Doppler.

3 | RESULTS

Once the study is finished, the changes in T2* and T1 mapping after FCM administration at 7 and 30 days will be documented. Furthermore, we will describe changes in laboratory data, functional capacity (6MWT, NYHA class), quality of life (KCCQ), LVEF, and ventricular diameters and volumes in echocardiography and CMR. Finally, we will relate the changes in T2* and T1 mapping with secondary endpoints mentioned above. We expect the results to be available in October 2018.

4 | DISCUSSION

The prevalence of ID in chronic HF is approximately 50%. It is commonly associated with decreased functional capacity and quality of life, and increased risk of mortality and readmission, even in the absence of anemia.¹⁻⁷ Indeed, the administration of FCM has been shown to reverse these changes within an acceptable safety profile.^{8,9} Several studies have demonstrated clinical improvement after IV iron administration in patients with and without anemia, suggesting that its beneficial effect includes additional mechanisms independent of the erythropoietic pathway.^{10,11}

4.1 | Iron and myocardial function

Iron plays a crucial role in oxygen transport, through the production of Hb; oxygen storage, through myoglobin; and as a component of the mitochondrial respiratory chain involved in energy production.¹

An experimental study has shown that rats with iron-deficiency anemia developed LV hypertrophy and dilation due to mitochondrial ultrastructural damage.¹² Another study in nonanemic iron-deficient mice showed that iron content in cardiomyocytes and mitochondrial function was restored by iron repletion.¹³ In humans, a small study showed a reduction in the iron content of cardiomyocytes in patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF) as compared with controls.¹⁴ More recently, Toblli *et al.*, in a small randomized trial including 60 patients with HFrEF, ID, and chronic kidney disease, showed that iron sucrose administration translated into a significant 6-month improvement in LVEF.²⁴ More recently, findings from a cohort of 232 patients undergoing renal transplantation showed an increase of LVEF that was particularly notable in those with systolic dysfunction.²⁵

This preliminary evidence has led us to postulate that myocardial ID may play a direct role in the pathogenesis and progression of HF. However, the clinical impact of myocardial ID on HF has not been thoroughly evaluated, mainly because of the lack of reliable and widely available noninvasive techniques for myocardial iron quantification.

4.2 | CMR and myocardial iron assessment

CMR has emerged as a noninvasive accurate technique for evaluation of cardiac anatomy, function, and risk stratification.^{26,27} More recently, this technique has been used to assess myocardial iron

content.¹⁵ The T2* CMR sequence has been considered a reliable tool for myocardial iron overload assessment.^{16,17} Nagao *et al.*, in a small case-control study, found a significant decrease in myocardial iron concentration, assessed by T2* CMR, particularly in nonischemic HF patients.¹⁸ Later, these authors also reported that T2* CMR was related to an increased risk of adverse outcomes.¹⁸ In a pilot study of 8 patients with HFrEF, our group found that treatment with FCM was associated with significant 30-day changes in T2* CMR, and they were associated with marked improvement in LVEF.²¹ Some new CMR techniques, such as T1 mapping, have emerged as potential alternatives for myocardial iron quantification.¹⁹ We postulate that the T1 mapping CMR sequence, a more sensitive and reproducible technique,²⁰ could also identify myocardial ID and quantify changes in myocardial iron content after FCM administration.

In summary, preliminary evidence suggests that myocardial iron content plays a key pathophysiological role in HF. We speculate that with the new CMR sequences we will be able to reliably assess changes in myocardial iron content after IV iron administration, and, thereby, open a new modality of treatment for care of HF patients. In addition, these results will add new insights about the role of iron in the physiopathology of the disease. A randomized clinical trial is a necessary step forward to advance the knowledge in this area.

4.3 | Study limitations

There is a possibility that large areas of fibrosis may modify T2* and T1 measurement, irrespective of iron status. As CMR are only performed on 1.5-T machines, and T1 mapping is performed with the MOLLI sequence, the extrapolation of the findings to 3-T machines or other T1-mapping protocols is unknown.

Several factors inherent to the study design, such as lower dose (and 1-time) administration of FCM, short trial duration (endpoint assessment at 30 days), and broad inclusion criteria (LVEF up to 50%; anemia not required), might reduce the expected response to therapy. In addition, the small number of patients leading to inadequate statistical power may become a potential limitation to reliably assess the clinical response.

5 | CONCLUSION

We hypothesize that T2* and T1-mapping CMR sequences will be sensitive enough to detect changes in myocardial iron content following administration of FCM, and that those changes will correlate with surrogates of HF severity.

Conflicts of interest

The authors declare no potential conflicts of interest.

ORCID

Gema Miñana  <http://orcid.org/0000-0001-8777-2588>

Julio Núñez  <http://orcid.org/0000-0003-1672-7119>

REFERENCES

- Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart*. 2014;100:1414–1420.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, González 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;15:1164–1172.
- Núñez J, Domínguez E, Ramón JM, et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;207:365–367.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:899–906.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2011;32:1054]. *Eur Heart J*. 2010;31:1872–1880.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575.e3–582.e3.
- Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:798–802.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436–2448.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657–668.
- Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, 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;15:1267–1276.
- Silverberg DS, Iaina A, Schwartz D, et al. Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia. *Curr Heart Fail Rep*. 2011;8:14–21.
- Dong F, Zhang X, Culver B, et al. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:277–286.
- Haddad S, Wang Y, Galy B, et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J*. 2017;38:362–372.
- Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, et al. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:474–480.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171–2179.
- Kirk P, He T, Anderson LJ, et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:315–319.
- He T. Cardiovascular magnetic resonance T2* for tissue iron assessment in the heart. *Quant Imaging Med Surg*. 2014;4:407–412.
- Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, et al. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2014;113:1024–1030.
- Schelbert EB, Messroghli DR. State of the art: clinical applications of cardiac T1 mapping. *Radiology*. 2016;278:658–676.
- Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:2.
- Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2016;3:293–298.
- Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1245–1255.
- Comin-Colet J, Garin O, Lupón J, et al; VALIC-KC Study Group. Validation of the Spanish version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [article in English, Spanish]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:51–58.
- Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ*. 2015;24:686–695.
- Hawwa N, Shrestha K, Hammadah M, et al. Reverse remodeling and prognosis following kidney transplantation in contemporary patients with cardiac dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1779–1787.
- Pilz G, Heer T, Harrer E, et al. Clinical applications of cardiac magnetic resonance imaging. *Minerva Cardioangiol*. 2009;57:299–313.
- Husser O, Monmeneu JV, Bonanad C, et al. Prognostic value of myocardial ischemia and necrosis in depressed left ventricular function: a multicenter stress cardiac magnetic resonance registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:693–700.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Miñana G, Cardells I, Palau P, et al. Changes in myocardial iron content following administration of intravenous iron (Myocardial-IRON): Study design. *Clin Cardiol*. 2018;1–7. <https://doi.org/10.1002/clc.22956>

10.2. Anexo 2: Artículo publicado del estudio Myocardial-IRON

ORIGINAL RESEARCH



Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial

Julio Núñez, MD, PhD; Gema Miñana, MD, PhD; Ingrid Cardells, MD; Patricia Palau, MD, PhD; Pau Llàcer, MD, PhD; Lorenzo Fácila, MD, PhD; Luis Almenar, MD, PhD; María P. López-Lereu, MD, PhD; Jose V. Monmeneu, MD, PhD; Martina Amiguet, MD; Jessica González, MD; Alicia Serrano, MD; Vicente Montagud, MD; Raquel López-Vilella, MD; Ernesto Valero, MD; Sergio García-Blas, MD; Vicent Bodí, MD, PhD; Rafael de la Espriella-Juan, MD; Josep Lupón, MD, PhD; Jorge Navarro, MD, PhD; José Luis Górriz, MD, PhD; Juan Sanchis, MD, PhD; Francisco J. Chorro, MD, PhD; Josep Comin-Colet, MD, PhD; Antoni Bayés-Genís, MD, PhD; and on behalf of the Myocardial-IRON Investigators*

Background—Intravenous ferric carboxymaltose (FCM) improves symptoms, functional capacity, and quality of life in heart failure and iron deficiency. The mechanisms underlying these effects are not fully understood. The aim of this study was to examine changes in myocardial iron content after FCM administration in patients with heart failure and iron deficiency using cardiac magnetic resonance.

Methods and Results—Fifty-three stable heart failure and iron deficiency patients were randomly assigned 1:1 to receive intravenous FCM or placebo in a multicenter, double-blind study. T2* and T1 mapping cardiac magnetic resonance sequences, noninvasive surrogates of intramyocardial iron, were evaluated before and 7 and 30 days after randomization using linear mixed regression analysis. Results are presented as least-square means with 95% CI. The primary end point was the change in T2* and T1 mapping at 7 and 30 days. Median age was 73 (65–78) years, with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, ferritin, and transferrin saturation medians of 1690 pg/mL (1010–2828), 63 ng/mL (22–114), and 15.7% (11.0–19.2), respectively. Baseline T2* and T1 mapping values did not significantly differ across treatment arms. On day 7, both T2* and T1 mapping (ms) were significantly lower in the FCM arm (36.6 [34.6–38.7] versus 40 [38–42.1], $P=0.025$; 1061 [1051–1072] versus 1085 [1074–1095], $P=0.001$, respectively). A similar reduction was found at 30 days for T2* (36.3 [34.1–38.5] versus 41.1 [38.9–43.4], $P=0.003$), but not for T1 mapping (1075 [1065–1085] versus 1079 [1069–1089], $P=0.577$).

Conclusions—In patients with heart failure and iron deficiency, FCM administration was associated with changes in the T2* and T1 mapping cardiac magnetic resonance sequences, indicative of myocardial iron repletion.

Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT03398681. (*J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014254. DOI: 10.1161/JAHA.119.014254.)

Key Words: cardiac magnetic resonance • ferric carboxymaltose • heart failure • iron deficiency • myocardial iron

Iron deficiency (ID) is common in patients with heart failure (HF).¹ It is associated with reduced functional capacity, quality of life, and increased risk of clinical events.^{1–4} In

patients with HF and ID (HF-ID), with or without anemia, iron treatment with intravenous ferric carboxymaltose (FCM) has consistently been shown to improve symptoms, functional

From the Cardiology Department (J. Núñez, G.M., I.C., M.A., J.G., E.V., S.G.-B., V.B., R.d.I.E.-J., J.S., F.J.C.) and Nephrology Department (J.L.G.), Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain; CIBER Cardiovascular (J. Núñez, G.M., E.V., S.G.-B., V.B., J.L., J.S., F.J.C., A.B.-G.) and Cardiology Department, Hospital General de Castellón (P.P., A.S.), Universitat Jaume I, Castellón, Spain; Internal Medicine Department, Hospital de Manises, Manises, Spain (P.L.); Cardiology Department, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain (L.F., V.M.); Cardiology Department, Hospital Universitario La Fe de Valencia, Valencia, Spain (L.A., R.L.-V.); Unidad de Imagen Cardíaca (ERESA), Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain (M.P.L.-L., J.V.M.); Cardiology Department and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (J.L., A.B.-G.); Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (J.L., A.B.-G.); Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain (J. Navarro); Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain (J.C.-C.); Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain (J.C.-C.); Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (J.C.-C.).

Accompanying Tables S1 and S2 are available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.119.014254>

*A complete list of the Myocardial-IRON Investigators can be found in the Appendix at the end of the article.

Correspondence to: Julio Núñez, MD, PhD, Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain. E-mail: yulnunez@gmail.com Antoni Bayés-Genís, MD, PhD, Cardiology Department and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. E-mail: abayesgenis@gmail.com

Received September 18, 2019; accepted December 19, 2019.

© 2020 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Clinical Perspective

What Is New?

- The exact mechanism explaining the benefits of treatment with ferric carboxymaltose in patients with heart failure remains not fully explained.
- This study shows that treatment with ferric carboxymaltose resulted in significant short-term changes in cardiac magnetic resonance sequences that are consistent with myocardial iron repletion.

What Are the Clinical Implications?

- This study opens a new line of research about the utility of cardiac magnetic resonance for noninvasive quantification of myocardial iron status, including not only iron overload, but also iron deficiency and response to treatment (myocardial iron repletion).

capacity, and quality of life with an acceptable safety profile.⁵⁻⁸ The mechanisms whereby exogenous iron repletion leads to clinical improvement in HF-ID are not completely understood.

