

Prevalencia de ferropenia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con antecedentes de anemia, insuficiencia cardiaca o enfermedad renal.

Investigadora principal: Florencia Aranguren

Investigadores: Alicia Elbert, Guillermo De Marziani, Jorge Elgart, Ezequiel Forte

GRUPO: FERICODIAB (incluirá al resto de los investigadores pertenecientes a SAC, SAD y SAN, ver luego)

FUNDAMENTOS:

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan una prevalencia elevada de anemia en conjunto con otras comorbilidades y complicaciones cardiovasculares (CV), insuficiencia cardiaca (IC) y/o enfermedad renal (ER) ^[1].

El conjunto de estas enfermedades ^[2] ^[3] origina inflamación crónica de bajo grado que a través de citoquinas ^[4] resulta en un aumento de la hepcidina. La síntesis de hepcidina de acción sistémica generada por los hepatocitos también está regulada por la saturación de transferrina, la reserva de hierro o la actividad de la médula ósea.^[5]

La alteración de la homeostasis de la hepcidina a su vez puede bloquear la absorción intestinal de hierro, aumentar la captación y retención de este en las células reticuloendoteliales resultando en una limitación de la eritropoyesis, acortamiento de la vida media de los eritrocitos, generando anemia acompañada de ferropenia, muchas veces con ferritina elevada, como marcador de inflamación. Este efecto de la hepcidina está relacionado con su acción sobre la ferroportina en la absorción del hierro y el secuestro de este en los macrófagos.^[6]

La inflamación crónica subclínica característica de las enfermedades metabólicas puede conducir a alteraciones en la cinética del hierro y progresar a su máxima expresión que resulta en la anemia de las enfermedades crónicas.^[7]

Estos pacientes también pueden tener alteraciones hematológicas por malnutrición, por la presencia de enfermedades gastrointestinales y/o sangrado que puede verse aumentado frente al uso de la anticoagulación o medicamentos como los inhibidores del sistema renina angiotensina, ^[8] o frente a la progresión de la ER. Además, el uso de metformina aumenta la prevalencia de déficit de vitamina B12, con la posible aparición de anemia megaloblástica.^[9]

Los pacientes con DM2 pueden tener anemia, aunque no tengan ERC, hasta en un 18%, pero el dato más relevante es que pueden presentar ferropenia hasta en un 43,5% de los casos y si se instala la ER la anemia puede presentarse en un 52,4%.^[10] En una gran cohorte de veteranos (n 933 463) de la US Veterans Administration con ERC, se observó anemia entre uno de cada cinco pacientes en el momento del diagnóstico de la ER crónica (ERC) y entre los que tenían parámetros de hierro evaluados, el 50% tenían deficiencia de hierro absoluta o funcional; el déficit absoluto se asoció a mayor riesgo de hospitalización y el funcional se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad y hospitalización CV, respectivamente, lo que jerarquiza su búsqueda para realizar tratamiento frente a su presencia. [11]

Por otro lado, la ferropenia se ha relacionado con un aumento falso del valor de la hemoglobina glicosilada A1C (HbA1c) que puede determinar una mala interpretación tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la DM, lo que confirma la necesidad de determinar su prevalencia.^[12]

La anemia puede estar presente en los pacientes con enfermedad CV, con y sin IC, tanto con fracción de eyección preservada como reducida^{[13], [14]} Es importante jerarquizar la detección de la ferropenia en IC, ya que su presencia es un fuerte predictor independiente de morbimortalidad.

En la actualidad en las normativas de IC aguda y crónica (ESC Guidelines 2021)^[15] sugieren que todos los pacientes con IC sean examinados periódicamente para detectar anemia y deficiencia de hierro como una recomendación clase I con nivel de evidencia C. A su vez, las guías de enfermedad renal^{[16][17]} recomiendan la evaluación del perfil férrico y el dosaje de vitamina B12 en todos los pacientes (hombres con hemoglobina < de 13 g/dl y mujeres < de 12 g/dl).

