



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 004-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE HIERRO CARBOXIMALTOSA PARA EL
TRATAMIENTO DE DÉFICIT DE HIERRO EN PACIENTES ADULTOS
CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA CON FRACCIÓN DE
EYECCIÓN REDUCIDA (FEVI < 50 %) Y NYHA CLASE FUNCIONAL II
A IV

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Febrero, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Karina Roxana Cabrera Toro - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Silvia Bertha Arrieta Mendoza - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa para el tratamiento de déficit de hierro en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (FEVI < 50 %) y NYHA clase funcional II a IV. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 004-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa para el tratamiento de déficit de hierro en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (FEVI < 50 %) y NYHA clase funcional II a IV. Así, el Dr. Roger Martín Correa Flores, médico especialista en Cardiología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico hierro carboximaltosa no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en cardiología Dr. Roger Martín Correa Flores, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con ICC con fracción de eyección reducida (FEVI \leq 50 %) y NYHA* clase funcional II a IV, con déficit de Hierro**.
Intervención	Hierro carboximaltosa 500 mg/10 mL ***
Comparador	Hierro sacarato 100 mg/5 mL ****
Desenlace	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad por todas las causas - Mortalidad cardiovascular - Hospitalización por insuficiencia cardiaca - Clase funcional (NYHA) - Capacidad de ejercicio (caminata 6min) - Calidad de vida <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos

*NYHA: New York Heart Association (clasificación funcional: II: Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. III: Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.)

**Déficit de Hierro: Ferritina <15 ug/L (Ref. OMS), ICC: < 100 ng/mL o de 100-300ng/mL y Saturación transferrina (%TSAT): <20 (Ref. American Society of Hematology)

***Dosis única no debe superar 1000mg de hierro semanal (2 unidades de Hierro carboximaltosa), reevalúa luego de 4 semanas para posterior dosificación.

****Dosis: 200 mg de hierro tres veces por semana (máximo).

II. ASPECTOS GENERALES

El hierro es un elemento fundamental para la vida, ya que participa de manera esencial en todas las etapas del proceso de oxidación-reducción. Se encuentra como componente principal de las enzimas del ciclo de Krebs, en la respiración celular y como transportador de electrones de los citocromos (Forrellat et al., 2000). En el organismo humano, el hierro se distribuye en dos compartimentos: uno funcional, que abarca una variedad de compuestos celulares que contienen o requieren hierro, y otro de depósito que constituye la reserva corporal del elemento (Pérez et al., 2005). El transporte de hierro unido a la transferrina plasmática facilita el intercambio entre ambos compartimentos. Así tenemos que el exceso de hierro se almacena intracelularmente asociado a la ferritina y hemosiderina, principalmente en el sistema monocito-macrófago del bazo, hígado y la médula ósea (Pérez et al., 2005). Además, el hierro desempeña un papel crucial en la inmunidad, manifestándose principalmente, dentro de los procesos de inmunidad innata, asimismo, es un elemento necesario para la proliferación y maduración de las células inmunitarias, especialmente de los linfocitos, los cuales están relacionados directamente con una respuesta específica frente a agentes infecciosos. El organismo cuenta con proteínas como la transferrina y la lactoferrina, las cuales permiten disminuir la disponibilidad de hierro para el consumo de los agentes infecciosos (Soyano & Gómez, 1999).

La deficiencia de hierro puede ocasionar varios síntomas que pueden manifestarse inclusive en ausencia de progresión de anemia, así pues, muchos síntomas son inespecíficos, tales como la fatiga y agotamiento (Cappellini et al., 2017). Se estima que la deficiencia de hierro afecta entre 37 a 61 % de los pacientes que padecen insuficiencia cardiaca crónica, se manifiesta por la pérdida de apetito, disminución de la absorción de hierro gastrointestinal, incremento de la pérdida de sangre gastrointestinal, y principalmente como consecuencia del estado inflamatorio crónico de estos pacientes, así pues, es difícil diagnosticar la deficiencia de hierro (Cappellini et al., 2017).

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica presentan un deterioro de su calidad de vida en comparación con la población normal y con pacientes con otras enfermedades crónicas, la deficiencia de hierro es una comorbilidad común que impacta negativamente en la capacidad funcional (Enjuanes et al., 2014). Asimismo, la característica de estos pacientes es no tener valores normales de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($\geq 50\%$), sino valores inferiores, así pues, el porcentaje de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en cada latido es menor al 50 % (López y Castell, 2003). Además, para la evaluación y valoración funcional de



pacientes con insuficiencia cardiaca se utiliza la escala de NYHA (New York Heart Association), la cual considera cuatro clases funcionales, que tiene que ver directamente con las limitaciones en la actividad física del paciente con insuficiencia cardiaca (Hurst et al., 1999). La importancia de tratar la anemia en estos pacientes radica en sus consecuencias significativas para la calidad de vida, capacidad funcional y el pronóstico a largo plazo.

Hierro carboximaltosa es formulación isoosmolar de hierro trivalente parenteral (50 mg de hierro férrico/mL), está diseñada para la administración rápida de grandes cantidades, reduciendo la necesidad de múltiples aplicaciones, y garantizando la seguridad y tolerancia óptimas. Su administración es particularmente útil en pacientes que son intolerantes al hierro oral o que requieren una rápida reposición de las reservas de hierro. De manera similar, se pueden administrar hasta 1000 mg/semana a velocidades de infusión mucho más altas que otras formulaciones de hierro parenteral. Después de su administración las concentraciones plasmáticas de hierro alcanzan su punto máximo en aproximadamente una hora y se absorbe rápidamente en el sistema reticuloendotelial del bazo, el hígado y la médula ósea (Madrado et al., 2009).