Experimental studies have shown that iron depletion impairs mitochondrial function and adenosine triphosphate (ATP) synthesis affecting systolic and diastolic properties of cardiomyocytes, and that all these deleterious effects are reversed with iron treatment.⁹⁻¹² In humans, some studies have also shown that myocardial iron content is decreased in patients with advanced HF¹³ and this is associated with abnormal myocardial mitochondrial function.¹⁴ However, in the clinical setting, the myocardial effects of intravenous iron repletion in patients with HF-ID are largely unknown.

A cardiac magnetic resonance (CMR) sequence, T2*, has been shown to provide a noninvasive estimation of myocardial iron overload^{15,16} and myocardial iron depletion.¹⁷ Native T1 mapping has also emerged as a potential alternative tool for the assessment of myocardial iron content.¹⁸ In a recently published proof-of-concept pilot study of 8 patients with HF-ID, our group reported an association between intravenous FCM administration and myocardial iron repletion estimated by T2* CMR.¹⁹ To further confirm these findings, the present study is a prospective multicenter, double-blind, randomized clinical trial of noninvasive estimation of changes in myocardial iron after administration of FCM or placebo in patients with HF-ID using CMR T2* and T1 mapping sequences.

Methods

Overall Study Design

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. This

investigator-initiated, multicenter, double-blind, randomized clinical trial was designed to evaluate the effect of intravenous FCM versus placebo on myocardial iron repletion estimated by T2* and T1 mapping CMR sequences in patients with HF-ID. The trial was conducted in 5 academic centers in Spain.²⁰ The patients provided signed informed consent before being randomized 1:1 to receive either FCM or placebo. Intramyocardial iron was evaluated at 3 time points: before treatment, and 7 and 30 days after treatment. At 30 days, patients assigned to placebo received intravenous FCM if ID persisted. The study design was already published.²⁰

The investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonization. The study protocol was approved by Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) and by Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia. CMR studies were performed and analyzed by a core lab at ERESA (Valencia). Laboratory parameters were analyzed in local laboratories. This study is registered at <http://clinicaltrials.gov> (NCT03398681).

Study Population

The study population included patients with stable chronic HF (New York Heart Association [NYHA] II-III), left ventricular ejection fraction (LVEF) <50%, and ID (serum ferritin <100 µg/L [absolute ID] or 100-299 µg/L with transferrin saturation [TSAT] <20% [functional ID]), and hemoglobin <15 g/dL.²¹ The inclusion and exclusion criteria were published previously²⁰ and are reported in detail in Table S1.

Study Procedures

Screening and eligibility assessment (visit 0)

In this visit, after reviewing the inclusion/exclusion criteria, the patients signed and dated the informed consent form. The following information was recorded: (1) clinical and demographic variables, including a complete medical history, vital signs, and a complete physical examination; (2) ECG; (3) functional capacity parameters, including NYHA functional class and 6-minute walking test (6MWT); (4) quality of life parameters, including Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ); (5) laboratory data, including hematology parameters, serum electrolytes, parameters evaluating iron status (ferritin and TSAT), creatinine, urea, estimated glomerular filtration rate, and NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide); (6) 2-dimensional echocardiography; and (7) CMR parameters.

24-hour visit

At this visit, after clinical evaluation, the patients were randomized to receive FCM or placebo. In addition, vital signs,

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on February 13, 2020

complete physical examination, and functional class evaluation (NYHA) were noted.

7- and 30-day visits

At these visits, the same explorations/variables were recorded as at visit 0, except the ECG and echocardiography, which were performed only at the 30-day visit. During the study period, all concomitant medications and clinical adverse events (death from all causes or hospitalization for acute HF) were recorded. Optional visits were permitted at the discretion of the physician in charge, at which the same information was recorded as in the preplanned visits.

Cardiac magnetic resonance

CMR studies were performed by 2 experienced operators on a 1.5-Tesla MR scanner (Essenza y Avanto, Siemens, Erlangen, Germany) using the spine and phased array 6-channel surface coils. No contrast media were used. All images were obtained with electrocardiographic gating and breath-holding. Cine images were acquired at rest in short-axis views every 1 cm with steady-state free precession imaging sequences (time resolution: 37 ms; voxel size: $1.7 \times 1.7 \times 7$ mm). The LVEF was calculated by semiautomatic planimetry of endocardial and epicardial borders in short-axis view cine images. Left ventricle diameters and volumes were also determined.

For T2* analysis, a region of interest was chosen in the mid-left ventricular septum. The mean signal intensities of the regions of interest were measured in the series of increasing echo time images to give an exponential decay curve. The monoexponential decay model and nonlinear curve fitting algorithm were used to fit the curve to obtain the T2* measurement. T1 mapping was performed using Modified Look-Locker Inversion Recovery sequences with motion correction (voxel size: $1.5 \times 1.5 \times 7$ mm) in 3 short axes (basal, medial, and apical). After T1 maps were generated, a region of interest was chosen in the mid-left ventricular septum in the 3 short axes and the average T1 values were calculated. The same protocol was repeated at 7 and 30 days. The technical specifications of the CMR sequences were described elsewhere.²⁰ CMR operators were also blinded to treatment allocation.

Trial Intervention

Eligible patients were randomized to receive FCM or placebo. All patients received the assigned treatment with no place for crossover.

Intravenous FCM or placebo

FCM solution (Ferinject® [FCM], Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland) was given as a 20-mL perfusion (equivalent to 1000 mg of iron) diluted in a sterile saline solution (0.9% wt/vol NaCl) administered over at least 15 minutes after

completion of all baseline study-related assessments. Because FCM is a dark-brown solution that is easily distinguishable from the saline placebo, study personnel responsible for the preparation and administration of the study drug were aware of the group assignments and, therefore, not involved in any study assessments.

In the placebo group, normal saline (0.9% weight/volume NaCl) was administered as per the instructions for active therapy. To ensure that patients were unaware of the study drug, the materials used in drug administration were covered with aluminum foil and the injection site shielded from the patient view.

Concomitant drugs

Indications for other HF-related drugs in both treatment groups were handled according to the current recommendations for clinical practice and included the administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, sacubitril/valsartan, β -blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, digoxin, ivabradine, diuretics, and nitrate agents. Per study protocol, changes in HF therapy during the study period were discouraged.

End Points

Primary end point

The main end point was to noninvasively estimate changes in myocardial iron content as measured by T2* and T1 mapping CMR sequences 7 and 30 days after FCM or placebo administration.

Secondary end points

The secondary end point was to correlate posttreatment changes in myocardial iron content (T2* and T1 mapping) with concomitant changes in surrogate markers of disease severity (LVEF, functional capacity [6MWT and NYHA class], quality of life [KCCQ], NT-proBNP, and blood markers related to iron biology [ferritin and TSAT]).

Safety end points

A strict policy was implemented regarding close adverse event surveillance to ensure early detection and appropriate management. Based on previous studies,^{7,8} the surveillance specifically focused on (1) general disorders and administration site conditions, (2) skin and subcutaneous tissue disorders, (3) nervous system disorders, (4) gastrointestinal disorders, (5) vascular disorders, (6) ear and labyrinth disorders, (7) injury, poisoning, and procedural complications, and (8) cardiac disorders.

Subgroup analyses

We also included as part of the analysis the effect of treatment on changes in T2* and T1 among age (≤ 75 years

versus >75 years), ischemic heart disease (0/1), and anemia (0/1) categories.

Follow-Up

No patients were lost to follow-up. T2* and T1-mapping values could not be accurately obtained in 3 and 2 patients, respectively. Reasons for unavailability included rejection for repeating the CMR test (n=1 patient) and technical issues in image acquisition (n=2 patients). In these cases, T2* and T1 mapping values were imputed.

Statistical Analysis

All statistical comparisons were made under an intention-to-treat principle. Continuous variables were presented as median with interquartile range. Discrete data were expressed as frequency and percentages. The χ^2 test or Wilcoxon rank-sum were used as appropriate to compare baseline characteristics among the 2 treatment groups.

The statistical comparisons for the primary efficacy end point tested the null hypothesis of no differences in changes in myocardial iron content as estimated by T2* and T1 mapping CMR in patients treated with intravenous FCM or placebo at 30 days. The alternative hypothesis stated differences in either direction. Because of the availability of 2-time points, the 7-day evaluation was considered a co-primary end point.

A linear mixed regression model was used for the analysis of the primary end point. All analyses included adjustments for hospital center (as a cluster variable), the interaction term treatment \times visit (7 and 30-day), and the baseline (pretreatment) value of the regressed outcome. The inclusion of other covariates was based on clinical judgment or randomizing inequalities at baseline. To limit the potential for increasing type I error rate, we focused strictly on between-group (FCM versus placebo) comparison at 30 and 7 days, respectively.

A similar approach was used for the subgroup analyses after stratifying for the prespecified variables (age [\leq 75 years versus >75 years], ischemic heart disease [0/1], and anemia [0/1]). Such linear mixed regression model included a 3-level interaction (FCM treatment \times visit \times subgroup variable).

For analysis of the correlations between changes in either T2* or T1 mapping and changes in LVEF, δ MWT, NYHA class, KCCQ, NT-proBNP, ferritin, and TSAT, we used linear regression analysis. For this analysis, the stratification at 7 and 30 days was ignored under the assumption that these correlations may remain the same throughout follow-up. These correlation models included the interaction between the treatment and the delta of the parameter evaluated. The normality of residuals was checked.

As a prespecified analysis, no adjustment for multiple comparisons was made in any of the analyses. Results from linear mixed regression model and linear regression analysis are presented as least-square means with 95% CIs and *P* values.

Missing values in T2* and T1 mapping were imputed using a reference-based sensitivity analysis via multiple imputation for longitudinal trials with protocol deviation.²² A 2-sided *P* value of 0.05 was considered significant for all analyses. All analyses were performed using Stata 15.1 (Stata Statistical Software, College Station, TX). The multiple imputation procedure was implemented with a special module within Stata called "mimix."

Results

Trial Population

From May 2017 to June 2018, a total of 55 patients were preselected for participation in this trial. Fifty-three patients were finally randomized to receive FCM (n=27) or placebo (n=26) (Figure 1).

The median age of the study population was 73 (interquartile range 65–78) years, 75.5% were men, 52% had type 2 diabetes mellitus, 43.4% had prior ischemic heart disease, 60.4% had a prior admission for acute heart failure in the last 12 months, and most (94.3%) were in NYHA functional class II. The median (interquartile range) CMR-LVEF, NT-proBNP, and estimated glomerular filtration rate were 39% (33–45), 1690 pg/mL (1010–2828), and 60 (49.3–72.9) mL/min per 1.73 m², respectively. All patients had ID at baseline, with 37 (69.8%) and 16 (30.2%) patients exhibiting absolute and functional ID, respectively. The median (interquartile range) values of ferritin and TSAT were 63 (33–114) μ g/L and 15.7% (11–19.2%), respectively. Anemia (WHO criteria) was present in 16 (30.2%) patients. Baseline ferritin and TSAT did not correlate with T2* (Spearman $r=-0.08$, $P=0.552$ and Spearman $r=-0.199$, $P=0.153$, respectively) or T1 mapping (Spearman $r=-0.02$, $P=0.903$ and Spearman $r=-0.173$, $P=0.216$, respectively). The baseline characteristics of patients in the 2 treatment groups are given in Table 1. No significant differences were found between the treatment groups. Raw data (CMR parameters [T2*, T1-mapping, and LVEF], KCCQ, and δ MWT at different visits [baseline, 7 and 30-day]) across treatment arms are presented in Table S2.

Primary End Point

Compared with placebo, both 7-day T2* and T1 mapping were significantly lower in the FCM arm (36.6 ms [34.6–38.7] versus 40 ms [38–42.1], $P=0.025$; and 1061 ms [1051–1072] versus 1085 ms [1074–1095], $P=0.001$, respectively; Figure 2A). A similar reduction was found at 30 days for T2* (36.3 ms [34.1–

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on February 13, 2020

38.5] versus 41.1 ms [38.9–43.4], $P=0.003$), but this difference was no longer significant for T1 mapping (1075 ms [1065–1085] versus 1079 ms [1069–1089], $P=0.577$; Figure 2B).