Hay estudios que muestran que en la práctica clínica no se realiza el diagnóstico adecuado de la deficiencia de hierro ya que se estudia solo a un tercio de los pacientes con IC. Además, en pacientes con déficit de hierro y con fracción de eyección reducida también se pudo observar que el tratamiento fue insuficiente ya que solo un 39,3% recibió hierro intravenoso según lo recomendado. [18]

El Registro Nacional Sueco de IC muestra claramente que la detección de anemia y del depósito de hierro son insuficientes, así como la baja adherencia al tratamiento sugerido por las normas actuales. [19]

Tomando estos dos ejemplos, en los que se corroboró la importancia de la evaluación de estos parámetros, nuestro grupo ha decidido describir la prevalencia de ferropenia en pacientes con DM 2 con antecedente de anemia (hombres < 13 g/dl de hemoglobina y mujeres < 12 g/dl), en DM2 con IC y/o DM2 con ER.

Por otro lado, está claramente establecido a través de diversas guías de la práctica clínica que la anemia y el déficit de hierro modifican la precisión de la hemoglobina glicosilada y por lo tanto dificultan el control metabólico de nuestros pacientes y el alcance de las metas.

Tomando en cuenta que la prevalencia de anemia y de déficit de hierro es elevada y que empeora los resultados metabólicos y cardio renales de los pacientes es el objetivo de este estudio evidenciar cuál es el grado de detección de estas determinaciones entre los pacientes con DM, su relación con la presencia de enfermedad CV y renal en nuestro medio.

Por ello, en esta fase del proyecto nuestro objetivo es evaluar la prevalencia de la ferropenia en sujetos con DM2 y anemia, en DM2 con IC y/o DM2 con ER y de acuerdo con los hallazgos, en una siguiente fase pesquisar ferropenia y su impacto en sujetos con DM2 sin anemia.

OBJETIVO PRIMARIO:

Describir la prevalencia de ferropenia y de déficit de vitamina B12 en pacientes con DM2 y antecedentes de anemia, enfermedad renal y/o IC

La población objetivo serán entonces pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en forma ambulatoria en el consultorio de diabetología, de nefrología o de cardiología, con antecedentes de anemia, de enfermedad renal y/o de IC.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Analizar posibles asociaciones entre la presencia de anemia y ferropenia con la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, la dislipemia, la albuminuria y las comorbilidades y los tratamientos concomitantes de la DM, la ER y la IC.

MÉTODOS Y POBLACIÓN:

Estudio de tipo observacional descriptivo prospectivo corte transversal. Se recopilará en forma prospectiva datos de sujetos con DM2 y anemia, con DM2 con IC y/o DM2 con ERC.

Ha sido aprobado por la Sociedad Argentina de Cardiología.

Los individuos incluidos serán pacientes ambulatorios atendidos en consultorio por los médicos cardiólogos, nefrólogos y diabetólogos de las 3 sociedades invitadas a participar. El Dr. Guillermo De Marziani será el encargado por la Sociedad de Nefrología, el Dr. Ezequiel Forte será el encargado por la Sociedad de Cardiología y la Dra Florencia Aranguren por la Sociedad de Diabetes.

Se invitó a participar a la Sociedad Argentina de Diabetes y la Sociedad Argentina de Nefrología que han aceptado permitir la difusión del estudio para de este modo invitar a participar a los socios de forma individual, cada investigador participará aportando pacientes de su consultorio.

Los médicos investigadores serán invitados a través del Consejo de Cardiometabolismo, el Área de Distritos Regionales de la Sociedad Argentina de Cardiología, el Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes y el Grupo de Metabolismo y Diabetes de la Sociedad Argentina de

Nefrología.

