

El déficit de hierro en pacientes con hipertensión arterial pulmonar es altamente prevalente

Iron Deficiency is Highly Prevalent in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

ANDRÉS N. ATAMAÑUK^{1,2}, SERGIO J. BARATTA², DIEGO A. HOFFMANN¹, JUAN P. ORTIZ FRÁGOLA¹, DIEGO F. LITEWKA¹, ELIANA E. CALEGARI¹, JOSÉ C. SANTUCCI², MIGUEL O. PAYASLIAN¹

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la prevalencia del déficit de hierro en hipertensión pulmonar y compararlo con otras poblaciones de pacientes. Establecer su valor pronóstico.

Material y métodos: Estudio prospectivo, observacional. Se midieron parámetros de hierro sérico en pacientes consecutivos con diagnóstico de hipertensión pulmonar. Se compararon con pacientes con insuficiencia cardíaca y con controles sanos. Se buscó correlación entre los valores séricos de hierro y la clase funcional, la distancia recorrida en TC6M y el NT-proBNP.

Resultados: Participaron 107 pacientes: 60 con hipertensión pulmonar; 26 con insuficiencia cardíaca y 21 controles sanos. El déficit de hierro fue del 78,3% en los pacientes con hipertensión pulmonar; del 45,8%, en aquellos que presentaban insuficiencia cardíaca; y del 23,8% ($p < 0,001$) en los controles sanos. La prevalencia de anemia resultó del 25% en los pacientes con hipertensión pulmonar; del 26,9% en los que padecían insuficiencia cardíaca; y del 19% ($p < 0,8$) en los controles sanos. En el subgrupo de pacientes en clase funcional I-II, la prevalencia de DFe fue del 78% en los pacientes con hipertensión pulmonar vs. el 43,5% ($p < 0,005$) en los que tenían insuficiencia cardíaca, y la anemia resultó del 17,1% vs. el 28% ($p < 0,2$). Se halló correlación significativa entre ferremia y saturación de transferrina con distancia caminada en TC6M ($r: 0,35; p < 0,01$ y $r: 0,34; p < 0,01$) y no hubo correlación para ferritina y transferrina. No se encontró significancia estadística entre déficit de hierro y clase funcional o NT-proBNP.

Conclusiones: El déficit de hierro en la hipertensión arterial es altamente prevalente y superior al observado en la insuficiencia cardíaca y en los sujetos control, y no se establece relación con prevalencia de anemia, la cual fue similar en los tres grupos. El hierro sérico tiene una clara relación con la distancia caminada, no así con clase funcional, lo que, tal vez, obedezca al bajo número de pacientes.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Hierro/deficiencia - Anemia Ferropénica

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to assess the prevalence of iron deficiency in pulmonary hypertension, to compare it with other patient populations and to establish its prognostic value.

Methods: This was a prospective, observational study. Serum iron parameters were measured in consecutive patients diagnosed with pulmonary hypertension and compared with heart failure patients and healthy controls. A correlation was sought between serum iron levels and functional class, distance walked in the 6-minute walk test and NT-proBNP.

Results: A total of 107 patients were included in the study: 60 with pulmonary hypertension, 26 with heart failure and 21 healthy controls. Iron deficiency was 78.3% in patients with pulmonary hypertension, 45.8% in those with heart failure and 23.8% in healthy controls ($p < 0.001$). The prevalence of anemia was 25% in pulmonary hypertension, 26.9% in heart failure and 19% in healthy controls ($p < 0.8$). In patients with functional class I-II, iron deficiency was: 78% in pulmonary hypertension vs. 43.5% in heart failure ($p < 0.005$), and anemia was 17.1% vs. 28%, respectively ($p < 0.2$). A significant correlation was found between serum iron and transferrin saturation with the distance walked in the 6-minute walk test ($r: 0.35; p < 0.01$ and $r: 0.34; p < 0.01$, respectively) and no correlation was found for transferrin and ferritin. Also, no significant correlation was found between iron deficiency and functional class or NT-proBNP.

Conclusions: Iron deficiency is highly prevalent in pulmonary hypertension, and superior to that found in heart failure patients and healthy controls. No relationship was established with anemia, which was similar in the three groups. Serum iron is clearly related with the distance walked, but not with functional class, a result which may be attributed to the limited number of patients.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Hierro/deficiencia - Anemia Ferropénica

Abreviaturas

| | | | |
|-----|-----------------------|------|---------------------------------|
| C | Sujetos control | IC | Insuficiencia cardíaca |
| Dfe | Déficit de hierro | STf | Saturación de transferrina |
| Fe | Ferremia | TC6M | Prueba de caminata de 6 minutos |
| Ft | Ferritina | Tf | Transferrina |
| HP | Hipertensión pulmonar | | |

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:186-190. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i3.14845>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2019;87:181-182. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i3.15414>

Recibido: 24/10/2018 - Aceptado: 18/12/2018

Dirección para separatas: Cerviño 3356 - C1425AGP Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Hospital Juan A. Fernández - Servicio de Cardiología - e-mail: nicoatama@hotmail.com

¹ Hospital Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

² Hospital Universitario Austral. Buenos Aires. Argentina

INTRODUCCIÓN

El hierro es un elemento esencial para el cuerpo humano. Juega un papel vital en diversas actividades biológicas relacionadas con el transporte de oxígeno, la respiración de las mitocondrias, el metabolismo intermedio y la regulación de la síntesis del ADN. El déficit de hierro (DFe) es un trastorno sistémico que afecta la homeostasis de múltiples órganos. (1) Incluso sin anemia, el DFe es un sustrato potente para la disnea y la intolerancia al ejercicio. (2, 3) Hasta un tercio de la población mundial padece DFe, y es particularmente común en personas con ciertas enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o enfermedades inflamatorias. (4) En los últimos años, un número creciente de estudios se han centrado en evaluar el estado del hierro en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HP). Ruitter y cols. encontraron que la prevalencia del DFe en paciente con HP idiopática es de 43%. (5) Otros estudios demuestran correlación entre DFe y menor capacidad de ejercicio. (6)