Secondary End Points

1. Relationship between CMR changes in T2* and T1 mapping with concomitant changes in:
 - a. *LVEF*: LVEF did not significantly differ between both treatments at 7 or 30-day (Table 2). In the FCM-arm, a decrease in T2* was significantly associated with an increase in LVEF (Figure 3A-left). For T1-mapping, the direction of the association was similar and significant (Figure 3A-right).
 - b. *Quality of life*: At 30 days, higher values of KCCQ were observed in the FCM-arm (76.9 [73.6–80.1] versus 70 [66.8–73.3], $P<0.001$). However, there were no significant differences across treatment arms at 7-day (Table 2). Furthermore, we found a significant association between the decrease in T1-mapping with the increase in KCCQ in the FCM-arm (Figure 3B-right). The association between T2* changes was not significant (Figure 3B-left).
 - c. *Functional capacity*: We failed to find significant differences in 6MWT across both treatment strategies at both time points (Table 2). However, we find a significant association between reduction in T2* and increase in 6MWT in the active arm

(Figure 3C-left). For $\Delta T1$ -mapping, the association with $\Delta 6MWT$ was not significant (Figure 3C-right).

- d. *NYHA class*: we found a significant lower value at 30 days in patients allocated to FCM (1.72 [1.60–1.85] versus 1.90 [1.80–2.00], $P<0.001$). However, at 7-day, the differences were not significant (Table 2). In the FCM-arm, the greater improvement in NYHA class matched the reduction in T1-mapping (Figure 3D-right). However, this correlation was not significant for T2* (Figure 3D-left).
 - e. *Natriuretic peptides*: NT-proBNP did not differ across treatment strategies at 7 or 30 days (Table 2). In the active arm, we found an inverse association between CMR changes and changes in NT-proBNP (Figure 3E).
2. Relationship between CMR changes (T2* and T1 mapping) and changes in iron biomarkers. Least-square means values of ferritin and TSAT values were significantly higher in the FCM-arm at 7 and 30 days as compared with placebo (Table 2). Furthermore, in the FCM arm, there was an inverse association between $\Delta T2^*$ (and $\Delta T1$ -mapping) with Δ of surrogates of systemic iron repletion (Figure 4).

Discussion

For the first time in a clinical setting, we found that treatment with FCM resulted in significant and short-term changes in

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on February 13, 2020

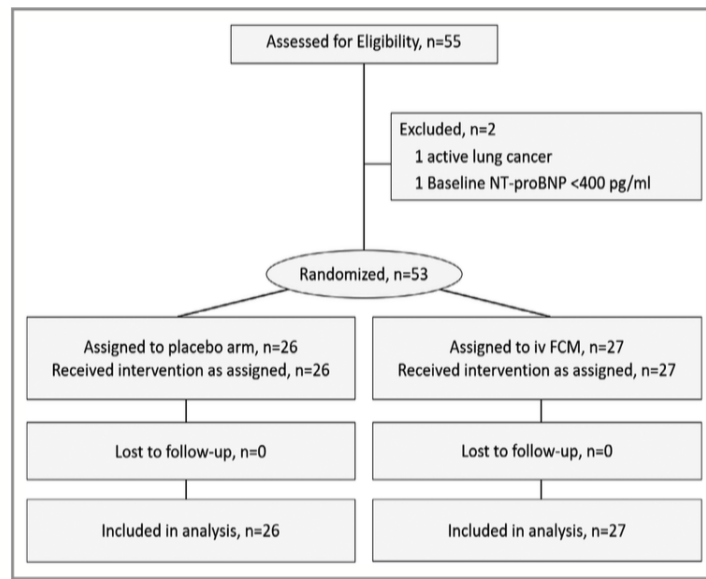


Figure 1. Flow chart. FCM indicates ferric carboxymaltose; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Table 1. Baseline Characteristics

Variables	Placebo (n=26)	Intravenous Iron (n=27)	P Value
Demographics and medical history			
Age, y	71 (67, 79)	73.5 (64, 77)	0.957
Male, n (%)	19 (73.1)	21 (77.8)	0.691
Hypertension, n (%)	19 (73.1)	22 (81.5)	0.465
Dyslipidemia, n (%)	16 (61.5)	18 (66.7)	0.697
Diabetes mellitus, n (%)	14 (53.8)	15 (55.6)	0.901
Former smoker, n (%)	16 (61.5)	15 (55.6)	0.659
Coronary artery disease, n (%)	10 (38.5)	13 (48.1)	0.477
Prior admission for AHF in the last year, n (%)	16 (61.5)	16 (59.3)	0.865
COPD, n (%)	6 (23.1)	7 (25.9)	0.810
CKD, n (%)	7 (26.9)	8 (29.6)	0.827
Stroke, n (%)	6 (23.1)	2 (7.4)	0.111
Peripheral artery disease, n (%)	4 (15.4)	4 (14.8)	0.954
NYHA functional class, n (%)			0.080
II	26 (100)	24 (88.9)	
III	0	3 (11.1)	
Vital signs			
Heart rate, bpm	68 (64, 77)	73 (68, 82)	0.262
SBP, mm Hg	125 (113, 146)	117 (109, 132)	0.142
ECG			
Atrial fibrillation, n (%)	14 (53.8)	10 (37.0)	0.219
LBBB, n (%)	6 (23.1)	6 (22.2)	0.941
LVEF, %	37 (32, 43)	40 (33.5, 45)	0.643
CMR parameters			
LVEDVI, mL/m ²	122.1 (101.5, 137.9)	107 (80.1, 143.9)	0.109
LVESVI, mL/m ²	72.5 (55.1, 87.6)	63.5 (40.6, 84)	0.096
LVEDDI, mm/m ²	30.8 (28, 33.5)	30.9 (26.9, 31.9)	0.493
LVESDI, mm/m ²	23.1 (21.1, 26.9)	23.7 (23.0, 26.8)	0.648
LVEF, %	37 (31, 45)	43 (36, 48)	0.128
T2*, ms	37 (31, 42)	40 (34, 45)	0.196
T1-mapping, ms	1072 (1030, 1116)	1082 (1052, 1122)	0.173
Laboratory			
Hemoglobin, g/dL	13.4 (12.7, 14.6)	13.1 (11.9, 13.4)	0.084
Anemia (WHO), n (%)	6 (23.1)	10 (37.0)	0.268
TSAT, %	15.4 (9.6, 20.0)	15.7 (12.0, 19.2)	0.790
Ferritin, ng/mL	47.8 (23.0, 114.0)	73.0 (56.0, 126.0)	0.072
Absolute iron deficiency, n (%)	19 (73.1)	18 (66.7)	0.611
Sodium, mEq/L	141 (140, 142)	140 (140, 142)	0.669
Potassium, mEq/L	4.6 (4.4, 4.8)	4.7 (4.2, 5.0)	0.852
Urea, mEq/L	59 (45, 84)	59 (45, 77)	0.669
Serum creatinine, mg/dL	1.1 (0.9, 1.5)	1.1 (0.9, 1.4)	0.783

Continued

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on February 13, 2020

Table 1. Continued

Variables	Placebo (n=26)	Intravenous Iron (n=27)	P Value
eGFR, mL/min per 1.73 m ²	64.1 (48.9, 79.3)	59.4 (50.0, 71.3)	0.854
NT-proBNP, pg/mL	1213 (1010, 2667)	1990 (976, 2830)	0.505
Medical treatment			
Diuretics, n (%)	24 (92.3)	25 (92.6)	0.969
β-blockers, n (%)	21 (80.8)	25 (92.6)	0.204
ACEI, n (%)	6 (23.1)	7 (25.9)	0.810
ARB, n (%)	4 (15.4)	5 (18.5)	0.761
Sacubitril/valsartan, n (%)	8 (30.8)	10 (37.0)	0.630
Spironolactone, n (%)	3 (11.5)	2 (7.4)	0.607
Eplerenone, n (%)	13 (50.0)	10 (37.0)	0.341
Digoxin, n (%)	4 (15.4)	1 (3.7)	0.146
Ibavradine, n (%)	1 (3.9)	4 (14.8)	0.172
Nitrates, n (%)	2 (7.7)	2 (7.4)	0.969

WHO criteria for anemia: adult male, hemoglobin 13 g/dL; adult, nonpregnant female, hemoglobin 12 g/dL; adult pregnant female, hemoglobin 11 g/dL. Absolute iron deficiency: ferritin <100 ng/mL. Values expressed as median (interquartile range); categorical variables are presented as percentages. ACEI indicates angiotensin-converting enzyme inhibitors; AHF, acute heart failure; ARB, angiotensin II receptor blockers; bpm, beats per minute; CKD, chronic kidney disease; CMR, cardiac magnetic resonance; COPD, chronic pulmonary obstructive disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDDI, left ventricle end-diastolic diameter index; LVEDVI, left ventricle end-diastolic volume index; LVESDI, left ventricle end-systolic diameter index; LVESVI, left ventricle end-systolic volume index; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SBP, systolic blood pressure; TSAT, transferrin saturation; WHO, World Health Organization.

CMR sequences that are consistent with myocardial iron repletion. Interestingly, these surrogates of myocardial iron repletion were, in most cases, related to systemic iron repletion and short-term improvement in LVEF and other surrogates of severity such as 6MWT and quality of life. Our results are in line with prior studies showing the clinical utility of iron supplementation in HF-ID patients, and more importantly, provide new insights into the role that myocardial iron repletion may play in these beneficial effects.

ID and Heart Failure

Iron is a micronutrient that plays a crucial role in oxygen transport and storage, and as a component of the mitochondrial respiratory chain is involved in energy production.^{10–13,23} In vitro studies have shown that cellular iron depletion in cardiomyocytes is associated with mitochondrial dysfunction, impaired ATP synthesis, increased oxidative stress in these cells, and that all these factors promote a profound impairment of systolic and diastolic properties of the cardiomyocytes.¹² In the clinical context, ID is highly prevalent in patients with HF and commonly associated with adverse outcomes.^{1–4} In these patients, treatment of ID with FCM improves symptoms, exercise capacity, and quality of life, and reduces the risk of readmission.^{1,5–8} However, the pathophysiological link between exogenous iron repletion and clinical improvement is not totally elucidated. A subanalysis of the FAIR-HF (Ferrinject assessment in patients with iron

deficiency and chronic heart failure) study and other studies showed that clinical improvement in response to intravenous iron administration occurs in patients with or without anemia, suggesting that the beneficial effect of iron administration is, at least in part, independent of the erythropoietic response.²⁴

Iron Supplementation and Myocardial Performance in HF Patients

In the clinical setting, the evidence regarding the myocardial effect of iron supplementation is scarce. For example, in a small randomized trial with HF, ID, and chronic kidney disease, Toblli et al²⁵ showed that iron sucrose administration translated into a significant 6-month improvement in LVEF estimated by echocardiography (6.6 ± 3.8%). Other studies have also shown a significant reduction in the plasma level of NT-proBNP and attenuation of hypertrophic cardiac remodeling.^{26,27} The present study goes a step further in this regard and provides evidence that the improvement is related to benefits at the cardiac level with myocardial iron repletion that translates in improvements in cardiac function and patient functioning.

