

Highlights del Congreso ESC

SIAC
SOCIEDAD INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA



ESC Congress
2023 Amsterdam
Onsite & Online, 25-28 August

Congreso Europeo de Cardiología 2023

Estudio HEART-FID

Carboximaltosa férrica en pacientes con insuficiencia cardíaca y déficit de hierro

El déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) es una condición frecuente, con prevalencias descritas entre el 44-75% según las diferentes series y definiciones empleadas. Su importancia radica en que esta condición se asocia a peor sintomatología, calidad de vida y menor capacidad de ejercicio ¹. En base a esta observación, se desarrollaron los primeros estudios clínicos buscando evaluar el impacto de la suplementación de hierro en este subgrupo de pacientes.

El estudio FAIR-HF² incluyó pacientes con FEVI <40% y déficit de hierro, demostrando que la administración de carboximaltosa mejoraba la capacidad funcional, calidad de vida y el test de marcha de 6 minutos. Posteriormente, los estudios AFFIRM-HF³ y IRONMAN⁴ (pacientes hospitalizados o con hospitalización reciente) por poco no lograron significancia estadística para sus objetivos de reducción de muerte cardiovascular (CV) y hospitalizaciones por IC, sin embargo, en este caso es relevante considerar que estos resultados pudieron haber sido influenciados por la pandemia del COVID 19 y por lo tanto no cuentan con el poder suficiente para establecer recomendaciones.

Es en este escenario que el estudio HEART-FID tiene cabida para intentar responder la interrogante sobre el efecto de carboximaltosa en pacientes del ámbito ambulatorio.

El estudio HEART-FID fue un estudio randomizado y controlado que incluyó 3065 pacientes ambulatorios (281 centros y 14 países) con IC con fracción de eyección <40% y déficit de hierro, definido como niveles de ferritina <100 ng/ml o un nivel de 100 a 300 ng/ml con una saturación de transferrina <20%; con además una hospitalización por IC en los últimos 12 meses o péptidos natriuréticos elevados.

Los pacientes fueron randomizados en una proporción 1:1 a carboximaltosa férrica endovenosa o placebo, asociado a la terapia médica habitual de IC. La administración de carboximaltosa se realizó en base al peso del paciente y se dividió en 2 dosis separadas por 7 días.

El seguimiento de los pacientes fue cada 3 meses, con intervención (carboximaltosa o placebo) cada 6 meses según los niveles de hemoglobina y hierro.

Los objetivos (*outcomes*) del estudio fueron los siguientes:

Outcome primario:

- Compuesto de muerte a 12 meses, hospitalizaciones por IC a 12 meses o cambio en el test de marcha de 6 minutos a 6 meses.

Outcomes secundarios:

- Compuesto de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por IC durante el tiempo de seguimiento.
- Cambio en la distancia en el test de marcha de 6 minutos desde el basal a 12 meses.
- Compuesto de muerte CV o necesidad de intervención por IC en deterioro en el seguimiento.
- Compuesto de muerte CV u hospitalización por IC en el seguimiento.
- Muerte CV en el seguimiento.

En relación a los resultados, el uso de carboximaltosa férrica en pacientes con IC con FEVI <40% mostró una diferencia numérica modesta para el *outcome* primario. A 12 meses, murieron 131 pacientes (8.6%) y 158 pacientes (10.3%) en el grupo intervención versus placebo, respectivamente. En cuanto a hospitalizaciones por IC, hubo 297 en el grupo carboximaltosa versus 332 en el placebo. El cambio promedio en el test de marcha de 6 minutos fue 8+/- 60 metros en el grupo carboximaltosa y 4+/- 59 metros en el grupo placebo.

Sin embargo, pese a estas diferencias, cabe destacar que el valor p para el resultado principal fue de 0.019, lo que no cumple con la significancia pre-especificada por los autores de 0.01. Además, la razón o cociente de ganancias ("*win ratio*") para el resultado compuesto que compara el grupo intervenido con el placebo fue de 1.10 (intervalo de confianza 99% 0.99-1.23; p: 0.019), con la mayoría de las "ganancias" en el test de marcha de 6 minutos. Si bien esto indicaría un 10% más de "ganancias" con carboximaltosa, éste tampoco logra el nivel de significancia pre-especificado.

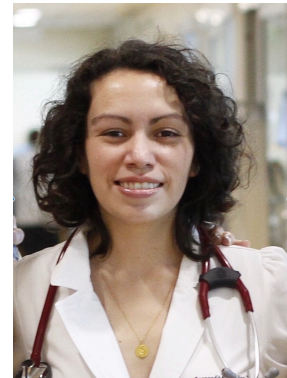
En relación al tiempo a la primera hospitalización por IC o muerte CV durante el seguimiento, hubo menos eventos en el grupo intervenido que en el placebo (16 versus 17.3 eventos por 100 pacientes-año).

Dentro de las fortalezas de este estudio, podríamos mencionar el gran grupo de pacientes involucrados, el cual supera a los estudios realizados previamente, y con ello la gran cantidad de "eventos" documentados. El estudio además confirma la seguridad de uso de carboximaltosa en este subgrupo de pacientes. Por último, cabe destacar que los pacientes incluidos contaban en su mayoría con adecuada terapia médica de base, lo cual nos hablaría de un efecto adicional propio de la intervención.

En cuanto a las debilidades, podemos mencionar que hubo interrupciones frecuentes de terapia (300 en el grupo carboximaltosa y 264 en el grupo placebo), el objetivo primario no es fácil de interpretar dado que la mayoría de las "ganancias" fueron en

relación al test de marcha de 6 minutos. Probablemente sería necesario un mayor tiempo de seguimiento para establecer el real impacto de la intervención propuesta.

En conclusión, si bien el estudio HEART-FID no logra resultados estadísticamente significativos, podemos decir que la administración de carboximaltosa férrica sí demuestra un beneficio clínico modesto en pacientes ambulatorios con IC con FEVI <40% y déficit de hierro. Se necesitará una mayor cantidad de estudios con una amplia cuantía de pacientes para determinar el real beneficio de esta terapia y poder definir con mayor precisión el subgrupo de pacientes que tengan indicación de utilizarlo.



Dra. Bernardita González

Cardióloga

Hospital del Salvador

UCI Cardiovascular Instituto Nacional del Tórax

Profesor adjunto Universidad de Chile, Santiago de Chile

Referencias:

- 1) Graham F, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *European Journal of Heart Failure* (2023) 25, 528–537.
- 2) Anker S, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361:2436-2448.
- 3) Ponikowski P, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904.
- 4) Kalra P, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022 Dec 17;400(10369): 2199-2209.