Se incluirá una proporción similar de investigadores de las 3 sociedades. Se conformará un Consorcio llamado GRUPO FERICODIAB para incluir a cada uno de los investigadores en las publicaciones.

El número de sujetos a reclutar deberá ser mayor de 586 casos (533 más 10% por pérdidas probables).

Una vez realizada la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes seleccionados se incluirá al paciente en una ficha médica preestablecida en RedCap. El investigador deberá incluir a los primeros 30 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión / exclusión (I/E) de forma consecutiva, desde el inicio del reclutamiento que será el 1 de octubre del 2023 hasta julio del 2024. A los primeros 30 pacientes atendidos en consultorio por el investigador, que cumplan los criterios I/E se les solicitará el estudio de la anemia (cinética del hierro y vitamina B12) y se recabarán datos de antecedentes y examen físico una vez que concurren a consulta con los resultados solicitados. Los análisis solicitados serán de la práctica habitual, son análisis que comúnmente se piden para pacientes con las patologías mencionadas, las guías relacionadas con estas patologías recomiendan la solicitud de todos los estudios que realizaremos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes mayores de 18 años con DM2 y al menos uno de los siguientes criterios:

- 1- Anemia actual o previa
- 2- Insuficiencia cardiaca
- 3- Enfermedad renal crónica

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Embarazo
2. Enfermedades inmunológicas u oncológicas activas (últimos 24 meses requerimiento de inmunosupresores, corticoides, quimioterapia o radioterapia)
3. Diabetes atribuida a corticoides o a pancreatectomía.
4. Diabetes tipo 1
5. Hipotiroidismo o hipertiroidismo descompensado
6. Hospitalización reciente por cualquier causa (< 6 meses)
7. Historia de sangrado evidente de cualquier órgano en los últimos 2 años.
8. Historia de procedimientos invasivos o cirugías en los últimos 6 meses, incluyendo cateterismos.
9. Historia de enfermedad inflamatoria intestinal

10. Enfermedad celiaca
11. Diagnóstico de anemia falciforme.
12. Diagnóstico de coagulopatía o diátesis hemorrágica primaria o adquirida.
13. Expectativa de vida < 1 año o pacientes terminales.
14. Cualquier otra enfermedad o condición clínica que el investigador considere que podría interferir con los propósitos del estudio.
15. Tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis o trasplante)

Recolección de datos. Los procedimientos del protocolo son los siguientes:

VISITA 1:

- Toma de consentimiento de 30 pacientes consecutivos que cumplan con los criterios de I/E. (Nota: se entrenará a los investigadores en la toma apropiada de consentimiento informado, evaluación de criterios de vulnerabilidad y necesidad de testigo para la firma de CI. El proceso de toma de CI debe quedar asentado en la HC del paciente, así como la inclusión en el estudio).
- El investigador podrá ingresar a Red Cap, donde se asignará, según sus siglas, un número secuencial al sujeto seleccionado (investigador xxxx, paciente xxxx).
- Entrega de la orden de laboratorio, se le entregará al paciente la orden de los análisis necesarios para participar del estudio. NOTA: Los análisis clínicos solicitados son de práctica habitual en sujetos con anemia, o con IC, o con ERC, por lo que se estima que los costos de estas determinaciones sean llevados por la cobertura de salud del paciente. En caso de que el paciente ya se haya realizado estas determinaciones en los últimos 3, 6 o 12 meses (según la variable) se utilizarán los resultados ya realizados.

VISITA 2:

- El investigador recopilará en un formulario de reporte de caso “on line en RedCap” las variables de historia clínica del paciente, examen físico y laboratorio (cuando concurra con los resultados de laboratorio)
- El investigador contará con un entrenamiento acerca del ingreso y uso de la plataforma web RedCap® para captura electrónica de datos, y contará con una clave de acceso única. (será su número de documento)

Listado de variables

Se analizarán los siguientes elementos:

Antecedentes:

- Antigüedad de la DM2
- **Hábitos:** Tabaco, alcohol, característica alimentaria
- **Características de la alimentación:** Vegetariano/vegano: si o no
- **Definición:** Vegetariano o vegano
- Alimentación vegetariana: basada en plantas. Sin comer alimentos cárnicos pero incluyendo huevo (ovo) y/o productos lácteos (lacto) en la alimentación vegetariana
- Vegana: Alimentación basada en plantas desprovista de todos los alimentos cárnicos y de productos de origen animal.