Quantification of Myocardial Iron Changes by CMR

CMR is an accurate and noninvasive technique that enables the characterization of cardiac structure, function, and risk

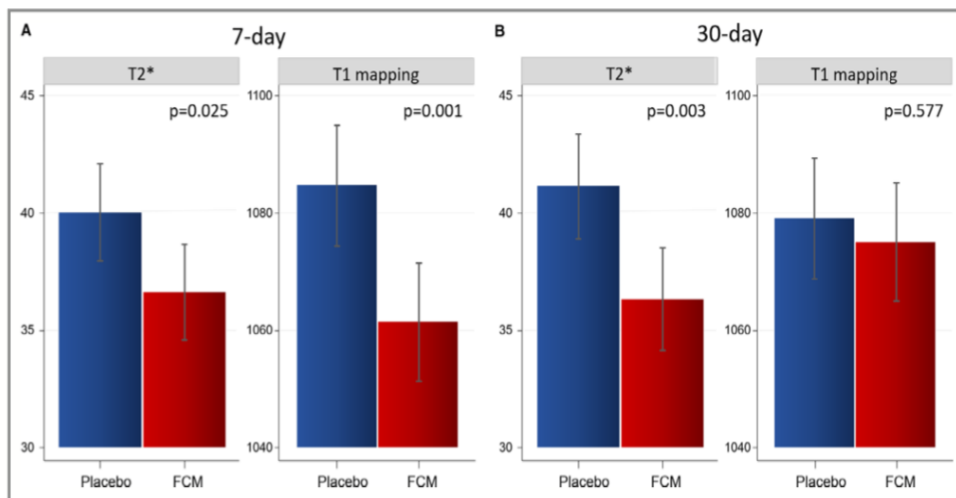


Figure 2. T2* and T1 mapping after administration of FCM. **A**, Seven-day comparison of LSM (95% CIs) between FCM and placebo. **B**, Thirty-day comparison of LSM (95% CIs) between FCM and placebo. FCM indicates ferric carboxymaltose; LSM, least-square means from a linear mixed regression analysis.

stratification.²⁸ This technique has been used to estimate myocardial iron content.^{15,16} For example, lower T2* CMR sequence values have been shown to provide a reliable

assessment of myocardial iron overload.^{15,16} More interestingly, changes in T2* following chelation therapy are strongly related to the response to therapy in patients

Table 2. Effect of Intervention on Surrogates of Severity and Iron Status Markers

Variables	Placebo (n=26)	Intravenous Iron (n=27)	P Value
7-d			
LVEF, %	42.6 (40.3–45)	42.5 (40.2–44.8)	0.916
KCCQ	72.2 (66.8–77.6)	77.5 (72.5–82.5)	0.203
6MWT, m	287 (269–304)	297 (280–313)	0.402
NYHA class	1.91 (1.82–2.00)	1.90 (1.84–1.96)	0.700
NT-proBNP, pg/mL	1870 (1609–2131)	2305 (1859–2751)	0.102
Ferritin, ng/mL	102 (71–132)	993 (908–1078)	<0.001
TSAT, %	16.1 (14.1–18.1)	41.3 (34.5–48.1)	<0.001
30-d			
LVEF, %	40.9 (38.2–43.7)	44.8 (42.1–47.6)	0.056
KCCQ	70 (66.8–73.3)	76.9 (73.6–80.1)	<0.001
6MWT, m	299 (266–332)	299 (279–320)	0.992
NYHA class	1.90 (1.80–2.00)	1.72 (1.60–1.85)	<0.001
NT-proBNP, pg/mL	2656 (1891–3421)	2366 (1741–2992)	0.675
Ferritin, ng/mL	96 (68–124)	456 (434–479)	<0.001
TSAT, %	15 (14.1–15.8)	30.4 (26.1–34.8)	<0.001

Values presented are the least-square means (95% CIs) from each mixed linear regression model. All models were adjusted by hospital center (as a cluster variable), the interaction term Tx×visit (7 and 30-day), baseline value of hemoglobin, and the baseline (pretreatment) value of the regressed outcome. 6MWT indicates distance walked in 6 minutes; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; TSAT, transferrin saturation.

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on February 13, 2020

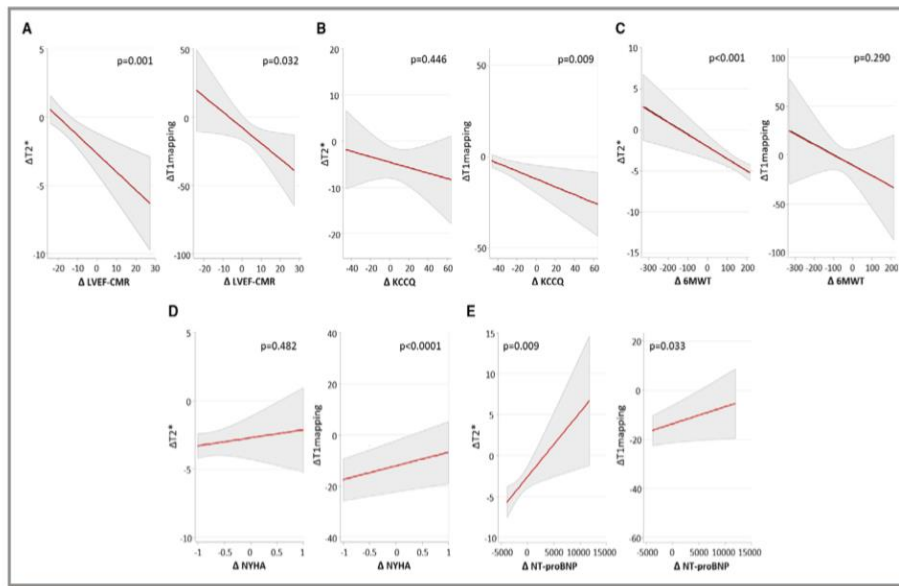


Figure 3. Association of posttreatment changes in myocardial iron content (T2* and T1 mapping) with concomitant changes in surrogate markers of disease severity in the active-arm. **A**, Changes in CMR sequences and changes in LVEF; **B**, Changes in CMR sequences and changes in KCCQ; **C**, Changes in CMR sequences and changes in δ MWT; **D**, Changes in CMR sequences and changes in NYHA class; **E**, Changes in CMR sequences and changes in NT-proBNP. Values are the least-square means (95% CIs) from each linear regression analysis (OLS). δ MWT indicates distance walked in δ minutes; CMR, cardiac magnetic resonance; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on February 13, 2020

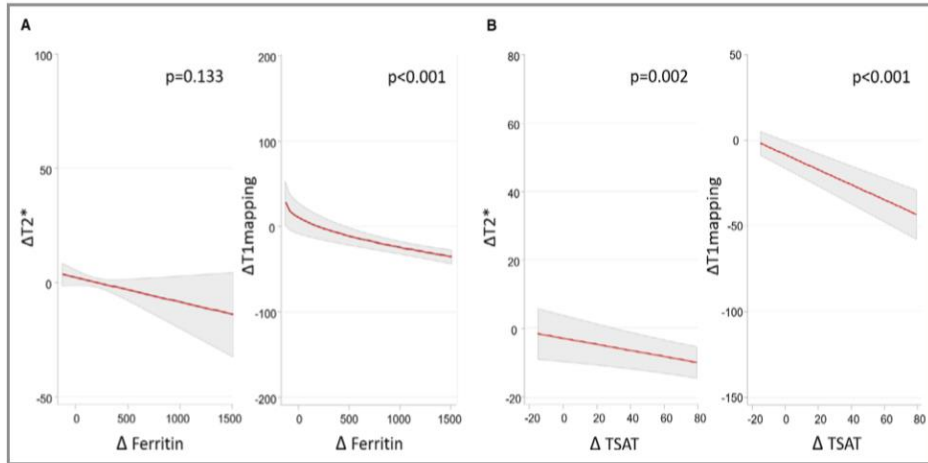


Figure 4. Association of posttreatment changes in myocardial iron content (T2* and T1 mapping) with concomitant changes in systemic iron status in the active arm. **A**, Changes in CMR sequences and changes in ferritin; **B**, Changes in CMR sequences and changes in TSAT. Values are the least-square means (95% CIs) from each linear regression analysis (OLS). TSAT indicates transferrin saturation.

with iron overload.²⁹ Regarding ID, in a small case-control study, Nagao et al¹⁷ suggested that cardiac T2* may also play a role in the quantification of myocardial ID in nonischemic HF. In addition, these authors reported that T2* CMR was related to an increased risk of adverse outcomes.¹⁷ Furthermore, new CMR techniques, such as T1 mapping, have been found to be a potential alternative tool for myocardial iron quantification.¹⁸ To the best of our knowledge, this is the first controlled clinical trial showing that treatment with FCM is associated with significant short-term decreases in T1 mapping and T2* CMR values, changes that are indicative of myocardial iron repletion. Indeed, we found a 7-day decrease in both CMR sequences; however, at 30 days only T2* was decreased. Interestingly, these changes were strongly related to a concomitant improvement in LVEF and other surrogates of disease severity. Unfortunately, our study was not designed to further evaluate this discrepancy among T2* and T1 mapping at 30 days. Beyond the potential role of type II error, we speculate that changes in T1 mapping at later times may also reflect changes in other tissue characteristics. T1-mapping values are influenced by several other conditions, such as fibrosis, inflammation/edema, amyloid, and Fabry disease.¹⁸ Despite the fact that all enrolled patients exhibited systemic ID, baseline T2* values did not correlate with systemic markers of ID. This fact may reflect a lack of agreement between traditional markers of ID and myocardial tissue iron, as shown in previous publications³⁰ or, perhaps, a lack of specificity of the baseline values of these CMR sequences for identifying myocardial ID in clinical practice. We do not believe the present findings have a direct translation into daily clinical practice. However, given the emerging role of iron biology in the pathophysiology of HF, we believe further research should test a clinical utility of the present findings or focus on the development of more specific and accurate noninvasive imaging techniques and better biomarkers for estimating myocardial iron content. This would translate into a better selection of HF patients who would most benefit from iron supplementation.

Limitations

This trial has some limitations to be acknowledged. First, some negative results may be explained by insufficient statistical power. Second, CMR end points are well-established imaging sequences for evaluating myocardial iron overload but not myocardial iron deficiency. In addition, their values and changes are not specific to myocardial iron content and may reflect the turnover of other tissue. Neither CMR sequence can discriminate whether tissue changes occur in an intra- or extracellular compartment. Third, as

limited by the study design, we cannot prove any correlation between myocardial histological or myocardial energetic efficiency aspects with the administration of FCM. Performing a myocardial biopsy to conduct such studies would be considered ethically conflicting. Fourth, in the present study we did not evaluate the effect of iron treatment on skeletal muscle function, a potential mechanism that may also explain the beneficial effect of iron in HF patients. Fifth, in order to avoid interference with CMR sequences, patients with cardiac devices were excluded from this study. Sixth, the subgroup analysis was not reported given the small size of the study. Finally, despite the fact that the magnitude of changes we found in surrogates of the disease (LVEF, quality of life, functional capacity, and NYHA class) appears not to be clinically relevant, this study was not designed to quantify the effect of FCM nor magnitude of these changes.

Conclusions

In patients with stable HF and ID, administration of FCM led to a greater reduction in CMR T2* and T1-mapping values compared with placebo in the short-term. Both changes are suggestive of myocardial iron repletion. Further studies are warranted to confirm these findings and to evaluate the potential utility of CMR for assessing myocardial iron content.

Appendix

Myocardial Iron Study Group Investigators

Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain: Julio Núñez, MD, PhD, Gema Miñana, MD, PhD, Ingrid Cardells, MD, Martina Amiguet, MD, Jessika González, MD, Ernesto Valero, MD, Sergio García-Blas, MD, Vicent Bodí, MD, PhD, Rafael de la Espriella-Juan, MD, Jorge Navarro, MD, PhD, Juan Sanchis, MD, PhD, Francisco J. Chorro, MD, PhD, Meritxell Soler, MD, Amparo Villaescusa, Jose Civera, Anna Mollar, PhD.

Cardiology Department, Hospital General de Castellón, Universitat Jaume I, Castellón, Spain: Patricia Palau, MD, PhD, Alicia Serrano, MD.

Internal Medicine Department, Hospital de Manises, Manises, Spain: Pau Làcer, MD, PhD, Maria del Carmen Moreno, MD.

Cardiology Department, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain: Lorenzo Fácila, MD, PhD, Vicente Montagud, MD, Verónica Vidal, MD.

Cardiology Department, Hospital Universitario La Fe de Valencia, Valencia, Spain: Luis Almenar, MD, PhD, Raquel López-Vilella, MD.

Unidad de Imagen Cardíaca (ERESA) Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain: María P. López-Lereu, MD, PhD, Jose V. Monmeneu, MD, PhD.

Cardiology Department and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain: Antoni Bayés-Genís, MD, PhD, Josep Lupón, MD, PhD.

Nephrology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain: José Luis Górriz, MD, PhD.

Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain. Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain: Josep Comín-Colet, MD, PhD.

Sources of Funding

This work was supported in part by an unrestricted grant from Vifor Pharma, CIBER Cardiovascular (grant numbers 16/11/00420 and 16/11/00403), and Proyectos de Investigación de la Sección de Insuficiencia Cardíaca 2017 from Sociedad Española de Cardiología.