En el Perú, hierro carboximaltosa cuenta con la aprobación por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización. El detalle de los registros se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Listado de registros sanitarios para hierro carboximaltosa en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia	Costo
FERINJECT 50 mg/mL	EE03133	FARMAKONSUMA S.A.	Vial x 10 mL	27/05/2026	Mín.: S/.7.00 Máx.: S/.1138.80
FERRIX PLUS 500 mg/10mL	EE12039	DROGUERIA LABORATORIOS PHARMEX S.A.C.	Vial x 10 mL	12/10/2028	No disponible

*Fuente: Obtenido del OPM 21-12-2023 <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto> y portal de DIGEMID 04-11-2023 <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

En el caso de EsSalud, los pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) con fracción de eyección reducida (FEVI ≤ 50 %) y NYHA clase funcional II a IV, con déficit de hierro podrían recibir el hierro sacarato. No obstante, según el especialista, el uso de hierro carboximaltosa puede brindar mejores resultados clínicos al paciente. Además, el solicitante indica que si no se corrigen los valores hematológicos de laboratorio que presenta el paciente, no mejorará su condición clínica a pesar de la terapia médica óptima (tratamiento de ICC), lo que impactará en su pronóstico. Asimismo, es posible que los pacientes se beneficiarían enormemente con la

administración de hierro carboximaltosa aplicado por vía intravenosa en 15 minutos y mejoraría su calidad de vida, clase funcional, capacidad de ejercicio, con la disminución del riesgo de reingresos hospitalarios, manteniéndose independientes para sus actividades de vida diaria.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa para el tratamiento de déficit de hierro en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (FEVI < 50 %) y NYHA clase funcional II a IV.



III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa para el tratamiento de déficit de hierro en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (FEVI < 50 %) y NYHA clase funcional II a IV. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library*, y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Institute for Quality and Efficiency in Healthcare* (IQWiG por sus siglas en alemán), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en cardiología, tales como la American Heart Association (AHA), el Korean Circulation Journal (KCJ), la European Heart Journal (EHJ), la European Society of Cardiology (ESC), la British Journal of Cardiology (BJC), la American College of Cardiology (ACC), la National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand (NHFA). Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trials Registry Platform*.



Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH¹ y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las Tablas 1 - 3 del Material suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa para el tratamiento de déficit de hierro en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (FEVI < 50 %) y HYHA clase funcional II a IV. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.



En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisa y se llega a un acuerdo entre los evaluadores y se determina si el estudio será incluido. Posteriormente, se revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.



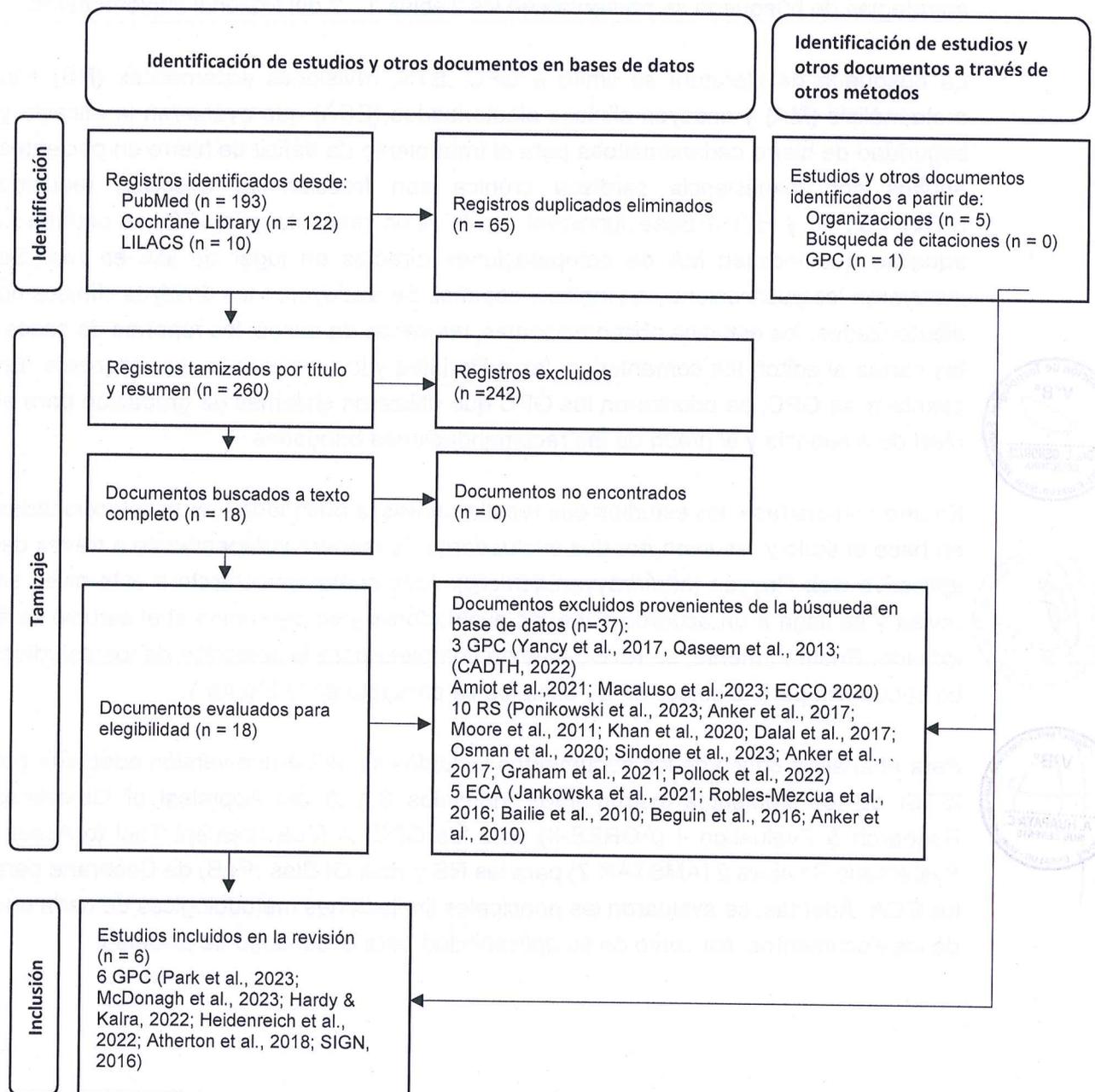
Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para las GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para las RS y Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.



¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicado.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; and NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 13 de noviembre 2023. Se identificaron cinco GPC en organizaciones especializadas en cardiología (Park et al., 2023; McDonagh et al., 2023; Hardy & Kalra, 2022; Heidenreich et al., 2022; Atherton et al., 2018). Asimismo, se realizaron otras búsquedas en la web tomando como referencia la intervención y la población y se identificó la GPC de SIGN (SIGN, 2016). Además, hay una revisión sistemática de Graham et al., 2021, que en los estudios incluye a hierro carboximaltosa y hierro sacarato como intervención y comparador a placebo solución de cloruro de sodio, y a la población de la PICO (Toblli et al., 2007; Anker et al., 2009; Ponikowski et al., 2015; Van Veldhuisen et al., 2017) los estudios se informaran por separado más adelante, ya que en la RS no consideraba al comparador el hierro sacarato, así como el ECA de Mentz et al., 2023 el cual se identificó en la búsqueda sistemática.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

El objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa para el tratamiento del déficit de hierro en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica y fracción de eyección reducida (FEVI < 50 %) clasificados en la NYHA en clases funcionales II a IV. Tras realizar una búsqueda sistemática de literatura, no se identificaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) o ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que respondieran al comparador de la pregunta PICO de interés para la presente ETS, razón por la cual se incluyeron ECA que tienen como intervención a hierro carboximaltosa y hierro sacarato, y en ambos como placebo a solución salina.

Se incluyeron seis GPC que abordan el uso de hierro carboximaltosa para el tratamiento de déficit de hierro en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca. La GPC de Park et al. publicada en 2023, de la KCJ (Korean Circulation Journal) de Korea, en la parte de Deficiencia de Hierro y Anemia brinda dos recomendaciones relacionadas a la administración de hierro intravenoso, la primera indica que la administración intravenosa de suplementos de hierro (carboximaltosa férrica), es razonable para pacientes con insuficiencia cardíaca y anemia por deficiencia de hierro, esta recomendación es para insuficiencia cardiaca en general, no especifica si es crónica o aguda; la segunda indica que en pacientes con deficiencia de hierro con una FEVI inferior al 50 % que fueron hospitalizados recientemente por insuficiencia cardíaca aguda, la suplementación con hierro intravenoso puede ayudar a reducir la hospitalización por insuficiencia cardíaca, para este caso si específica para insuficiencia cardiaca aguda (Park et al., 2023). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó de acuerdo con el grado de recomendación y nivel de evidencia de la ESC² (European Society of Cardiology). La

² Grado de recomendación ESC: Clase I: evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil, eficaz. Clase IIa: pruebas contradictorias y/o divergencia de opiniones sobre la utilidad eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento. Peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad eficacia. Nivel de evidencia ESC: Nivel de evidencia A: datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorios o

primera recomendación fue de grado Clase IIa, nivel de evidencia A y la segunda fue de grado Clase IIa y tuvo un nivel de evidencia B. Dentro del texto que acompaña a las recomendaciones, hay cuatro ECA referenciados, dos tuvieron como intervención a hierro carboximaltosa (Anker et al., 2009; Ponikowski et al., 2015) y dos a hierro sacarato (Okonko et al., 2007; Toblli et al., 2007), pero los cuatro tienen como comparador a placebo solución salina. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II³ (Brouwers et al., 2010), aunque se menciona que la GPC fue respaldada por sociedades coreanas, no especifica que haya sido revisada por una entidad independiente.



La GPC de McDonagh et al. publicada en 2023 de la EHJ (European Heart Journal), da dos recomendaciones. La primera es que los suplementos de hierro intravenoso son recomendados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o ligeramente reducida, y deficiencia de hierro, para aliviar los síntomas de la insuficiencia cardíaca y mejorar la calidad de vida, la segunda indica que los suplementos de hierro intravenoso con carboximaltosa férrica o derisomaltosa férrica deben ser considerado en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y fracción de eyección ligeramente reducida y deficiencia de hierro, para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (McDonagh et al., 2023). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó de acuerdo al grado de recomendación y nivel de evidencia de la ESC (European Society of Cardiology). La primera recomendación fue de grado Clase I, nivel de evidencia A y la segunda fue de Clase IIa, nivel de evidencia A. Las recomendaciones se soportaron en ECA y RS-MA, para ambas recomendaciones dos ECA, uno de fase 4 tuvo como intervención hierro derisomaltosa y la otra de intervención hierro carboximaltosa, ambas con comparador placebo solución salina. Además, la primera recomendación se soportó en cuatro ECA que tuvo intervención hierro carboximaltosa y placebo como comparador (Ponikowski et al., 2020; Anker et al., 2009; Comin-Colet et al., 2013; Ponikowski et al., 2015), y la segunda recomendación cuatro RS-MA que, ninguna se compara entre los tipos de hierro de la pregunta PICO de interés y , como intervención a hierro carboximaltosa, hierro derisomaltosa y hierro sacarato, como comparador a placebo solución salina (Salah et al., 2023; Graham et al., 2021; Vukadinovic et al., 2023; Anker et al., 2023). Graham et al., al igual que los otros MA redujo la combinación de hospitalizaciones totales por insuficiencia cardíaca (IC) y muertes cardiovasculares (CV) (RR 0,75; IC 95 %: 0,61 - 0,93; p < 0,01), no hubo efecto sobre la mortalidad (OR 0,93; IC 95 %: 0,78 - 1,12; p = 0,47). Esta nueva versión de la GPC incluye un nuevo ensayo que tiene como intervención hierro derisomaltosa pero no hubo diferencias con respecto a los desenlaces. Sólo en la RS MA de Salah et al., se incluye a hierro sacarato en dos ECA (de un total de diez ECA), considerados como estudios pequeños (n = 40 y n = 35). Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y