- **Factores de riesgo:** Hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad CV previa, obesidad, EPOC, trastornos gastrointestinales o hepáticos (se detallarán patologías para marcar con una cruz), hipotiroidismo/hipertiroidismo (compensados, recibiendo tratamiento).

- **Registro de complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes:** retinopatía, neuropatía, nefropatía y **macrovasculares:** como enfermedad cerebrovascular, coronaria, carotídea y enfermedad vascular periférica.

- Hospitalizaciones por IC /IC

- Insuficiencia renal

Registro de la medicación antihipertensivos (IECA-ARAI, sacubitril valsartan, otros (antagonistas del calcio, diuréticos), antiplaquetarios, antidiabéticos e hipolipemiantes. Anticoagulantes, inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de Hidrogeniones, Aines.

Examen físico:

- Control de TA con tensiómetro validado (preferiblemente digital).

- Peso (Kg), talla (cm). Se calculará automáticamente el IMC

Exámenes complementarios

En la visita 1 se solicitarán:

- Hemograma completo, HbA1c, creatinina, saturación de transferrina, ferritina, vitamina b12- Vitamina D. Albuminuria/creatininuria en orina espontanea de la mañana o albuminuria de 24 hs (NOTA: Dado que los estudios son de práctica habitual en sujetos con DM2 y anemia, o DM2 y ERC o DM2 e IC, se solicitarán a través del prestador de salud o donde cada paciente realice habitualmente sus controles. En caso de contar con un análisis ya realizado en el último tiempo se utilizarán dichos resultados, el tiempo dependerá de la variable. Son pacientes que habitualmente deben realizar estos controles por sus patologías de base (diabetes, anemia, insuficiencia cardiaca o renal) (ver luego).

DEFINICIONES:

- **Antecedentes de Anemia:** Según autorreporte o estudios previos que lo documenten. Se interrogará al paciente específicamente el antecedente de anemia crónica previa. Este antecedente excluye episodios agudos asociados a sangrados o cirugías.

- **Anemia:** Se definirá anemia como un valor de laboratorio durante los últimos 12 meses de hombres < 13 g/dl de hemoglobina y mujeres < 12 g/dl

- **Diabetes:** según normas ADA 2022, se considera diagnóstico de DM a la presencia de dos glucemias en ayunas mayores o iguales a 126 mg/dl o una glucemia \geq 200 mg/dl al azar o una glucemia \geq 200 mg/dl a los 120 minutos de la prueba de tolerancia oral a la glucemia (con 75 g de glucosa)

Hábitos

- **Tabaquismo:** Se considera fumador a toda persona que hasta el momento de la encuesta fume (al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses) y ex fumador a quien habiendo fumado por más de 10

años haya dejado de hacerlo por al menos 6 meses.

- **Alcohol:** >30 gr/día (>250 cc de vino o >500 cc de cerveza o equivalentes).

- **Característica de la alimentación** (vegetariano, vegano, otros)

- **Antecedentes de factores de riesgo**

- **Peso: Normal:** En base al índice de masa corporal (IMC) **IMC 18.5 a 24.9; Sobrepeso:** IMC 25-29.9.

Obesidad: IMC \geq 30.

- **Dislipidemia:** En pacientes sin tratamiento: colesterol total \geq 200 mg/dl, LDLc \geq 130 mg/dl, HDLc \leq 40 mg/dl en hombres y \leq 50 mg/dl en mujeres y \geq TG 150 mg/dl o bien tratamiento activo.