Disclosures

J. Núñez received board speaker fees and travel expenses from Novartis, Roche Diagnostics, Abbott, Rovi, Vifor Pharma, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, and Astra-Zeneca (modest). L. Fácila received speaker fees and travel expenses from Novartis (modest). J. Sanchis received speaker fees from Astra-Zeneca, Abbott, and Edwards Lifesciences (modest). J. L. Górriz received board membership fees, speaker fees, and consulting fees from Novartis, Astra-Zeneca, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma (modest). J. Comín-Colet received speaker fees from Vifor Pharma and an unrestricted grant from Vifor Pharma (modest). A. Bayés-Genís received board membership fees and travel expenses from Novartis, Roche Diagnostics, Vifor Pharma, and Critical Diagnostics (modest). The remaining authors have no disclosures to report.

References

- Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:782–793.
- Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, Ribas N, Ruiz S, Gómez M, Verdú JM, Bruguera J. 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;15:1164–1172.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowski B, Borodulin-Nadziejka L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872–1880.
- Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, Valero E, García-Blas S, Cardells I, Bodí V, Chorro FJ, Sanchis J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:798–802.
- 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.
- Anker SD, Comín-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436–2448.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comín-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657–668.
- van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doetsky A, Voors AA, Macdougall IC, Anker SD, Roubert B, Zakin L, Cohen-Solal A; EFFECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374–1383.
- Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HG Jr, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:277–286.
- Kobak KA, Radwańska M, Dziegala M, Kasztura M, Josiak K, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Fail Rev*. 2019;24:269–277.
- Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, Rostami F, Rebold MR, Heineke J, Flögel U, Groos S, Renner A, Toischer K, Zimmermann F, Engell S, Jordan J, Bauersachs J, Henzle MW, Wollert KC, Kempf T. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J*. 2017;38:362–372.
- Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, Rodenburg RJ, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, van der Meer P. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:910–919.
- Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:474–480.
- Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, Pluhacek T, Spatenka J, Kovalickova J, Drahota Z, Kautzner J, Pirk J, Houstek J. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:522–530.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171–2179.
- He T. Cardiovascular magnetic resonance T2* for tissue iron assessment in the heart. *Quant Imaging Med Surg*. 2014;4:407–412.
- Nagao M, Matsuo Y, Kamitani T, Yonezawa M, Yamasaki Y, Kawanami S, Abe K, Mukai Y, Higo T, Yabuuchi H, Takemura A, Yoshiura T, Sunagawa K, Honda H. Quantification of myocardial iron deficiency in nonischemic heart failure by cardiac T2* magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2014;113:1024–1030.
- Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 mapping: basic techniques and clinical applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:67–81.
- Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, Núñez E, Bodí V, Miñana G, García-Blas S, Santas E, Agüero J, Chorro FJ, Sanchis J, López-Lereu MP. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2016;3:293–298.
- Miñana G, Cardells I, Palau P, Llacer P, Fácila L, Almenar L, López-Lereu MP, Monmeneu JV, Amiguet M, González J, Serrano A, Montagud V, López-Vilella R, Valero E, García-Blas S, Bodí V, de la Espriella-Juan R, Sanchis J, Chorro FJ, Bayés-Genís A, Núñez J; Myocardial-IRON Investigators. Changes in myocardial iron content following administration of intravenous iron (Myocardial-IRON): study design. *Clin Cardiol*. 2018;41:729–735.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC).

- Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.
22. Carpenter JR, Kenward MG. *Multiple Imputation and Its Application.* Chichester, UK: Wiley; 2013. ISBN: 978-0-470-74052-1.
 23. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, de Groote P, Damy T, Galinier M. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2014;100:1414–1420.
 24. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, Parissis J, Gaudesius G, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Greenlaw N, Ford I, Ponikowski P, Anker SD. 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;15:1267–1276.
 25. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ.* 2015;24:686–695.
 26. 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;50:1657–1665.
 27. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol.* 2008;21:236–242.
 28. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2010;121:692–705.
 29. Carpenter JP, Pennell DJ. Role of T2* magnetic resonance in monitoring iron chelation therapy. *Acta Haematol.* 2009;122:146–154.
 30. Leszek P, Sochanowicz B, Sperl M, Kolsut P, Brzóska K, Piotrowski W, Rywik TM, Danko B, Polkowska-Motrenko H, Różański JM, Kruszewski M. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2012;159:47–52.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Table S1. Inclusion and exclusion criteria.

<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Outpatients with chronic HF ▪ Older than 18 years ▪ NYHA II-III with optimal medical treatment in the last 4 weeks, without dose changes of HF treatment in the last 2 weeks (except for diuretics) ▪ NT-proBNP >400 pg/mL ▪ LVEF <50% in the last 12 months ▪ ID, defined as: serum ferritin <100µg/L, or 100-299µg/L if TSAT <20% and Hemoglobin <15 g/dL ▪ Participants are willing and able to give informed consent for participation in the study
<p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Known intolerance to FCM ▪ History of acquired iron overload ▪ Severe valve disease or cardiac surgery scheduled in the next 30 days ▪ ACS, TIA, or ictus in the 3 previous months ▪ CABG, major surgery, or cardiac, cerebrovascular or aortic percutaneous intervention (diagnostic angiography is allowed) in the 3 previous months ▪ Scheduled revascularization in the next 30 days ▪ Scheduled CRTD implantation in the next 30 days ▪ Active bleeding in the last 30 days ▪ Active infection or malignancy

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on February 13, 2020

- Immediate need for transfusion or hemoglobin $\geq 15\text{g/dL}$
- Anemia for reasons other than ID
- Immunosuppressive therapy or dialysis
- History of treatment with erythropoietin, intravenous iron, or transfusion in the previous 12 weeks
- Treatment with oral iron at doses $>100\text{mg/day}$ in the previous week
- Contraindications to MRI, including non-compatible pacemakers or defibrillators, cochlear implants, cerebral aneurysm clips, claustrophobia, or abdominal obesity not allowing the realization of the test due to a physical space problem.
- Pregnant or lactating women
- Subject of childbearing age who is unwilling to use adequate contraceptive measures during the study and up to 5 half-lives after the administration of study treatment
- Participation in another trial at the time of inclusion or in the previous 30 days
- Any disorder that compromises the ability to sign informed consent and/or comply with study procedures

ACS: acute coronary syndrome; CABG: coronary artery by-pass surgery, CRTD: cardiac resynchronization therapy device; HF: heart failure; NT-proBNP: amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; FCM: ferric carboxymaltose, ID: iron deficiency; LVEF: left ventricle ejection fraction; NYHA: New York Heart Association; TIA: transient ischemic attack, TSAT: transferrin saturation.

Table S2. Patients' characteristics by visit.

Patients' characteristics	Baseline			7-day visit			30-day visit			Omnibus p-value
	Placebo (n=26)	Iron (n=27)	p-value	Placebo (n=26)	Iron (n=27)	p-value	Placebo (n=26)	Iron (n=27)	p-value	
CMR T1-mapping, msec	1071.5 (1030, 1116)	1082 (1052, 1122)	0.395	1071 (1038, 1112)	1064 (1048, 1095)	0.919	1068.5 (1040, 1088)	1081 (1066, 1109)	0.471	<0.001
CMR T2*, msec	37 (31, 42)	40 (34, 45)	0.217	39 (35, 42)	38 (35, 41)	0.644	38.5 (34, 45)	38 (36, 42)	0.769	0.001
CMR LVEF, %	36 (31, 45)	44 (36, 49)	0.242	39 (34, 49)	43 (35, 53)	0.365	40 (31, 46)	45 (38, 53)	0.129	0.017
6MWT, m	273 (228, 342)	312 (221, 383)	0.869	286.5 (240, 360)	306 (240, 362)	0.881	297.5 (264, 384)	312 (228, 372)	0.738	0.014
KCCQ, overall summary score	72.7 (54.3, 91.1)	75.0 (63.0, 92.2)	0.426	78.3 (53.6, 88.3)	82.3 (70.5, 94.3)	0.300	75.3 (51.0, 86.3)	84.4 (68.8, 91.7)	0.140	0.012
TSAT, %	15.4 (9.6, 20.0)	15.7 (12.0, 19.2)	0.472	15.0 (11.0, 21.7)	39.0 (27.0, 44.8)	0.001	14.8 (10.0, 20.0)	27.2 (23.0, 36.8)	<0.001	0.001
Ferritin, pg/mL	47.8 (23.0, ...)	73.0 (56.0, ...)	0.217	45.5 (21.0, ...)	944.0 (790.8, ...)	<0.001	55.5 (29.3, ...)	447.0 (294.0, ...)	<0.001	<0.001

	114.0)	126.0)		109.0)	1356.0)	107.0)	632.3)	
Hemoglobin, g/dL	13.4 (12.7, 14.6)	13.1 (11.9, 13.4)	0.267	13.3 (12.6, 14.4)	12.6 (12.1, 13.6)	13.1 (12.3, 14.1)	13.1 (12.5, 14.2)	0.943
NT-proBNP, pg/mL	1213.5 (1010, 2667)	1990 (976, 2830)	0.960	1328.5 (821, 3268)	1790 (1009, 2973)	1409 (805, 2978)	2111 (858, 3122)	0.500
								0.856

CMR: cardiac magnetic resonance; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF: left ventricle ejection fraction; NT-proBNP: amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; TSAT: transferrin saturation; 6MWT: 6-minute walking test.

Continuous values are expressed as median (interquartile range).

10.3. Anexo 3: Artículo publicado del análisis post-hoc del estudio

Myocardial-IRON

ESC HEART FAILURE
ESC Heart Failure (2020)

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.13053

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Short-term changes in left and right systolic function following ferric carboxymaltose: a substudy of the Myocardial-IRON trial

Enrique Santas^{1,2†}, Gema Miñana^{1,2†}, Ingrid Cardells³, Patricia Palau^{1,2}, Pau Llàcer⁴, Lorenzo Fàcila⁵, Luis Almenar⁶, María P. López-Lereu⁷, Jose V. Monmeneu⁷, Juan Sanchis^{1,2}, Alicia M. Maceira⁷, Antoni Bayés-Genís^{2,8†}, Julio Núñez^{1,2*} and Myocardial-IRON Investigators

¹Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain; ²CIBER Cardiovascular, Madrid, Spain; ³Cardiology Department, Hospital de Manises, Valencia, Spain; ⁴Internal Medicine Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁵Cardiology Department, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ⁶Cardiology Department, Hospital Universitario La Fe de Valencia, Valencia, Spain; ⁷Cardiovascular Imaging Unit, ERESA-Ascires Biomedical Group, Valencia, Spain; ⁸Cardiology Department and Heart Failure Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Abstract

Aims The mechanisms underlying the beneficial effect of ferric carboxymaltose (FCM) in patients with heart failure (HF) and iron deficiency (ID) have not been completely characterized. The Myocardial-IRON trial was a double-blind, randomized trial that evaluated myocardial iron repletion following FCM vs. placebo in 53 patients with HF and ID. In this *post hoc* analysis, we evaluated whether treatment with FCM was associated with cardiac magnetic resonance changes in left and right ventricular function (LVEF and RVEF, respectively) at different points of systolic dysfunction.

Methods and results We included patients from the Myocardial-IRON trial with left and right ventricular systolic dysfunction (LVSD and RVSD, respectively) at enrolment. Linear mixed regression models were used to evaluate changes at 7 and 30 days on LVEF and RVEF at cardiac magnetic resonance. At enrolment, 27 (50.9%) and 38 (71.7%) patients had LVEF < 40% (LVSD₁) or < 45% (LVSD₂), respectively, and 10 (18.9%) and 17 (32.1%) patients had RVEF < 45% (RVSD₁) or < 51% in women and < 52% in men (RVSD₂), respectively. Treatment with FCM was associated with a significant improvement in LVEF at 30 days (LVSD₁: Δ 2.3%, $P < 0.001$; LVSD₂: Δ 4.1, $P = 0.014$). FCM was also associated with a significant and early improvement in RVEF at 7 days (RVSD₁: Δ 6.9%, $P = 0.003$; RVSD₂: Δ 3.2%, $P = 0.003$) that persisted at 30 days (RVSD₁: Δ 8.1%, $P < 0.001$; RVSD₂: Δ 4.7%, $P < 0.001$).

Conclusions In patients with HF and systolic dysfunction with ID, FCM was associated with short-term improvement in LVEF and, especially, in RVEF.

