



Revisión breve

Insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal y déficit de hierro: importancia de la ferroterapia

Aleix Cases Amenós^{a,b,c,*}, Raquel Ojeda López^a y José María Portolés Pérez^{d,e},
en representación del Grupo de Anemia de la S.E.N. [◇]

^a Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c IDIBAPS

^d Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^e REDINREN 016/009/009 ISCiii

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de noviembre de 2016

Aceptado el 27 de marzo de 2017

On-line el 10 de junio de 2017

Palabras clave:

Déficit de hierro

Insuficiencia cardíaca

Enfermedad renal crónica

Ferroterapia intravenosa

R E S U M E N

La enfermedad renal crónica y la anemia son frecuentes en la insuficiencia cardíaca (IC) y su presencia se asocia con un peor pronóstico en estos pacientes. La ferropenia es frecuente en pacientes con IC y aumenta el riesgo de morbimortalidad, independientemente de la presencia o no de anemia. Mientras el tratamiento de la anemia con agentes estimuladores de la eritropoyesis en pacientes con IC no ha demostrado un beneficio sobre la morbimortalidad, el tratamiento con hierro intravenoso (iv) en pacientes con IC y fracción de eyección disminuida y déficit de hierro se asocia con una mejoría clínica. Además, en un análisis *post hoc* de un ensayo clínico, la ferroterapia mejoró la función renal en pacientes con IC y ferropenia. De hecho, las recientes guías clínicas sobre IC de la Sociedad Europea de Cardiología señalan que se debe considerar el tratamiento con hierro carboximaltosa iv en pacientes sintomáticos con fracción de eyección disminuida y déficit de hierro a fin de mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. El hierro juega un papel importante en el almacenamiento de oxígeno (mioglobina) y en el metabolismo energético, y existen bases fisiopatológicas que explican el efecto beneficioso de la ferroterapia iv en pacientes con IC. Todo ello es revisado en el presente artículo.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acases@clinic.ub.es (A. Cases Amenós).

[◇] Puede consultarse un listado de los miembros del grupo en el anexo.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.027>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Heart failure in patients with kidney disease and iron deficiency; the role of iron therapy

A B S T R A C T

Keywords:

Iron deficiency
Heart failure
Chronic kidney disease
IV iron therapy

Chronic kidney disease and anaemia are common in heart failure (HF) and are associated with a worse prognosis in these patients. Iron deficiency is also common in patients with HF and increases the risk of morbidity and mortality, regardless of the presence or absence of anaemia. While the treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with HF have failed to show a benefit in terms of morbidity and mortality, treatment with IV iron in patients with HF and reduced ejection fraction and iron deficiency is associated with clinical improvement. In a *posthoc* analysis of a clinical trial, iron therapy improved kidney function in patients with HF and iron deficiency. In fact, the European Society of Cardiology's recent clinical guidelines on HF suggest that in symptomatic patients with reduced ejection fraction and iron deficiency, treatment with IV ferric carboxymaltose should be considered to improve symptoms, the ability to exercise and quality of life. Iron plays a key role in oxygen storage (myoglobin) and in energy metabolism, and there are pathophysiological bases that explain the beneficial effect of IV iron therapy in patients with HF. All these aspects are reviewed in this article.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La anemia es una complicación frecuente en la insuficiencia cardíaca (IC) y se asocia con una mayor sintomatología, peor clase funcional, mayor tasa de hospitalización y una mayor mortalidad^{1,2}. Además, los cambios en el estado anémico durante el seguimiento en pacientes con IC modulan el riesgo de mortalidad³. La presencia de enfermedad renal crónica (ERC) también es muy frecuente en esta población y la prevalencia de IC aumenta a medida que disminuye el filtrado glomerular⁴. Asimismo, la anemia es más prevalente en pacientes con IC y ERC⁵. De tal forma, que esta complicación está emergiendo como un factor importante y potencialmente modificable en el tratamiento global de la IC crónica^{1,6}. La presencia de ERC o de anemia se asocian con un aumento de la morbimortalidad en la IC, y la interacción de un filtrado glomerular disminuido y el nivel de hemoglobina sobre la mortalidad son factores de riesgo más que aditivos⁷. Entre las causas de la anemia en la IC destacan: el déficit de hierro, la disfunción renal y la activación neurohormonal y de citocinas proinflamatorias, que conllevan una producción deficiente de eritropoyetina y una utilización deficiente de hierro, así como la malnutrición, frecuente en estos pacientes, o la hemodilución.