- **HTA:** PAS \geq 140 y/o una PAD \geq 90 mmHg en dos tomas sucesivas separadas de 15 días y/o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo.

- Toma de presión arterial: El paciente debe permanecer sentado cómodamente por lo menos 5 minutos antes de cada medición, relajado y en un ambiente confortable. La espalda descansando en el respaldo de la silla y los pies apoyados en el piso. El brazo donde se va a medir la presión debe estar libre de ropa, apoyado a la altura del corazón, con la mano en pronación. La cámara de goma del manguito debe cubrir el 80 % del perímetro braquial y debe estar ubicada 2 a 3 cm. por encima del pliegue del codo, centrada con la arteria humeral. Se deberá utilizar tensiómetro preferentemente digital y validado. Una vez registrada la presión arterial se espera 1 minuto y se vuelve a tomar. Se repetirá el procedimiento hasta completar tres tomas. El valor de PA surge de promediar las tres tomas.

- Descanso adecuado: > a 7 horas diarias

- **Enfermedad renal:**

Se solicitarán los datos de creatinina del último año para calcular la tasa de filtrado glomerular estimada por la fórmula CKD EPI, considerando ER a la presencia una TFGe < 60 ml/min/1.73 m² o la presencia de albuminuria \geq 30 mg/g en muestra espontánea o \geq de 30 mg/24 h en orina de 24 h.

- **Insuficiencia cardiaca:** Se considerará la presencia de IC en los pacientes con antecedente de hospitalización por IC, a la fracción de eyección < 40% o al antecedente referido por el cardiólogo del paciente.

- **Antecedentes de enfermedad vascular:**

• Enfermedad coronaria demostrada (IAM, SCA, isquemia o placas coronarias en un estudio por imágenes), vascular periférica (estudio de imágenes, índice tobillo brazo o presencia de claudicación intermitente) o carotídea (presencia de placas ateroscleróticas en estudio por imágenes) o antecedente ACV.

Antecedentes de alteraciones gastrointestinales (Gastritis/ Esofagitis/ reflujo/Diarrea crónica/colitis ulcerosa, etc) (SI/NO/DESCONOCE)

Antecedente de hígado graso, por antecedente reportado por el paciente o por imágenes previas

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

ESTUDIO DE TIPO tipo observacionales descriptivo prospectivo corte transversal

Análisis estadístico: las variables dicotómicas se describirán como números y sus porcentajes, y las variables continuas como media (\pm desviación estándar) o mediana (rango intercuartilo) según su tipo de distribución. Para las comparaciones entre variables categóricas se utilizarán las pruebas de χ^2 y de Fisher, mientras que para las comparaciones entre variables continuas se utilizará la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney. Se utilizará la prueba de Bartlett para determinar la normalidad de la distribución de datos de las variables continuas. Para evaluar asociaciones entre parámetros de hierro y eventos clínicos o fármacos concomitantes, se realizarán modelos de regresión logística uni o multivariados, y se estratificarán por grupos de riesgo específicos (enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica). En ausencia de datos sobre alguna variable, no se realizará ninguna imputación. Se utilizará el programa Epi Info®V7.0 y se considerará significativo un valor de $p < 0,05$. Para los modelos multivariados se incluirán variables con una $p < 0,1$ en el análisis univariado. Se utilizará la corrección de Bonferroni debido a la naturaleza exploratoria del análisis y las comparaciones múltiples.

Para este estudio, se siguen las recomendaciones de Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE).

Se utilizará el SPSS-R

Aspectos éticos

Este estudio se realizará de acuerdo con el protocolo y con:

- Principios éticos de consenso derivados de guías internacionales, incluídas la Declaración de Helsinki y guías éticas ^[20].
- Guías aplicables de buenas prácticas clínicas (BPC) ^[21].
- Leyes y reglamentos locales que resulten aplicables

Los datos personales de los sujetos del estudio serán protegidos por el uso de un código, que es un número específico e irreplicable, luego de la firma del consentimiento e inclusión y la obligación de confidencialidad de los datos será asumida para asegurar los requerimientos de calidad y legales. La Ley 25326 de Protección de Datos Personales ampara esta condición.