Keywords Iron deficiency; Heart failure; Ventricular systolic function; Ferric carboxymaltose

Received: 15 June 2020; Revised: 22 August 2020; Accepted: 22 September 2020

*Correspondence to: Julio Núñez, Cardiology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, Spain.

Email: yulnunez@gmail.com

†These authors contributed equally to this work.

Introduction

Iron deficiency (ID) is a common condition in patients with heart failure (HF), and it is associated with reduced functional capacity and worse prognosis.^{1–3} Treatment with ferric carboxymaltose (FCM) has consistently been shown to improve surrogates of functional capacity and quality of life in patients with HF and reduced ejection fraction.^{4–6} However,

the mechanisms underlying such benefits remain controversial.^{7,8} Different *in vitro* studies showed detrimental effects of ID on mitochondrial function among myoblasts and cardiomyocytes.^{9,10} Iron treatment has been associated with improved muscular energetics in patients with HF.¹¹ However, evidence on the benefits of iron treatment on myocardial function is scarce. The Myocardial-IRON trial of patients with chronic HF and ID showed that treatment with FCM

© 2020 The Authors. *ESC Heart Failure* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the European Society of Cardiology

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

causes short-term changes in cardiac magnetic resonance (CMR) sequences suggestive of myocardial iron repletion.¹² Promising data from small clinical studies suggest that iron therapy may improve left ventricular ejection fraction (LVEF) on echocardiography,^{13,14} but conflicting results have also been published.¹⁵ Also, little is known about changes in the right ventricular ejection fraction (RVEF), especially on CMR, as a gold-standard cardiac imaging technique.

In this subanalysis of the Myocardial-IRON trial, we evaluated the association of treatment with FCM with short-term changes in left and right ventricular systolic function in patients with established left and right ventricular systolic dysfunction (LVSD and RVSD, respectively) at enrolment.

Methods

Study sample and trial intervention

This is a *post hoc* analysis of an investigator-initiated, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial designed to evaluate the effect of intravenous FCM vs. placebo on myocardial iron repletion estimated by T2* and T1 mapping CMR sequences, in patients with stable chronic HF (New York Heart Association Classes II and III), with systolic dysfunction (LVEF < 50%), and with ID (serum ferritin <100 or 100–299 µg/L with transferrin saturation <20%). Inclusion and exclusion criteria are listed in Supporting Information, *Table S1*. The trial (NCT03398681) was conducted in five academic centres in Spain. Patients were randomized 1:1 to receive either FCM or placebo. FCM (Ferinject[®], Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland) was given intravenously as perfusion of 20 mL solution (equivalent to 1000 mg of iron) diluted in a sterile saline solution (0.9% NaCl) administered over at least 15 min. In the placebo group, an intravenous saline solution (0.9% weight/volume NaCl) was administered over the same time. The materials used in drug administration were entirely covered with aluminium foil, and the injection site shielded from the patient's view to ensure that patients were unaware of the treatment arm. Study personnel responsible for the study drug preparation and administration were not involved in any study assessment. At 30 days, patients assigned to placebo received intravenous FCM if ID persisted. The study design, protocol, and main results have been published and are available elsewhere.^{12,16}

Cardiac magnetic resonance

Cardiac magnetic resonance studies were performed by two experienced operators on a 1.5 T MR scanner (Essenza and Avanto, Siemens, Erlangen, Germany) using the spine and phased array six-channel surface coils. All images were

obtained with electrocardiographic gating and breath holding. Contiguous short-axis cines from the atrioventricular ring to the apex were acquired at rest every 1 cm with steady-state free precession imaging sequences (time resolution: 37 ms; voxel size: 1.7 × 1.7 × 7 mm).

LVEF and RVEF were calculated by semi-automatic planimetry of endocardial and epicardial borders in the short-axis view cine images. Further specifications of the CMR sequences are available elsewhere.¹⁶ All measurements were made on the Syngo MR C15 (Siemens) platform by the same operator. CMR studies were performed at three time points: baseline and 7 and 30 days following treatment. CMR operators were blinded to treatment allocation.

Endpoints

The endpoints of this subanalysis were changes in LVEF and RVEF at 7 and 30 days after treatment in patients with established LVSD and RVSD at baseline. LVSD and RVSD were both defined at two cut-offs: LVEF < 40% (LVSD₁) or LVEF < 45% (LVSD₂), and RVEF < 45% (RVSD₁) or RVEF < 51% in women and <52% in men (RVSD₂), based on recent recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging.¹⁷

Secondary endpoints included the correlation between proxies of systemic iron repletion (Δ Ferritin and Δ TSAT) and myocardial iron repletion (Δ T2* and Δ T1 mapping) and changes in LVEF and RVEF.

Statistical analysis

All statistical comparisons were performed under the intention-to-treat principle using Stata 15.1 (Stata Statistical Software, College Station, TX, USA). Observed mean Δ LVEF and Δ RVEF values across treatment allocation were reported and compared using the *t*-test. Spearman correlation coefficient was used to explore the association among maximum absolute changes in parameters indicative of iron repletion (Δ Ferritin, Δ TSAT, Δ T2*, and Δ T1 mapping) and absolute changes in LVEF and RVEF. Linear mixed regression models were used to evaluate the primary endpoints. All analyses were adjusted for age, gender, hospital (as a cluster variable), the interaction term treatment × visit (7 and 30 days), and the baseline value of the regressed outcome. As a prespecified analysis, no adjustment was made for multiple comparisons. Results from the linear mixed regression models are presented as least square means with their respective *P*-values. A two-sided *P*-value of 0.05 was considered significant for all analyses.

Table 1 Baseline characteristics by treatment arm according to different cut points of left and right ventricular ejection fraction at enrollment

Variables	LVEF < 40%		LVEF < 45%		RVEF < 45%		RVEF < 51% in women or < 52% in men		P-value
n (%)	Placebo	Iron	Placebo	Iron	Placebo	Iron	Placebo	Iron	
Treatment arm	17 (63)	10 (37)	20 (53)	18 (47)	4 (40)	6 (60)	7 (41)	10 (59)	
Demographics and medical history	71 (67-73)		73 (64-77)		73 (68-82)		65 (62-73)		0.051
Age (years)	14 (82)	10 (100)	17 (85)	14 (78)	3 (75)	4 (67)	6 (86)	7 (70)	0.441
Male, n (%)	12 (71)	8 (80)	13 (65)	14 (78)	4 (100)	3 (50)	5 (71)	8 (80)	0.559
Hypertension, n (%)	9 (53)	9 (90)	10 (50)	12 (67)	3 (75)	3 (50)	6 (86)	6 (60)	0.278
Diabetes mellitus, n (%)	11 (65)	9 (90)	12 (60)	15 (83)	4 (100)	6 (100)	5 (71)	8 (80)	0.559
Dyslipidaemia, n (%)	7 (41)	6 (60)	8 (40)	8 (44)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (30)	0.441
History of IHF, n (%)	7 (41)	6 (60)	8 (40)	8 (44)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (30)	0.441
Admission for AHF in last year, n (%)	11 (65)	5 (50)	13 (65)	10 (55)	1 (25)	4 (67)	0 (0)	5 (50)	0.581
History of atrial fibrillation, n (%)	9 (53)	3 (30)	11 (55)	5 (28)	3 (75)	3 (50)	5 (71)	5 (50)	0.354
Vital signs	68 (64-84)		73 (71-80)		73 (67-80)		77 (73-80)		0.845
HR at baseline (b.p.m.)	123 (113-131)	111 (97-120)	138 (124-153)	118 (109-132)	122 (120-125)	105 (90-117)	122 (113-129)	111 (97-120)	0.187
Systolic blood pressure (mmHg)	66 (63-73)	62 (58-68)	66 (62-74)	63 (58-70)	68 (59-75)	65 (59-70)	65 (61-75)	65 (59-70)	0.353
Diastolic blood pressure (mmHg)	13.7 (13.1-14.6)	13.2 (13-13.3)	13.6 (12.9-14.6)	12.8 (11.9-13.3)	14.5 (13.6-14.7)	12.7 (11.9-13.3)	14.4 (12.8-14.8)	12.9 (11.9-13.3)	0.117
Haemoglobin (g/dL)	44.0 (40.6-45)	41.5 (38.1-43)	43.7 (40.5-45)	39.6 (38-43)	46.1 (43.1-47.5)	40.0 (38-43)	45.3 (41-47.2)	41.5 (38-43)	0.129
Haematocrit (%)	14.9 (9.0-20.5)	15.3 (12.0-19.2)	14.5 (9.3-20.2)	14.1 (11.0-19.2)	15.2 (9.6-18.4)	14.1 (12-16)	15.9 (9-14.9)	14.1 (12-16)	0.241
Transferrin saturation (%)	48 (30-85)	61 (56-81)	48 (26-88)	61 (48-99)	27.3 (23-45)	72 (56-271)	42.0 (25-48)	74 (59-101)	0.004
Ferritin (ng/mL)	1.11 (0.95-1.46)	1.11 (0.94-1.24)	1.18 (0.95-1.51)	1.12 (0.97-1.39)	1.29 (1.06-1.44)	1.05 (0.94-1.52)	1.42 (1.1-1.48)	1.12 (0.94-1.61)	0.696
Creatinine (mg/dL)	67.6 (46.8-79.3)	69.6 (59.4-86.1)	58.4 (45.5-79.2)	59.7 (51.8-71.3)	48.5 (46.5-49.5)	62.0 (45-86.1)	49.3 (46.8-70.6)	58.4 (41.9-71.3)	0.922
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	141 (140-142)	140 (138-142)	140 (139-142)	140 (138-142)	139 (136-141)	140 (138-141)	141 (137-144)	140 (138-142)	0.806
Serum sodium (mEq/L)	1760 (1026-2667)	2628 (1728-2836)	1503 (976-2898)	2269 (1220-2836)	2083 (1508-2352)	3190 (2110-4998)	2177 (1760-3999)	2738 (2110-3952)	0.588
NT-proBNP (pg/mL)	119 (105-137)	128 (104-148)	900 (122-101-141)	111 (98-141)	334 (115-98-127)	110 (73-141)	334 (105-91-126)	110 (78-141)	0.922
CMR parameters	85 (68-99)	86 (72-101)	920 (83-67-95)	73 (54-87)	156 (78-62-94)	73 (46-87)	152 (68-55-89)	64 (46-87)	0.588
LVEDVI (mL/m ²)	31.7 ± 5.6	32.0 ± 5.3	33.6 ± 6.8	37.1 ± 7.2	31.7 ± 7.1	35.2 ± 7.3	34.4 ± 7.4	39 ± 6	0.238
LVEF (%) ^a	33 (28-36)	32 (27-38)	32 (29-38)	38 (31-44)	33 (27-37)	38 (27-41)	36 (30-39)	39 (38-44)	0.238
LVEF (%) ^b	53.5 ± 10.5	51.3 ± 13.4	54.1 ± 10.1	52.9 ± 12.9	37.7 ± 2.6	38.3 ± 7.5	36.5 ± 6.4	42.8 ± 8.1	0.578
RVEF (%) ^a	57 (48-59)	53 (43-53)	72.5 (47-61)	53 (43-63)	96.6 (37-39)	40 (37-43)	0.286 (41-36-48)	44 (39-49)	0.558
RVEF (%) ^b	36 (32-42)	41 (34-46)	0.279 (32-42)	39 (34-46)	0.292 (52-40-68)	39 (34-45)	0.292 (42-33-59)	42.8 (37-46)	0.695
T2* (ms)	1082 (1064-1132)	1078 (1067-1096)	1073 (1031-1130)	1082 (1067-1122)	1116 (1087-1142)	1079 (1050-1096)	1101 (1064-1138)	1081 (1050-1096)	0.435
T1 mapping (ms)	16 (94)	9 (90)	631 (18-90)	16 (89)	656 (4-100)	5 (83)	600 (7-100)	9 (90)	0.588
Medical treatment	16 (94)		9 (90)		631 (18-90)		16 (89)		656 (4-100)
Diuretics, n (%)	16 (94)		9 (90)		631 (18-90)		16 (89)		656 (4-100)

(Continues)

Table 1 (continued)

Variables	LVEF < 40%	P-value	LVEF < 45%	P-value	RVEF < 45%	P-value	RVEF < 51% in women or < 52% in men	P-value
MRA, n (%)	11 (65)	0.402	12 (60)	0.135	4 (100)	1 (17)	4 (57)	0.268
Beta-blockers, n (%)	13 (76)	0.136	15 (75)	0.115	2 (50)	5 (83)	4 (70)	0.162
ACEI or ARB, n (%)	7 (41)	0.481	7 (35)	0.272	1 (25)	4 (67)	3 (43)	0.268
Sacubitril/valsartan, n (%)	4 (23)	0.316	5 (20)	0.284	2 (50)	1 (17)	2 (28)	0.360

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AHF, acute heart failure; ARB, angiotensin II receptor blocker; CMR, cardiac magnetic resonance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, heart rate; IHD, ischaemic heart disease; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESVI, left ventricular end-systolic volume index; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RVEF, right ventricular ejection fraction.