metaanálisis. Nivel de evidencia B: datos derivados de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.

³ La herramienta AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía

seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010). La GPC fue revisada por Sociedades Nacionales de Cardiología ESC.

La GPC de Hardy & Kalra publicada en 2022 de la BJC (The British Journal of Cardiology) de Reino Unido, brinda dos recomendaciones, la primera que se debe considerar la carboximaltosa férrica intravenosa en pacientes sintomáticos con IC con FEVI \leq 45 % para mejorar los síntomas y la segunda que se debe considerar la carboximaltosa férrica intravenosa en pacientes sintomáticos con insuficiencia cardiaca recientemente hospitalizados con FEVI \leq 50 % para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca (Hardy & Kalra, 2022). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó de acuerdo al grado de recomendación y nivel de evidencia de la ESC (European Society of Cardiology). Ambas recomendaciones fueron de grado Clase IIa, asimismo no menciona el nivel de evidencia y se basan en una RS-MA (Graham et al., 2021) que evaluó a hierro carboximaltosa y hierro sacarato considerando como comparador a un placebo de solución salina; y dos ECA (Ponikowski et al., 2020 y NCT02642562, 2022) en una tiene como intervención a hierro carboximaltosa y la otra a hierro derisomaltosa y ambas como comparador a placebo de solución salina. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010), aunque se menciona que uno de los miembros que participaron en la elaboración de la guía habían recibido apoyo financiero (subvenciones para la investigación y mejoras además de honorarios de laboratorios fabricantes de la tecnología), no describe las medidas tomadas para mitigarlos.

La GPC de la AHA (American Heart Association) publicada en 2022 brinda la recomendación que en pacientes con IC-FER y deficiencia de hierro con o sin anemia, la reposición intravenosa de hierro es razonable para mejorar el estado funcional y la calidad de vida (Heidenreich et al., 2022), la GPC menciona de manera general la administración de hierro (sin especificar algún tipo de hierro en particular). Esta recomendación fue de Clase 2a, nivel de evidencia B-R. Esta recomendación se basó en cuatro ECA, tres ECA tuvieron como intervención a hierro carboximaltosa y como placebo a solución salina (Anker et al., 2009; Ponikowski et al., 2015; Ponikowski et al., 2020) y un ECA tuvo como intervención a hierro sacarato intravenoso como intervención y como comparador a sulfato ferroso oral (Beck da Silva et al., 2013). La gradación de la evidencia de la GPC se realizó de acuerdo con el grado de recomendación y nivel de evidencia de Applying American College of Cardiology/American Heart Association Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care⁴. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010).

La GPC de la NHFA (National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand) de Australia publicada en 2018, recomienda considerar la administración de hierro intravenoso para mejorar los síntomas y la calidad de vida

⁴ Grado de recomendación: Clase 2a: Moderada. Nivel de evidencia: Nivel de evidencia B-R: moderada calidad de evidencia de 1 o más ECA, Metaanálisis de moderada calidad de ECA.

(Atherton et al., 2018). La GPC menciona de manera general la administración de hierro, sin especificar un tipo de hierro en particular, pero sí menciona los estudios en que basan su recomendación. La GPC brinda una recomendación fuerte, con una evidencia de calidad moderada. Dentro del texto que acompaña a esta recomendación tenemos una RS que incluye ECA que tuvieron como intervención a hierro carboximaltosa y hierro sacarato endovenoso (Jankowska et al., 2016), menciona que el tratamiento con hierro intravenoso está asociado a una mejoría de los síntomas de insuficiencia de ejercicio, calidad de vida, función renal, clase funcional renal, clase funcional de la NYHA y la FEVI. Además, un ECA que tuvo como intervención hierro carboximaltosa (Vandel et al. 2017) que concluyó con la mejora de la capacidad de ejercicio, y un ECA de fase 2, que tuvo como intervención a polisacárido de hierro oral (Lewis et al., 2017). Todos los estudios mencionados tienen como comparador a la solución de cloruro de sodio como placebo, excepto el ECA de fase 2 que tiene como placebo a una cápsula de azúcar. Para la gradación de la evidencia de la GPC utilizaron el sistema de evaluación Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)⁵ con el objetivo de evaluar el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones (Guyatt et al., 2008). Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010).