El protocolo, las enmiendas, el formato de consentimiento informado y otros documentos pertinentes fueron revisados y aprobados por el Comité de Revisión de la Sociedad Argentina de Cardiología.

El investigador o su representante explicarán al participante o a su representante legalmente autorizado la naturaleza del estudio y responderá todas las preguntas formuladas con respecto al mismo. Se informará acerca de la participación voluntaria y que tienen la libertad de no hacerlo si así

no lo quisieren y que pueden retirar su consentimiento por cualquier motivo y en cualquier momento del estudio, sin verse perjudicados en la atención habitual que reciba.

Los participantes o su representante legalmente autorizado firmarán una declaración de consentimiento que cumpla con requisitos de normas internacionales y locales, guías ICH (Conferencias Internacionales de Armonización).

Una vez confirmada su voluntad de participar y firmado el consentimiento en 2 originales, se entregará uno de ellos al participante y el otro se archivará en su historia clínica.

FICHA MÉDICA:

Se utilizará una planilla en formulario de RedCAP

(<http://redcap.sac.org.ar/redcap/surveys/?s=T4WFNFY49LFXMAR7>.)

1. Datos Filiatorios:

- Número de investigador y siglas
- Fecha en que se incluyó el paciente
- Apellido y nombre del paciente (solo las iniciales), número
- Fecha de nacimiento
- Sexo.

2. Antecedentes:

- Antigüedad de la diabetes en años
- Hábitos:
 - o Tabaco:
 - Actual
 - Ex tabaquista
 - Nunca
 - o Alcohol
 - Si
 - No
 - Nunca
 - o Hábito Vegetariano o vegano
 - Si
 - No
 - Otras

Descanso adecuado: SI/NO

- Factores de riesgo CV :
 - Dislipemia
 - SI
 - NO
 - Hipertensión arterial
 - SI
 - NO

- Antecedentes de enfermedad CV previa
 - SI
 - NO
 - Desconoce

- Antecedentes de eventos CV (SI/NO/IGNORA)
 - Evento coronario, ACV o evento carotideo, Evento periférico

- Insuficiencia cardíaca (SI/NO/DESCONOCE)

- Fracción de eyección (Numérico) (DATO NO OBLIGATORIO)

- Antecedentes de complicaciones relacionadas a la diabetes:
 - Retinopatía
 - SI
 - No
 - Desconoce (sin datos de fondo de ojos en el último año)
 - Neuropatía (SI/NO/desconoce)

- Hipotiroidismo (SI/NO/DESCONOCE)

- Hipertiroidismo (SI/NO/DESCONOCE)

- EPOC (SI/NO/DESCONOCE)

- Enfermedad renal
 - Nefropatía Diabética SI/NO, otras causas

- Antecedentes de alteraciones gastrointestinales
(Gastritis/ Esofagitis/ reflujo/Diarrea crónica/colitis ulcerosa, etc) (SI/NO/DESCONOCE)

- Enfermedad hepática conocida (hígado graso, cirrosis) (SI/NO/IGNORA)

- Laboratorio (DATOS OBLIGATORIOS)

- o Hemoglobina glicosilada A1C (%) (prospectivo o últimos 3 meses)
 - Valor
- o Hemoglobina total (dato prospectivo o últimos 3 meses)
 - Valor
- o Ferritina (dato prospectivo o últimos 6 meses)
 - Valor
- o Saturación de transferrina (dato prospectivo o últimos 6 meses)
 - Valor fecha