El tratamiento de la anemia en pacientes con IC con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) presentaba resultados prometedores en estudios piloto, que no se han confirmado en ensayos clínicos controlados. El gran ensayo clínico específicamente diseñado para analizar eventos y mortalidad, el *Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure (RED-HF)*⁸ no ha demostrado un beneficio en el evento primario compuesto de mortalidad e ingreso por IC en estos pacientes. Asimismo, un reciente metaanálisis sobre el tratamiento de la anemia con AEE en pacientes con IC concluye que mejora la

sintomatología (disnea y calidad de vida), pero tiene un resultado neutro en cuanto a mortalidad o tasa de reingresos, y un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos⁹.

Por ello, el foco se ha centrado recientemente en la ferrote rapia, ya que es bien sabido que la ferropenia tiene un efecto más allá de la generación de anemia en la IC.

Déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca

Las guías clínicas y documentos de consenso definen el déficit de hierro en pacientes con IC a partir de unos niveles de ferritina < 100 µg/l o entre 100-300 µg/l asociado a una saturación de transferrina < 20%. Se estima que entre el 30 y el 50% de los pacientes con IC presentan un déficit de hierro^{10,11}. La ferropenia puede generar anemia, pero también tiene un efecto deletéreo directo sobre los miocitos^{10,11}, como se comenta más adelante. Ambas vías fisiopatológicas explican la asociación entre el déficit de hierro y el riesgo de morbimortalidad en la IC, la cual es independiente del nivel de hemoglobina¹¹⁻¹³. Estos datos han situado el déficit de hierro como un nuevo objetivo terapéutico en estos pacientes¹⁰⁻¹³.

De hecho, en 2 ensayos aleatorizados en pacientes con IC sistólica y déficit de hierro, el tratamiento con hierro intravenoso (iv) tuvo un efecto beneficioso en estos pacientes¹⁴⁻¹⁶. El estudio «*Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure*» (FAIR-HF) demostró que el tratamiento con hierro carboximaltosa durante 6 meses mejoraba la calidad de vida, la clase funcional según la escala de la NYHA y la capacidad de ejercicio, tanto en pacientes anémicos como en no anémicos^{14,15}. En el estudio «*Ferric Carboxymaltose evaluation on per-Formance in patients with IRon deficiency in coMBination with chronic Heart Failure*» (CONFIRM-HF) se confirmó una mejoría de la capacidad de ejercicio, de la sintomatología y de la calidad de vida; y en el análisis de eventos

secundarios, el tratamiento con hierro carboximaltosa redujo el riesgo de hospitalización por reagudización de IC en pacientes con IC y fracción de eyección disminuida (HR: 0,39; IC 95%: 0,19-0,82; $p = 0,009$)¹⁶. Asimismo, se ha objetivado una mejoría de la función renal con este tratamiento en estos pacientes en un subanálisis del FAIR-HF¹⁷. Más recientemente, en otro pequeño estudio en pacientes con IC, ERC y anemia por déficit de hierro, la ferroterapia iv se asoció con una mejora de la función miocárdica y las dimensiones cardíacas¹⁸. Finalmente, un reciente metaanálisis sobre el efecto de la ferroterapia iv en pacientes con IC con fracción de eyección disminuida y déficit de hierro demostró una reducción de la variable combinada de muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular u hospitalización por IC (OR 0,39; IC 95%: 0,24-0,63; $p = 0,0001$), mejoría de la clase funcional (-0,54 clase, IC 95%: -0,87 a -0,21; $p = 0,001$), mejoría de los síntomas (*patient global assessment* +0,70 puntos; IC 95%: 0,31-1,09; $p = 0,0004$), capacidad de ejercicio (+31 m, IC 95%: 18-43; $p < 0,0001$), en el test de la marcha de 6 min y de la calidad de vida medida mediante diferentes escalas¹⁹.