La GPC de SIGN, publicada en 2016 por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network de Escocia (Reino Unido), brinda la recomendación de considerar la terapia con hierro intravenoso en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, clase III de la NYHA con una FEVI ≤ 45 %, o Clase II de la NYHA, FEVI ≤ 40 %, que tengan un nivel de hemoglobina de 9,5 a 13,5 y deficiencia de hierro (SIGN, 2016). La GPC menciona de manera general la administración de hierro y no especifica que tipo de hierro en particular. Esta recomendación fue de grado fuerte y nivel de evidencia 1+ y 1++. Dentro del texto que acompaña a la recomendación, tenemos tres RS, una tuvo como intervención a hierro carboximaltosa y hierro sacarato (Avni et al., 2012) y dos a hierro carboximaltosa (Kansagara et al., 2013; Kapoor et al., 2013), así como cuatro ECA que tuvo como intervención a hierro carboximaltosa (Anker et al., 2009; Comin-Colet et al., 2013; Ponikowski et al., 2015; Gutzwiller et al., 2012), todos los estudios mencionados tuvieron como comparador a la solución salina como placebo. La gradación de la evidencia de la GPC se realizó siguiendo los lineamientos de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁶. Este documento cumple con un diseño

⁵El sistema Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (Guyatt et al., 2018), clasifica como: El nivel de evidencia: "alto" (lo que implica que es poco probable que la investigación adicional cambie la confianza de los autores en la estimación del efecto), "moderado" (es probable que la investigación adicional tenga un impacto en la confianza en la estimación del efecto), "bajo" (se esperaría que investigaciones adicionales tuvieran un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y probablemente cambiarían la estimación), o "muy bajo" (cualquier estimación del efecto es muy incierta). La fuerza de una recomendación: "fuerte" cuando los efectos deseables de una intervención claramente superan los efectos indeseables y como "condicional" cuando existe incertidumbre acerca de las ventajas y desventajas.

⁶ El Grado de Recomendación Fuerte: cuando los efectos deseables de una intervención claramente superan los efectos indeseables. Nivel de evidencia: 1++: Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con un riesgo de sesgo muy bajo. 1+: Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo.



metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010).

Dado que no existen ECA que comparen directamente la eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa frente a hierro sacarato, se optó por incluir y evaluar estudios que examinen independientemente ambas tecnologías sanitarias. A continuación, se hará referencia a estudios que utilicen hierro sacarato y hierro carboximaltosa por separado en comparación con placebo. Esto permitirá obtener información sobre el desempeño individual de cada tecnología sanitaria en relación con un grupo control en común utilizado en el estudio pivotal de hierro carboximaltosa (Anker et al., 2009), con el objetivo de entender las posibles diferencias entre ambas tecnologías sanitarias.



Se tiene un ECA que evaluó el hierro sacarato vs. placebo (solución salina de cloruro de sodio). El ECA de Toblli et al. de fase 3 tuvo como objetivo evaluar los niveles de NT-propéptido natriurético cerebral y PCR, junto con los parámetros clínicos funcionales. En un grupo de pacientes anémicos con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) e insuficiencia cardiaca renal (ICR) que recibieron terapia con hierro sacarato intravenoso versus solución salina como placebo (Toblli et al., 2007). Después de seis meses de seguimiento se evaluó la calidad de vida con un score de 41 +/-7 para el grupo al cual se administró hierro sacarato y de 59 +/-8 para el grupo que se le administró placebo, la capacidad de ejercicio (6MW) en el grupo que se administró hierro sacarato presenta valores de 240,1 +/- 51,2 m a diferencia del grupo que se le administró placebo el cual presenta valores de 184,5 +/- 58,5 m y el número de hospitalizaciones para el grupo de hierro sacarato fue de 0/20 pacientes a diferencia del grupo placebo que fue de 5/20 pacientes, encontrando una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.01$ favorable a hierro sacarato intravenoso para las tres evaluaciones.



En cuanto a los ECA que evaluaron el hierro carboximaltosa vs. placebo, se tienen tres ECA de fase 3 y uno de fase 4, el cual se describirá al final. El ECA de Anker et al. tuvo como objetivo determinar si el tratamiento con la administración de hierro intravenoso (carboximaltosa férrica) mejoraría los síntomas en pacientes con insuficiencia cardiaca, fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo y deficiencia de hierro, con o sin anemia (Anker et al., 2009). Durante el periodo de 24 semanas no se encontró diferencias en el riesgo de muerte cardiovascular o primera hospitalización para los pacientes a los cuales se le administraron hierro carboximaltosa en comparación de los que recibieron placebo (HR 0,61; IC 95 %: 0,32 - 1,18; $p = 0,14$), ni en el riesgo de hospitalización por causas (HR 0,53; IC 95 %: 0,25 - 1,09; $p = 0,08$). La clase funcional se vio mejorada en los pacientes que se les administró hierro carboximaltosa en un 47 % con una clase funcional I o II de la NYHA, en comparación con un 30 % en el grupo de placebo, siendo OR: 2,40 (IC 95 %: 1,55 - 3,71; $p < 0,001$), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Los eventos adversos graves y no graves informados por los investigadores fueron similares en ambos grupos, tanto los que fueron administrados con hierro carboximaltosa como los que fueron administrados con placebo, los eventos

adversos reportados tales como desórdenes cardiacos, desordenes gastrointestinales, infecciones o infestaciones, desordenes en el sistema nervioso, desordenes respiratorios, torácicos o vascular, el valor de p varía entre 0,06 a 0,97, siendo los valores estadísticamente no significativo, a excepción de los desórdenes cardiacos que tiene un valor de $p = 0,01$, en todos los casos no se reporta intervalos de confianza. Sólo de cuatro pacientes que fueron tratados con hierro carboximaltosa presentaron decoloración en el lugar de la inyección y en dos pacientes dolor en el lugar de la inyección. El estudio no proporciona la evaluación de la capacidad de ejercicio, la calidad de vida.