Values are expressed as median (inter-quartile range); categorical variables are presented as percentages.

*Values are expressed as mean ± standard deviation.

Results

From May 2017 to June 2018, 53 patients were randomized to receive FCM ($n = 27$) or placebo ($n = 26$). All patients had ID at baseline. The mean age was 71.0 ± 9.8 , and 13 (24.5%) patients were women. Ischaemic aetiology was present in 26 (49%) patients, and 50 (94.3%) were in NYHA Class II. Mean ± standard deviation LVEF and RVEF were $40.3 \pm 10.4\%$ and $56.3 \pm 11.4\%$, and median (inter-quartile range) were 39% (33–47) and 58% (49–63), respectively. Detailed baseline characteristics of the patients in the two study groups have been reported elsewhere.^{12,16} At enrolment, LVSD₁ and LVSD₂ were found in 27 (50.9%) and 38 (71.7%) patients, respectively. The number of patients with RVSD₁ and RVSD₂ was 10 (18.9%) and 17 (32.1%), respectively. Baseline characteristics across treatment interventions at different cut-offs of LVEF and RVEF are shown in Table 1.

Iron treatment and left ventricular systolic function

In the whole sample, baseline LVEF was not different according to treatment allocation ($P = 0.128$). LVEF also did not significantly differ between FCM and placebo at 7 days (Figure 1A). Among patients with LVSD₁ and LVSD₂, we did not find significant differences in baseline characteristics across treatment interventions (Table 1). In the prespecified subgroups, observed means of LVEF across treatment allocation are presented in Supporting Information, Figure S1. Overall, LVEF was higher in the active group at 30 days.

The inferential analysis showed that treatment with FCM was associated with a significant improvement in LVEF at 30 days (LVSD₁: $\Delta 2.3\%$, $P < 0.001$; LVSD₂: $\Delta 4.1$, $P = 0.014$), but not at 7 days (Figure 1B and 1C). Individual predicted values are shown in Supporting Information, Figure S2. The improvement in LVEF was mainly at the expense of a reduction of the left ventricular end-systolic volumes (Supporting Information, Figure S3). In patients with systolic dysfunction at baseline, we could not find any significant correlations among changes in proxies of iron repletion and changes in ventricular systolic function (Supporting Information, Table S2).

Iron treatment and right ventricular systolic function

In the entire sample, RVEF was not different across treatment arms ($P = 0.908$), and we did not find significant differences in RVEF changes across treatment arms at Day 7 or Day 30 (Figure 2A). Among patients with RVSD₁ or RVSD₂, we did not identify significant differences in RVEF or other important baseline characteristics across both treatment arms (Table 1). In both RVEF subgroups, the observed means of RVEF along the visits after the intervention were mainly higher in the active arm (Supporting Information, Figure S1). In multivariate

FIGURE 1 Differences in left ventricular ejection fraction (LVEF) on cardiac magnetic resonance (CMR) at 7 and 30 days following the administration of ferric carboxymaltose in patients included in the Myocardial-IRON trial. Values are presented as the least square means from each mixed linear regression model. All models were adjusted by hospital (as a cluster variable), the interaction term treatment × visit (7 and 30 days), age, gender, and the baseline (pretreatment) value of the regressed outcome. (A) LVEF differences in all patients. (B) LVEF differences in patients with baseline LVEF < 40%. (C) LVEF differences in patients with baseline LVEF < 45%.

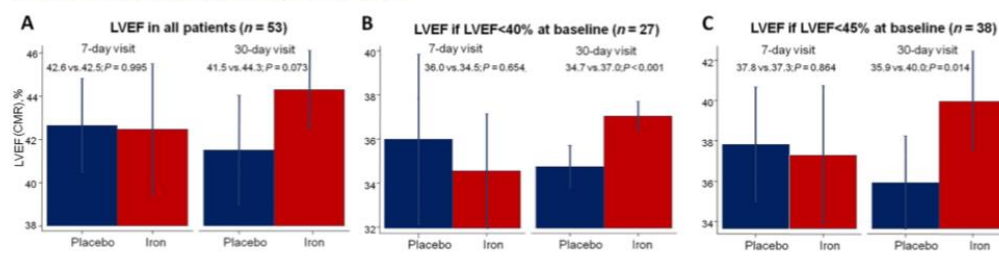
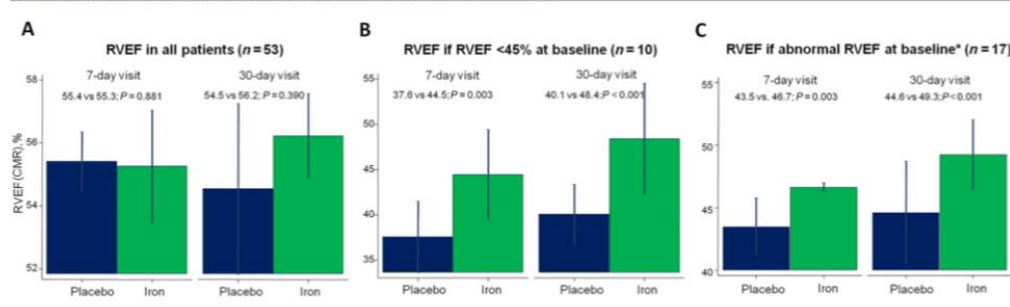


FIGURE 2 Differences in right ventricular ejection fraction (RVEF) on cardiac magnetic resonance (CMR) at 7 and 30 days following the administration of ferric carboxymaltose in patients included in the Myocardial-IRON trial. Values are presented as the least square means from each mixed linear regression model. All models were adjusted by hospital (as a cluster variable), the interaction term treatment × visit (7 and 30 days), age, gender, and the baseline (pretreatment) value of the regressed outcome. (A) RVEF differences in all patients. (B) RVEF differences in patients with baseline RVEF < 45%. (C) RVEF differences in patients with RVEF < 51% in women and < 52% in men.



setting, FCM was associated with a significant improvement in RVEF at 7 days (RVSD₁: Δ 6.9%, $P = 0.003$; RVSD₂: Δ 3.2%, $P = 0.003$) and 30 days (RVSD₁: Δ 8.1%, $P < 0.001$; RVSD₂, Δ 4.7%, $P < 0.001$; Figure 2B and 2C). Individual predicted values are shown in Supporting Information, Figure S2. We could not find a significant statistical association between proxies of iron repletion and changes in RVEF (Supporting Information, Table S2).

In a sensitivity analysis including only patients with RVSD at baseline, the improvement in LVEF was highly significant at 30 days, and changes in LVEF were, at least, similar in magnitude than those found for RVEF (Δ LVEF when RVSD₁: 10.5%, $P = 0.003$; Δ LVEF when RVSD₂: 6.4%, $P = 0.003$) as it is shown in Figure 3.

Discussion

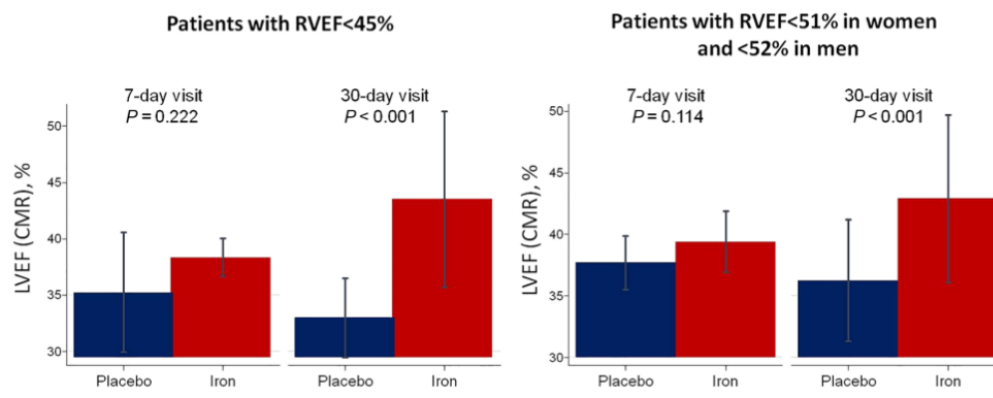
In this *post hoc* analysis of the Myocardial-IRON trial conducted in patients with ID and systolic dysfunction at

baseline, FCM was associated with a significant short-term improvement in both LVEF and RVEF vs. placebo. The increase in RVEF was larger in magnitude and already present at 7 days following iron therapy. To the best of our knowledge, this is the first report of iron repletion resulting in a significant short-term improvement of RVEF evaluated by CMR in patients with baseline RVSD.

Ferric carboxymaltose treatment and changes in left ventricular ejection fraction

Iron is an essential micronutrient in the mitochondrial function and energy production. Accumulating data from *in vitro* and basic research indicate that ID has deleterious effects on the contractile function of cardiomyocytes that can be reversed following iron repletion.^{9,18} In a recent study on human embryonic cardiomyocytes derived from stem cells, ID resulted in impaired energy production with a profound decrease in the amount of phosphocreatine and ATP.¹⁰ This

FIGURE 3 Differences in left ventricular ejection fraction (LVEF) on cardiac magnetic resonance (CMR) following the administration of ferric carboxymaltose in patients with right ventricular systolic dysfunction at enrolment. All models were adjusted by hospital (as a cluster variable), the interaction term treatment \times visit (7 and 30 days), age, gender, and the baseline (pretreatment) value of the regressed outcome. RVEF, right ventricular ejection fraction.



mitochondrial dysfunction severely hampered mechanical function. The restitution of intracellular iron reversed the negative effects of ID on the cardiomyocytes.¹⁰ In an animal model of ID, iron sucrose treatment prevented myocardial fibrosis and improved cardiac function.¹³ Surprisingly, despite the growing evidence and research on the benefits of intravenous iron treatment in HF,^{2,5,6,19,20} there are limited data on the effect of iron repletion on LVEF, especially in clinical studies on real-world patients with HF. Some observational and interventional studies have suggested that iron therapy may be related to reverse cardiac remodelling and LVEF improvement on echocardiography.^{13,15,21,22} Gaber *et al.* evaluated the effects of ID correction with iron dextran in 40 patients with LVEF < 40% and ID without anaemia. In this study, LVEF did not change significantly following the correction of ID ($32 \pm 8\%$ vs. $34 \pm 9\%$). However, there was an increase in the S'-wave velocity and an improvement in peak systolic strain.¹⁵ Usmanov *et al.* evaluated the effects of 26 weeks' treatment with intravenous iron sucrose (no control group) in 32 advanced HF who had anaemia and renal dysfunction, showing an improvement in LVEF and reduction in left ventricular volumes. However, this study does not allow us to separate the effect of correcting anaemia vs. iron treatment *per se*.¹⁴ In the Myocardial-IRON trial, albeit changes consistent with myocardial iron repletion on CMR sequences, we did not find an improvement in LVEF with FCM treatment. However, there was a trend towards increasing in LVEF at 30 days (44.8% vs. 40.9% , respectively; $P = 0.056$). Of note, the mean LVEF value on patients included in the trial was 40.3% . In the present subanalysis, when we restricted the analysis on patients with LVSD at enrolment (mean LVEF in

LVSD₁ and LVSD₂ were 31.8% and 35.3% , respectively), differences were more evident and became significant. Our results are hypothesis generating but are in line with prior data, showing an improvement in LVEF at 30 days in patients with baseline LVSD after treatment with FCM.