- o B12 (dato prospectivo o últimos 12 meses)
 - Valor fecha

- o Vitamina D (dato prospectivo o últimos 12 meses)
 - Valor
- o Creatinina (dato prospectivo o últimos 3 meses)
 - Valor

 - CÁLCULO DEL TFG ESTIMADA (EN RED CAP AUTOMÁTICO EN FUNCIÓN DE CR, EDAD, SEXO, por CKD EPI 2021)
- o Albuminuria(dato prospectivo o últimos 12 meses)
 - Método (colocar cruz)
 - Relación albuminuria/creatinuria
 - o < de 30 mg/g
 - o > 30 < 300 mg/g
 - o > 300 mg/g
 - Orina 24 h
 - o < 30 mg en 24 h
 - o 30 - 300 mg/24 h
 - o ≥ 300 mg/24 h

- Tratamiento actual para su DM2: (marcar con una cruz) (SI/ NO en cada grupo terapéutico)
 - o Metformina

- o Inhibidor DPP4
- o Agonista R GLP1
- o Inhibidor SGLT2
- o Glitazonas
- o Sulfonilureas
- o Insulina basal
- o Insulina bolo
- Otros tratamientos que esté recibiendo activamente (en forma crónica en los últimos 12 meses) (SI/NO)
 - IECA
 - ARA2
 - Sacubitril/valsartan
 - Otros antihipertensivos (antagonistas del calcio,etc)
 - Diuréticos (asa, tiazídicos, mineralocorticoides)
 - Hierro oral en los últimos 3 meses
 - Hierro IM en los últimos 3 meses
 - HIERRO IV en los últimos 3 meses
 - Vitamina B12 en los últimos 3 meses
 - Ácido fólico en los últimos 3 meses
 - Vitamina D en los últimos 3 meses
 - EPO en los últimos 3 meses
 - Antiácidos (famotidina-cimetidina, inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de Hidrogeniones)
 - Estatinas
 - Fibratos
 - Aspirina
 - Clopidogrel/ Prasugrel/ ticagrelor
 - Acenocumarol/ Warfarina
 - Rivaroxaban / dabigatrán/apixaban
 - AINES

Referencias

[1] Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(9):1607-1618.

[2] Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019 Jan 3;133(1):40-50

[3] Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol.* 2017; 92(1):88-93.

[4] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113(9) :1271-1276

[5] Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016; 127(23): 2809-2813.

[6] Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood.* 2018; 131(8):899-910.

[7] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(10):1011-1023.

[8] Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:391–399.

[9] Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006; 113(20):2454-61.

[10] Robles NR, Ramos JL, Chavez E, Gonzalez Candia B, Bayo M A, Cidoncha A, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease patients with diabetes mellitus *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2018;12 : 933–937

[11] Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayr WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jan 1;36(1):129-136.

[12] Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Biomed.* 2017; 88(1):112-118.

[13] Berry C, Poppe KK, Gamble GD, Earle NJ, Ezekowitz JA, Squire IB, McMurray JJV, et al.; MAGGIC Collaborative Group. Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis. *QJM.* 2016; 109 (6):377-382.

[14] Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, Zambon E, 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 (9):1257-1266.

[15] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36):3599-3726.

[16] KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease 2012. *Kidney International* 2, 4: 288-335.

[17] Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International* (2021) -, ---; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.020>

[18] Pezel T, Audureau E, Mansourati J, Baudry G, Ben Driss A, Durup F, Fertin M, et al.. Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency in Heart Failure: OFICSel study by the French Heart Failure Working Group. *ESC Heart Fail.* 2021 Apr;8(2):1509-1521.

[19] Becher PM, Schrage B, Benson L, Fudim M, Corovic Cabrera C, Dahlström U, et al.. Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2021 Nov;23(11):1844-1854

[20] World Medical Association. Ethics Unit. Declaration of Helsinki 2007. www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.html

[21] Guideline for good clinical practice E6(R2) EMA/CHMP/ICH/135/1995