El ECA de Van Veldhuisen et al., tuvo como objetivo evaluar el efecto del tratamiento de hierro carboximaltosa intravenoso en comparación con la atención estándar (pudo ser hierro oral a criterio del especialista), con respecto a la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y deficiencia de hierro (Van Veldhuisen et al., 2017). Después de 6; 12 y 24 semanas, los pacientes tratados con hierro carboximaltosa presentan una diferencia estadísticamente significativa para la clase funcional NYHA y los autores indican que los valores de los OR (odds ratio) fueron superiores a 1,0; indicando una mejoría, así también indica un valor p para semana evaluada, siendo $p = 0,0287$ para la semana 6; $p = 0,0396$ para la semana 12 y $p = 0,0440$ para la semana 24. El resultado en la mortalidad no fue estadísticamente significativo con un RR: 1,11 (IC 95 %: 0,006 – 2,003; $p = 0,14$)⁷. Además, la reducción de la capacidad de ejercicio reflejada o referenciada en la medición del VO_2 (consumo máximo de oxígeno) presenta una diferencia de mínimos cuadrados de $0,48 \pm 0,398$ ml/kg/min, $p = 0,23$ y las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC fue estadísticamente no significativa RR: 1,00 (IC 95 %: 0,493 – 2,030; $p = 1,00$)⁷. Además, a los pacientes con tratamiento estándar se les administró hierro oral en un porcentaje de 33,7 % del total de pacientes con tratamiento estándar, siendo esta forma de administración no contemplada en la PICO de la presente ETS. Este ECA por ser un estudio de etiqueta abierta presenta un sesgo de realización tanto de los pacientes como de los investigadores. Además, no presenta datos de la cantidad de pacientes al finalizar los periodos de 6; 12 y 24 meses del desenlace para la clase funcional NHYA, sólo indica el valor p en los periodos mencionados. El estudio fue patrocinado por el Laboratorio Farmacéutico Vifor, fabricante del producto hierro carboximaltosa.

El ECA de Mentz et al. tuvo como objetivo evaluar la reducción de los síntomas y mejora la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y deficiencia de hierro con la administración de hierro carboximaltosa (Mentz et al., 2023). Al mes 12 de evaluación la comparación de la mortalidad fue de 8.6% para hierro carboximaltosa y de 10.3% para el placebo con un RR: 0,83 (IC del 95%: 0,67 –

⁷ IETSI calculó el RR con sus IC 95 % y valor de p, a partir del aplicativo MedCal https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

1,03; $p = 0,10$)⁸. Para el caso de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca para hierro carboximaltosa fue un total de 19.4 % y para el placebo fue de 21.7 % con un RR: 0,90 (IC 95 %: 0,78 – 1,03; $p = 0,12$). Desde los seis meses la media (\pm SD) de la capacidad de ejercicio (6MWT) en la distancia caminada de 6 minutos fue de 8 ± 60 m y el placebo 4 ± 59 m ($p = 0,02$). Con respecto a los eventos adversos serios fueron similares en ambos grupos hierro carboximaltosa 27.0 % (413/1532 x 100) y placebo 26.2 % (401/1533 x 100) con un RR: 1,03 (IC 95 %: 0,92 – 1,16; $p = 0,62$). Una limitante de este estudio fue la no continuidad de las dosis, ya que se produjeron interrupciones en el 18,4 % del total de pacientes lo cual conlleva a un sesgo de desgaste, así como la administración de hierro intravenoso fuera del protocolo a 31 pacientes del grupo de hierro carboximaltosa y 104 pacientes del grupo de placebo.

El ECA de Ponikowski et al. tuvo como objetivo evaluar los beneficios y la seguridad a largo plazo de la terapia con la administración de hierro carboximaltosa intravenoso para los pacientes con insuficiencia cardiaca y deficiencia de hierro (Ponikowski et al., 2015) Luego de 24 semanas se evaluó la capacidad de ejercicio, en el grupo tratado con hierro carboximaltosa se observó un aumento en la distancia de la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) de 18 ± 8 m, no obstante en el grupo de placebo hubo una disminución de la distancia 6MWT de 16 ± 8 m (siendo ambas medias de mínimos cuadrados \pm error estándar), dando como resultado en la semana 24 una diferencia significativa en la distancia 6MWT de 33 ± 11 m (media de mínimos cuadrados \pm error estándar) con un valor $p = 0,002$. En la clase NYHA se evidenció un beneficio significativo en la semana 24 $p = 0,004$ y en las semanas 36 y 52 $p < 0,001$, también se observaron mejoras significativas en las diferencias en los cambios en la distancia 6MWT en las semanas 36 (42 m con IC 95 % de 21 – 62, $p < 0,001$) y en la semana 52 (36 m con IC de 16-57, $p < 0,001$). Además, se obtuvo un resultado favorable en la calidad de vida de acuerdo con la escala del cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ) para el grupo de hierro carboximaltosa en las semanas 12, 36 y 52 siendo el valor de $p < 0,05$. Con respecto a la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (EQ-5D), en la semana 36 se observó una diferencia estadística significativa para hierro carboximaltosa en comparación con el placebo ($p = 0,002$). El total de pacientes hospitalizados al menos una vez fue de 76; 32 pacientes (21%) correspondieron a hierro carboximaltosa y 44 pacientes (29 %) a placebo con un HR = 0,71 con IC 95 % de 0,45 – 1,12; $p = 0,14$. Se observó una reducción significativa en el riesgo de hospitalización debido al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con el tratamiento con hierro carboximaltosa con un HR = 0,39 con IC 95 % de 0,19 – 0,82; $p = 0,009$. La mortalidad por todas las causas fue similar en ambos grupos, para hierro carboximaltosa 12 pacientes (8,9 %) y para el placebo 14 pacientes (9,9 %) con un HR = 0,89 con IC 95 % de 0,41 – 1,93; $p = 0,77$. Con respecto a los eventos adversos reportados, estos fueron similares en ambos grupos, así pues se tuvo que con al menos un evento adverso 121 pacientes (79,6 %) para los pacientes del grupo de hierro carboximaltosa y 115 pacientes (75,7 %)

⁸ IETSI calculó los valores estadísticos de RR, IC 95 % y p , a partir del software estadístico MedCalc https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

para el grupo del placebo, así como otros eventos adversos tales como: trastornos de la piel, del sistema nervioso, desordenes gastrointestinales, trastornos vasculares, cardiacos, del oído y del laberinto, no se informaron reacciones alérgicas graves relacionadas con el tratamiento del estudio. El estudio presenta alto riesgo de sesgo de desgaste, ya que más del 10 % de pacientes no concluyeron con el estudio, por razones de fallecimiento y se perdieron durante el seguimiento.