In our study, we observed a reduction of left ventricular volumes following FCM treatment, but they were more marked and evident on left ventricular end-systolic volume. This might reflect that FCM, at least at the short term, had a predominant effect on cardiac contractility instead of true remodelling (left ventricular end-diastolic being less dependent on the contractility). However, further research will be necessary to provide definite answers. For instance, the IRON-CRT trial is currently evaluating whether FCM is capable of improving LVEF and cardiac remodelling in patients with HF and reduced ejection fraction with an incomplete response to cardiac resynchronization therapy.²³ A planned echocardiographic substudy of the EFFECT-HF study will also provide valuable information on this topic.²⁴ Future studies focusing on advance cardiac imaging techniques able to detect subtle changes in contractility, such as myocardial deformation analyses, and larger randomized controlled trials will help to better elucidate the potential benefits of iron treatment in the heart.

Ferric carboxymaltose treatment and changes in right ventricular ejection fraction

There are very limited data on the effect of iron therapy on the right heart. The myocardial iron load is reduced in the right ventricle in advanced HF.²⁵ Alioglu *et al.* showed that

ID anaemia was negatively associated with right ventricular myocardial function indexes in a small study performed in children.²⁶ There is evidence from basic research that ID may be involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension. In an animal model, ID rapidly promoted pulmonary vascular remodelling, pulmonary hypertension, and right ventricular hypertrophy.²⁷ Pulmonary vascular remodelling and haemodynamic changes induced by ID in rats were reversed by iron replacement.²⁷ The potential benefit of iron replacement therapy in the right ventricle and pulmonary circulation is an area of utmost interest. However, the potential benefit of iron on the right heart in HF has not been described yet. Darbepoetin α improved left and right ventricular function by echocardiography in a small randomized study on patients with anaemia and chronic HF, but this was not a study of iron repletion treatment.²⁸ Our research shows for the first time that treatment with FCM is associated with an early improvement in RVEF, which is maintained at 30 days. In addition, the magnitude of the changes appears to be higher than those found for the left ventricle (7–8% absolute increase in patients with RVEF < 45% at enrolment). Interestingly, changes in LVEF were bigger in magnitude (6–10%) when the analyses were limited to patients with baseline RVSD. The latter suggests that the improvement in RVEF may be, to a large extent, secondary to an increase in LVEF as a result of interventricular dependence in patients with biventricular dysfunction. However, the mechanisms underlying the improvement in RVEF following FCM treatment remain elusive. Other possibilities deserve to be mentioned. FCM may also directly exert positive effects on right myocardial contractility, induce positive changes in the pulmonary circulation, and therefore improve right ventricular to pulmonary artery coupling. In this work, we did not find a significant correlation among parameters of iron repletion and changes in ventricular systolic function. However, it may be due to a type II error given the limited sample size.

The improvement of RVEF following FCM treatment should be considered hypothesis generating. Still, it may help disentangle part of the mechanisms underlying the clinical benefits related to iron repletion therapy in HF. For instance, FCM can improve decongestion in the short term, as it has been reported in a recent substudy from the FAIR-HF trial.²⁹ The early improvement in right ventricular performance in our study may partly help to explain this symptomatic benefit. The potential association of iron status and right HF should be confirmed and explored in upcoming studies.

Limitations

The present study has several limitations. First, this is a small *post hoc* analysis in which residual confounding may play an unmeasurable critical role. To confirm the beneficial effect of FCM on left and right ventricular function, a further

randomized clinical trial, assuming a power of 0.9 and difference of $2 \pm 4\%$ in LVEF and $4 \pm 5\%$ in RVEF at 30 days favouring the active treatment, should at least include 80 and 52 patients, respectively. Second, more than half of the patients were non-*ischaemic*, and the proportion of those with very severely reduced LVEF was low. Left gadolinium enhancement imaging was not performed systematically per study protocol. Thus, extrapolation of these findings to less selected samples, patients with advanced *ischaemic* heart disease with extensive scars, and more severe forms of systolic dysfunction remains to be confirmed. Third, due to the small sample size and study design, we could not evaluate the effect of FCM on pulmonary artery pressures or other pulmonary circulation parameters, which could help to explain the benefit of FCM on the right heart. Fourth, the lack of advanced imaging methods for evaluating systolic dysfunction should be also be remarked. Albeit the sample size is small, the placebo-controlled nature of the trial, with investigators and operators blinded to treatment intervention, and the use of CMR as a standard gold technique in LVEF and RVEF assessment are the major strengths of the study.^{30,31}

Conclusions

In this *post hoc* analysis from the Myocardial-IRON trial on patients with stable HF and ID with systolic dysfunction at baseline, treatment with FCM was associated with short-term improvements in LVEF on CRM but especially in RVEF. Further trials should confirm these findings and explore the potential benefit of FCM on the right heart.

Conflict of interest

J.N. received board speaker fees and travel expenses from Novartis, Roche Diagnostics, Abbott, Rovi, Vifor Pharma, Daiichi Sankyo, Novonordisk, Boehringer Ingelheim, and AstraZeneca (modest). L.F. received speaker fees and travel expenses from Novartis (modest). J.S. received speaker fees from AstraZeneca, Abbott, and Edwards Lifesciences (modest). A.B.-G. received board membership fees and travel expenses from Novartis, Roche Diagnostics, Vifor Pharma, and Critical Diagnostics (modest). All other authors declare no competing interests.

Funding

This work was supported in part by an unrestricted grant from Vifor Pharma and Proyectos de Investigación de la Sección de Insuficiencia Cardíaca 2017 from Sociedad Española de Cardiología.

Supporting information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Table S1. Inclusion and exclusion criteria in the Myocardial-IRON trial.

Table S2. Spearman correlations among changes in parameters of iron repletion and changes in left and right ventricular systolic function

Figure S1. Observed means of left and right ventricular ejection fraction on cardiac magnetic resonance at baseline, 7 and 30 days across treatment allocation in patients included in the Myocardial-IRON trial. CMR: cardiac magnetic resonance; LVEF: left ventricular ejection fraction; NS: non-significant; RVEF: right ventricular ejection fraction.

Figure S2. Individual predicted values of left and right ventricular ejection fraction at 7 and 30 days across treatment allocation in patients included in the Myocardial-IRON trial. All models were adjusted by hospital (as a cluster variable), the interaction term treatment*visit (7 and 30-d), age, gender, and the baseline (pre-treatment) value of the regressed outcome CMR: cardiac magnetic resonance; LVEF: left ventricular ejection fraction; RVEF: right ventricular ejection fraction.

Figure S3. Absolute changes in indexed left ventricular volumes at 7 and 30 days following the administration of ferric carboxymaltose in patients included in the Myocardial-IRON trial. LVEF: left ventricular ejection fraction; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESD: left ventricular end-systolic volume; MRI: magnetic resonance imaging.

References

- Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcao LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**: 782–793.
- McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, Cohen-Solal A, Kindermann I, Manito N, Pfister O, Phjantahti-Maros H, Taylor J, Comin-Colet J. 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**: 1664–1672.
- Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, Valero E, García-Blas S, Cardells I, Bodí V, Chorro FJ, Sanchis J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**: 798–802.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**: 891–975.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart RB, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2436–2448.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD, CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; **36**: 657–668.
- Ghafourian K, Chang HC, Ardehali H. Intravenous iron therapy in heart failure: a different perspective. *Eur J Heart Fail* 2019; **21**: 703–714.
- Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and heart failure. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020; **5**: 300–313.
- Kobak KA, Radwańska M, Dzięgała M, Kasztura M, Josiak K, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Fail Rev* 2019; **24**: 269–277.
- Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, Rodenburg RJ, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, van der Meer P. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail* 2018; **20**: 910–919.
- Charles-Edwards G, Amaral N, Sleight A, Ayis S, Catibog N, McDonagh T, Monaghan M, Amin-Youssef G, Kemp GJ, Shah AM, Okonko DO. Effect of iron isomaltoside on skeletal muscle energetic in patients with chronic heart failure and iron deficiency: FERRIC II randomized mechanistic trial. *Circulation* 2019; **139**: 2386–2398.
- Núñez J, Minana G, Cardells I, Palau P, Llacer P, Facila L, Almenar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Amiguet M, Gonzalez J, Serrano A, Montagud V, Lopez-Vilella R, Valero E, Garcia-Blas S, Bodí V, de la Espriella-Juan R, Lupon J, Navarro J, Gorriç JL, Sanchis J, Chorro FJ, Comin-Colet J, Bayes-Genis A, Myocardial IId. Noninvasive imaging estimation of myocardial iron repletion following administration of intravenous iron: the Myocardial-IRON trial. *J Am Heart Assoc* 2020 **18**; **9**: e014254.
- Toblli JE, Cao G, Rivas C, Giani JF, Dominici FP. Intravenous iron sucrose reverses anemia-induced cardiac remodeling, prevents myocardial fibrosis, and improves cardiac function by attenuating oxidative/nitrosative stress and inflammation. *Int J Cardiol* 2016; **212**: 84–91.
- Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008; **21**: 236–242.
- Gaber R, Kotb NA, Ghazy M, Nagy HM, Salama M, Elhendy A. Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography* 2012; **29**: 13–18.
- Miñana G, Cardells I, Palau P, Llacer P, Facila L, Almenar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Amiguet M, González J, Serrano A, Montagud V, López-Vilella R, Valero E, García-Blas S, Bodí V, de la

- Espriella-Juan R, Sanchis J, Chorro FJ, Bayés-Genís A, Núñez J. Myocardial-IRON Investigators. Changes in myocardial iron content following administration of intravenous iron (Myocardial-IRON): study design. *Clin Cardiol* 2018; **41**: 729–735.
17. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; **20**: 1321–1331.
 18. Bakogiannis C, Briasoulis A, Mouselimis D, Tsarouchas A, Papageorgiu N, Papadopoulou C, Fragakis N, Vassilikos V. Iron deficiency as therapeutic target in heart failure: a translational approach. *Heart Fail Rev* 2019; **25**: 173–182.
 19. Jankowka EA, Tkaczyszyn M, Suchoki T, Drodz M, von Haeling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. 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**: 786–795.
 20. Zhou X, Xu W, Xu Y, Quian Z. Iron supplementation improves cardiovascular outcomes in patients with heart failure. *Am J Med* 2019; **132**: 955–963.
 21. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ* 2015; **24**: 686–695.
 22. Núñez J, Monmeneu JV, Mollar A, Núñez E, Bodí V, Miñana G, García-Blas S, Santas E, Agüero J, Chorro FJ, Sanchis J, López-Lereu MP. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: a pilot study. *ESC Heart Fail* 2016; **3**: 293–298.
 23. Martens P, Dupont M, Dauw J, Somers F, Herbots L, Timmermans P, Verweft J, Mullens W. Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodeling following cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail* 2019; **6**: 1208–1215.
 24. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, Voors AA, Macdougall IC, Anker SD, Roubert B, Zakín L, Cohen-Solal A, EF-FECT-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation* 2017; **136**: 1374–1383.
 25. Lescek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzoska K, Piotrowski W, Rywik TM, Danko B, Polkowska-Montero H, Rozanski JM, Kruszewski M. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2012; **159**: 47–52.
 26. Alioglu B, Cetin II, Emeksziz ZS, Dindar N, Tapci E, Dallar Y. Iron deficiency anemia in infants: does it really affect the myocardial functions? *Pediatr Hematol Oncol* 2013; **30**: 239–245.
 27. Cotroneo E, Ashek A, Wang L, Wharton J, Dubois O, Bozorgi S, Busbridge M, Alavian KN, Wilkins MR, Zhao L. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circ Res* 2015; **116**: 1680–1690.
 28. Parisis JT, Kourea K, Panou F, Farmakis D, Paraskevaidis I, Ikonomidis I, Filippatos G, Kremastinos DT. Effects of darbepoetin α on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008; **155**: e751–e757.
 29. Okonko DO, Jouhra F, Abu-Own H, Filippatos G, Colet JC, Suki C, Mori C, Ponikowski P, Anker SD, FAIR-HF Investigators. Effect of ferric carboxymaltose on calculated plasma volumen status and clinical congestion: a FAIR-HF substudy. *ESC Heart Fail* 2019; **6**: 621–628.
 30. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiti A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are the interchangeable? *Eur Heart J* 2000; **21**: 1387–1396.
 31. Wang J, Prakasa K, Bomma C, Tandri H, Dalal D, James C, Tichnell C, Corretti M, Bluemke D, Calkins H, Abraham TP. Comparison of novel echocardiographic parameters of right ventricular function with ejection fraction by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; **20**: 1058–1064.