Dada la ausencia de evidencia de beneficio de la ferroterapia oral y el beneficio observado con el hierro carboximaltosa iv, en pacientes con IC congestiva y ferropenia, se aconseja considerar la administración de hierro iv en estos pacientes²⁰. De hecho, las recientes guías de la European Society of Cardiology ESC sobre IC señalan que se debe considerar el tratamiento con hierro carboximaltosa iv en pacientes sintomáticos con IC y fracción de eyección disminuida y déficit de hierro a fin de mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (recomendación de clase IIA y nivel de evidencia A)²¹. Sin embargo, la misma guía destaca que ningún ensayo clínico tenía suficiente potencia estadística para evaluar los efectos sobre eventos clínicos duros (mortalidad o eventos cardiovasculares) o analizar separadamente los efectos en pacientes anémicos vs. no anémicos. Finalmente, el efecto de tratar el déficit de hierro en pacientes con IC y fracción de eyección conservada o levemente reducida, y la seguridad a largo plazo del hierro iv en esta población son desconocidos. En estos momentos hay en marcha varios ensayos clínicos que analizan el efecto de la administración de hierro iv sobre eventos clínicamente relevantes «Study to compare ferric carboxymaltose with placebo in patients with acute heart failure and iron deficiency» [Affirm-AHF] NCT02937454, el «Effectiveness of intravenous iron treatment vs. standard care in patients with heart failure and iron deficiency: A randomised, open-label multicentre trial» [IRONMAN] NCT02642562, o el «Intravenous iron in patients with severe chronic heart failure and chronic kidney disease» NCT00384567 que contestarán definitivamente si el beneficio de la ferroterapia en pacientes con IC y déficit de hierro también se extiende a eventos duros y mejora el pronóstico en estos pacientes.

Fisiopatología del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca

¿Existe una base fisiopatológica que explique esta mejoría de la IC con la administración de hierro iv, independientemente

de la presencia de anemia? Para ello tenemos que recordar la fisiología del miocardiocito. El hierro es esencial en procesos celulares, como el transporte de oxígeno y su almacenamiento, y en el metabolismo energético (componente de la cadena de transporte de electrones mitocondrial)^{22,23}. El corazón tiene las máximas demandas metabólicas del organismo y la producción de energía, determinada en gran manera por la función mitocondrial, debe acompañarse con los requerimientos energéticos²⁴. A nivel tisular, el contenido de hierro en el miocardio está reducido entre un 20 y un 30% en pacientes con IC severa^{25,26}. Así pues, pequeños cambios en el metabolismo energético cardíaco pueden tener un efecto significativo sobre la función contráctil del miocardio. La disponibilidad de hierro está regulada por 2 proteínas reguladoras de hierro: los elementos reguladores de hierro IRP1 e IRP2. Cuando hay déficit de hierro, las IRP interaccionan con elementos respondedores al hierro (*iron-responsive-elements*) aumentando la estabilidad del mRNA del receptor de transferrina e inhibiendo la traslación de ferroportina y las cadenas L y H de ferritina, por lo que favorecen el aumento del hierro intracelular²⁷. En un estudio reciente se ha demostrado que la actividad de las IRP está disminuida en la IC, lo cual se asocia a una disminución de la expresión del receptor de transferrina y la concentración de hierro tisular²⁸. Estos hallazgos han sido corroborados en otro estudio que demostró también una asociación con una disfunción mitocondrial miocárdica en pacientes con IC²⁹. En la publicación antes mencionada, se analizó el efecto de la delección selectiva de IRP1 e IRP2 a nivel miocárdico en un modelo experimental²⁸. Estos ratones fueron incapaces de aumentar la función ventricular izquierda en respuesta a un test de estrés con dobutamina. Tras un infarto de miocardio, desarrollaban una disfunción del ventrículo izquierdo más severa y tenían una mayor mortalidad por IC. Asimismo, la actividad de la cadena de transporte mitocondrial de electrones estaba disminuida en estos ratones. En otro modelo animal, la delección específica del receptor de transferrina en el miocardio se asociaba con un déficit de hierro miocárdico y una cardiomiopatía severa³⁰. En ambos modelos estos cambios se revertían con la administración sistémica de hierro^{28,30}.

Un estudio piloto reciente en pacientes con IC y déficit de hierro describió que la administración de hierro carboximaltosa iv se asociaba con una repleción de hierro miocárdico medido por resonancia magnética cardíaca, la cual se asociaba con el remodelado del ventrículo izquierdo³¹. Así pues, las evidencias indican que existe una disminución del contenido miocárdico de hierro en la IC, y que el hierro celular juega un papel en los procesos de generación de energía a través de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que su disminución en pacientes con IC podría contribuir a su fisiopatología. La administración sistémica de hierro puede revertir esta situación y mejorar la clínica en los pacientes con IC.

En resumen, la IC es muy prevalente en pacientes con ERC, y viceversa. El déficit de hierro es frecuente en esta población y se asocia con un peor pronóstico, independientemente de la presencia de anemia. Los trabajos realizados hasta la fecha demuestran un efecto beneficioso del tratamiento con ferroterapia iv en pacientes con IC con fracción de eyección disminuida y déficit de hierro, independientemente de la

presencia o no de anemia, por lo que en estos pacientes es recomendable evaluar y considerar tratar la ferropenia. Ello representa un cambio conceptual en pacientes con IC y ERC respecto a lo que indican las guías de tratamiento de la anemia en la ERC, en las que la ferropenia solo está indicada en presencia de anemia y ferropenia.