En resumen, las GPC de AHA, NHFA y SIGN recomiendan de manera general la administración de hierro intravenoso, sin especificar un tipo de hierro en particular, a diferencia de las GPC de KCJ, EHJ y BCJ que mencionan específicamente el uso de hierro carboximaltosa en sus recomendaciones. No obstante, es importante destacar que las recomendaciones de las guías carecen de evidencia proveniente de ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa frente a un comparador activo. Así, los estudios que respaldan estas recomendaciones emplean como intervenciones hierro carboximaltosa, hierro sacarato, hierro derisomaltosa y como comparador a un placebo (solución salina). Este escenario generara incertidumbre sobre cuáles serían los riesgos y beneficios entre las dos formas de hierro intravenoso en el presente dictamen. Frente a placebo, la evidencia sugiere que tanto hierro carboximaltosa como el hierro sacarato tendrían beneficios clínicos. Asimismo, el tratamiento con hierro carboximaltosa frente a placebo mostró mejoría en la clase funcional (NYHA), un desenlace que no fue evaluado en la evidencia de hierro sacarato. Este hallazgo podría ser relevante para la toma de decisiones clínicas, especialmente en pacientes con anemia asociada a condiciones cardíacas. Finalmente, es necesario considerar que el hierro sacarato se encuentra actualmente en uso en la institución como un agente antianémico, por lo tanto, existe experiencia de uso con esta tecnología sanitaria.

De este modo, para tomar una decisión sobre el uso de la tecnología sanitaria solicitada se toma en consideración: i) no existe evidencia comparativa entre hierro carboximaltosa y hierro sacarato que permita determinar si uno es superior al otro en términos de eficacia y seguridad; ii) actualmente, la población de interés cuenta con una alternativa de tratamiento en EsSalud, que es el hierro sacarato, y que forma parte del cuerpo de evidencia de algunas GPC donde recomiendan la administración de hierro parenteral; iii) algunas GPC recomiendan de manera general la administración de hierro parenteral sin indicar preferencia por algún tipo de hierro; y aquellas GPC en la cual recomiendan a hierro carboximaltosa lo hacen considerando evidencia donde el comparador fue placebo; iv) para pacientes con ICC con déficit de hierro tanto el hierro sacarato y el hierro carboximaltosa comparados contra placebo, ambos presentan beneficios clínicos. En ese sentido, existe incertidumbre acerca del perfil de eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa en comparación con el hierro sacarato, por lo que, el balance riesgo beneficio de la comparación de estas dos tecnologías es incierto.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de hierro carboximaltosa para el tratamiento de déficit de hierro en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida (FEVI < 50 %) y NYHA clase funcional II a IV, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- 
- 
- Anker, Stefan D., Josep Comin Colet, Gerasimos Filippatos, Ronnie Willenheimer, Kenneth Dickstein, Helmut Drexler, Thomas F. Lüscher, et al. 2009. «Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency». *New England Journal of Medicine* 361 (25): 2436-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>.
- Atherton, John J., Andrew Sindone, Carmine G. De Pasquale, Andrea Driscoll, Peter S. MacDonald, Ingrid Hopper, Peter M. Kistler, et al. 2018. «National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018». *Heart, Lung and Circulation* 27 (10): 1123-1208. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1042>.
- Cappellini, Maria Domenica, Josep Comin-Colet, Angel de Francisco, Axel Dignass, Wolfram Doehner, Carolyn S. P. Lam, Iain C. Macdougall, et al. 2017. «Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management». *American Journal of Hematology* 92 (10): 1068-78. <https://doi.org/10.1002/ajh.24820>.
- DIGEMID, (2021). Ficha Técnica Fentanilo. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE03133_FT_V01.pdf
- Enjuanes, Cristina, IJsbrand T. Klip, Jordi Bruguera, Merce Cladellas, Piotr Ponikowski, Waldemar Banasiak, Dirk J. van Veldhuisen, Peter van der Meer, Ewa A. Jankowska, y Josep Comín-Colet. 2014. «Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study». *International Journal of Cardiology* 174 (2): 268-75. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.169>.
- Forrellat Barrios, Mariela, Hortensia Gautier du Défaix Gómez, y Norma Fernández Delgado. 2000. «Metabolismo del hierro». *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 16 (3): 149-60.
- Graham, Fraser J., Pierpaolo Pellicori, Ian Ford, Mark C. Petrie, Paul R. Kalra, y John G. F. Cleland. 2021. «Intravenous Iron for Heart Failure with Evidence of Iron Deficiency: A Meta-Analysis of Randomised Trials». *Clinical Research in Cardiology* 110 (8): 1299-1307. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01837-8>.
- Guyatt, Gordon H, Andrew D Oxman, Gunn E Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, y Holger J Schünemann. 2008. «GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations». *BMJ* 336 (7650): 924-26. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

Hardy Helen, y Paul R. Kalra. 2022. «Drug Therapy in Heart Failure – an Update from the 2021 ESC Heart Failure Guideline». Accedido 15 de diciembre de 2023. <https://bjcardio.co.uk/2022/07/drug-therapy-in-heart-failure-an-update-from-the-2021-esc-heart-failure-guideline/>.

Heidenreich, Paul A., Biykem Bozkurt, David Aguilar, Larry A. Allen, Joni J. Byun, Monica M. Colvin, Anita Deswal, et al. 2022. «2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines». *Circulation* 145 (18): e876-94. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001062>.

Hurst, J. W., D. C. Morris, y R. W. Alexander. 1999. «The Use of the New York Heart Association's Classification of Cardiovascular Disease as Part of the Patient's Complete Problem List». *Clinical Cardiology* 22 (6): 385-90. <https://doi.org/10.1002/clc.4960220604>.

Johnson, Larry E. 2023. «Deficiencia de hierro - Trastornos nutricionales». Manual MSD versión para profesionales. julio de 2023. <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-nutricionales/deficiencia-e-intoxicaci%C3%B3n-por-minerales/deficiencia-de-hierro>.

López Gandul, Sergi, y Joan Castell Conesa. 2003. «Estudio comparativo entre los valores de fracción de eyección obtenidos mediante ecocardiografía 2D y gated-SPECT». *Enfermería en cardiología: revista científica e informativa de la Asociación Española de Enfermería en Cardiología*, n.o 30: 23-27.

Madrazo González, Zoilo, Arantxa García Barrasa, Laura Rodríguez Lorenzo, y Antoni Rafecas Renau. 2009. «Hierro intravenoso». *Cirugía Española* 86 (4): 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2009.05.012>.

McDonagh, Theresa A, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, et al. 2023. «2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC». *European Heart Journal* 44 (37): 3627-39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.

Mentz, Robert J., Jyotsna Garg, Frank W. Rockhold, Javed Butler, Carmine G. De Pasquale, Justin A. Ezekowitz, Gregory D. Lewis, et al. 2023. «Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency». *New England Journal of Medicine* 389 (11): 975-86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304968>.

Park, Sang Min, Soo Youn Lee, Mi-Hyang Jung, Jong-Chan Youn, Darae Kim, Jae Yeong Cho, Dong-Hyuk Cho, et al. 2023. «Korean Society of Heart Failure Guidelines for the Management of Heart Failure: Management of the Underlying Etiologies and Comorbidities of Heart Failure». *Korean Circulation Journal* 53 (7): 425-51. <https://doi.org/10.4070/kcj.2023.0114>.

Pérez, Gladys, Daniela Vittori, Nicolás Pregi, Graciela Garbossa, y Alcira Nesse. 2005. «Homeostasis del hierro.: Mecanismos de absorción, captación celular y regulación». *Acta bioquímica clínica latinoamericana* 39 (3): 301-14.

Ponikowski, Piotr, Dirk J. van Veldhuisen, Josep Comin-Colet, Georg Ertl, Michel Komajda, Viacheslav Mareev, Theresa McDonagh, et al. 2015. «Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with



symptomatic heart failure and iron deficiency†». *European Heart Journal* 36 (11): 657-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>.

Robles-Mezcua, Ainhoa, Noemí González-Cruces, Amalio Ruiz-Salas, Luis Morcillo-Hidalgo, Juan Robledo-Carmona, Juan José Gómez-Doblas, Eduardo de Teresa, y José Manuel García-Pinilla. 2016. «Efficacy, Safety and Prognostic Benefit of Intravenous Iron Therapy with Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction». *International Journal of Cardiology* 202 (enero): 118-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.204>.

SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2016. «Management of Chronic Heart Failure. A national clinical guidelines» <https://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>.

Soyano, Andrés, y Miguel Gómez. 1999. «Participación del hierro en la inmunidad y su relación con las infecciones». *Arch. latinoam. nutr*, 40S-46S.

Toblli, Jorge Eduardo, ña Alejandra Lombra, Patricio Duarte, y Gennaro Federico Di. 2007. «Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency». *Journal of the American College of Cardiology* 50 (17): 1657-65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.029>.

Veldhuisen, Dirk J. van, Piotr Ponikowski, Peter van der Meer, Marco Metra, Michael Böhm, Artem Doletsky, Adriaan A. Voors, et al. 2017. «Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency». *Circulation* 136 (15): 1374-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497>.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 13 de noviembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (Heart Failure[Mesh] OR Heart Failure[tiab] OR Heart Decompensat*[tiab] OR Myocardial Failure[tiab] OR Cardiac Failure[tiab] OR Cardiac Decompensat*[tiab]) AND (Ferric Carboxymaltose[Supplementary Concept] OR Ferric Carboxymaltose[tiab] OR Ferric Dextri-Maltose[tiab] OR Iron Carboxymaltose[tiab] OR Iron Dextri-Maltose[tiab])	193

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 13 de noviembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MH Heart Failure	1202
	#2 (Heart NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	36214
	#3 (Heart NEAR/1 Decompensat*):ti,ab,kw	1168
	#4 (Myocardial NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	168
	#5 (Cardiac NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	1187
	#6 (Cardiac NEAR/1 Decompensat*):ti,ab,kw	126
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	37606
	#8 (Ferric NEAR/1 Carboxymaltose):ti,ab,kw	565
	#9 (Ferric NEAR/1 Dextri-Maltose):ti,ab,kw	0
	#10 (Iron NEAR/1 Carboxymaltose):ti,ab,kw	47
	#11 (Iron NEAR/1 Dextri-Maltose):ti,ab,kw	0
	#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11	584
	#13 #7 AND #12	122

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 13 de noviembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 Carboxymaltos\$ OR Dextri-Maltos\$ OR Dextrimaltosa [Words]	10