Los nefrólogos somos los responsables del tratamiento de la anemia en los pacientes con ERC y actuamos como referentes para el manejo de la ferropenia parenteral en ERC y, por extensión, en campos afines. Debemos estar preparados para apoyar a los cardiólogos en estos casos que se sitúan en la frontera entre ambas especialidades. El conocimiento y experiencia acumulados en el manejo del paciente anémico con ERC puede servir para facilitar el camino a nuestros compañeros cardiólogos o de medicina interna en las nuevas indicaciones de la ferropenia.

Conceptos clave

- La ferropenia con y sin anemia es frecuente en pacientes con IC y aumenta el riesgo de morbimortalidad, independientemente de la presencia o no de anemia.
- El déficit de hierro en la IC se define por unos niveles de ferritina $< 100 \mu\text{g/L}$ o entre $100\text{-}300 \mu\text{g/L}$ si se asocia a un índice de saturación de transferrina $< 20\%$.
- Existen bases fisiopatológicas que explican que la corrección de la ferropenia en pacientes con IC y fracción de eyección disminuida mejora la situación clínica y pueda mejorar el pronóstico de estos pacientes.
- El tratamiento con hierro parenteral y no con AEE en pacientes ferropénicos con IC y fracción de eyección disminuida mejora los síntomas, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y reduce los reingresos. Los efectos de la ferropenia iv sobre la morbimortalidad son objeto de ensayos clínicos aleatorizados en marcha.
- En pacientes con IC con fracción de eyección disminuida sintomática y ferropenia, debería considerarse la ferropenia iv con hierro carboximaltosa, independientemente de la presencia de anemia o no, como recogen las recientes guías de IC de la ESC²¹ y el documento de consenso de la SEC y SEMI³². Esta premisa sería extensible a aquellos pacientes con IC y déficit de hierro que presenten además ERC.
- Tras la corrección de la ferropenia en estos pacientes, las dosis de mantenimiento se basarán en los valores del hemograma y la ferrocínica previos a la nueva dosis, a fin de evitar la sobrecarga de hierro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en este artículo.

Anexo.

Grupo de Anemia de la SEN: José María Portolés, coordinador; Ángel Luis Martín de Francisco, Manuel Arias, Pedro Aljama, Juan Manuel López Gómez, José Luis Górriz, Alberto

Martínez-Castelao, Aleix Cases, Patricia de Sequera, Borja Quiroga, Raquel Ojeda, Sagrario Soriano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27.
2. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: Insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107:223-5.
3. Díez-López C, Lupón J, de Antonio M, Zamora E, Domingo M, Santemas J, et al. Hemoglobin kinetics and long-term prognosis in heart failure. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2016;69:820-6.
4. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: Workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1406-16.
5. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization. ANCHOR Study. *Circulation.* 2006;113:2713-23.
6. Spence RK. The economic burden of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6:373-83.
7. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:955-62.
8. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210-9.
9. Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2016;218:12-22.
10. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: Diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013;34:816-26.
11. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: An emerging therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2014;100:1014-29.
12. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleskowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35:2468-76.
13. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:827-34.
14. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-48.
15. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: A subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1267-76.

16. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-68.
17. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T, et al. FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: An analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:329-39.
18. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in echocardiographic parameters in iron deficiency patients with heart failure and chronic kidney disease treated with intravenous iron. *Heart Lung Circ*. 2015;24:686-95.
19. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786-95.
20. McDonagh T, Maccougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: Intravenous or oral. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:248-62.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 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. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117:285-97.
23. Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001;131:676S-88S, 2S-2.
24. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356:1140-51.
25. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:474-80.
26. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzoska K, Piotrowski W, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2012;159:47-52.
27. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142:24-38.
28. Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J*. 2016, en prensa.
29. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: A direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:522-30, doi: 10.1002/ejhf.640. Epub 2016 Sep 19.
30. Xu W, Barrientos T, Mao L, Rockman HA, Sauve AA, Andrews NC. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. *Cell Rep*. 2015;13:533-45.
31. Nuñez J, Monmeneu JV, Mollar A, Nuñez E, Bodi V, Miñana G, et al. Left ventricular ejection fraction recovery in patients with heart failure treated with intravenous iron: A pilot study. *ESC Heart Fail*. 2016;3:293-8.
32. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós 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.