A la fecha, no existen trabajos disponibles que evalúen la prevalencia de DFe en pacientes con HP en Latinoamérica. El objetivo del trabajo fue evaluar la prevalencia de DFe en esta población, compararla con controles sanos y con pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) izquierda y buscar correlación entre el DFe y parámetros clínicos, de laboratorio y la prueba de caminata de 6 minutos (TC6M).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, unicéntrico, realizado en el Hospital Juan A. Fernández, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se incluyeron de manera consecutiva pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de HP (Grupos 1 y 4, diagnosticados según criterios internacionales mediante cateterismo cardíaco derecho) que asistieron a nuestro hospital entre julio de 2015 y de 2017. Se incluyeron, además, pacientes con IC izquierda (en seguimiento por consultorio de IC y con FEVI menor del 35%) y sujetos control (C, sanos sin antecedentes cardiovasculares o enfermedades crónicas). Se obtuvo consentimiento informado registrado en la historia clínica.

Se midieron parámetros de hierro sérico (ferremia [Fe], ferritina [Ft], transferrina [Tf], saturación de transferrina [STf] y hemograma [hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas]). En pacientes con HP, se evaluó la clase funcional (CF), NT-proBNP y se realizó TC6M.

Para el diagnóstico de DFe en los grupos HP e IC, se consideró un valor de Ft menor de 100 ng/mL o entre 100 y 300 ng/mL con STf menor del 20%, tomando con referencia los valores de corte recomendados para pacientes con enfermedades crónicas y para pacientes con IC. (7-10) Para considerar Dfe en los controles sanos, el valor de corte utilizado fue una Ft menor de 30 ng/mL o STf menor del 16%. (7, 8)

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm DS o mediana e intervalo intercuartil según su distribución. Para la comparación de grupos se utilizó Chi cuadrado para variables discretas y ANOVA o Kruskal Wallis para variables

continuas según distribución. Se analizó la correlación mediante coeficiente de Spearman.

Consideraciones éticas

Respecto a las consideraciones éticas, debido a que el estudio no requirió de ningún procedimiento invasivo o algún otro estudio considerado no habitual, no necesito de la aprobación del comité de investigación o ética institucional. Se solicitó consentimiento informado, a cada paciente incluido en el estudio, el cual quedó consignado en la historia clínica de cada paciente.

RESULTADOS

Se incluyeron 107 pacientes (HP n = 60, IC n = 26, C n = 21). Ninguno refirió pérdida sanguínea anormal.

Las características de cada grupo pueden observarse en la Tabla 1. En el grupo IC, hubo mayor edad y proporción de sexo masculino. Los pacientes con HP tuvieron peor CF que los que presentaban IC.

En los pacientes HP, el tiempo desde el inicio de los síntomas en el diagnóstico fue de $34,7 \pm 41$ meses; la TC6M fue de $398,5 \pm 118,8$ m; el NT-proBNP fue de 311 (119-1049) pg/mL; y la distribución de la CF fue: CF I: 44,2%, CF II: 22,9%, CF III: 24,6%, CF IV: 6,5%. Los parámetros hemodinámicos fueron: presión arterial pulmonar media (PAPm) $54 \pm 17,5$ mmHg, resistencia vascular pulmonar (RVP) $797,1 \pm 324,3$ din.cm⁻⁵, índice cardíaco (IC) $2,68 \pm 0,85$ L/min/m². El grupo de IC presentó los siguientes parámetros ecocardiográficos: FEVI $31,6\% \pm 6,3\%$, DDVI $69,4$ mm $\pm 6,1$ mm, PAPS $43,9 \pm 21,5$ mmHg y el 96,2% se encontraba en CF I-II.

Se encontró DFe en el 78,3% de los pacientes del grupo HP, en el 45,8% del grupo IC y en el 23,8% del grupo C (p 0,001 para los 3 grupos). No se halló diferencia significativa en la prevalencia de anemia entre los tres grupos. En el subgrupo de pacientes en CF I-II, la prevalencia de DFe fue del 78% en el grupo HP y del 43,5% en el grupo IC (p: 0,005) y no hubo diferencia significativa en la prevalencia de anemia (el 17,1% en HP y el 28% en IC; p: 0,2) (Figura 1).

No hubo diferencias entre los grupos en hematocrito, hemoglobina, plaquetas o leucocitos.

En el grupo HP, los valores de Fe y STf mostraron correlación significativa con la distancia caminada en el TC6M (r: 0,35; p: 0,01 y r: 0,34; p: 0,01) (Figura 2). No hubo correlación significativa entre Ft o Tf y distancia caminada en TC6M. Como así tampoco se hallaron diferencias significativas en CF bajas o altas, metros recorridos en TC6M y NT-proBNP entre los pacientes con DFe y sin DFe en el grupo HP (Tabla 2).

Cuando se analizó por subgrupos según la etiología de HP, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de DFe (idiopática 76,5%; asociada a enfermedad de tejido conectivo, 66,7%; Eisenmenger, 88,9%; HPTEC, 77,8%; VIH, 83,3%; p = 0,72). La prevalencia de anemia entre estos subgrupos fue: idiopática: 29,4%, enfermedad del tejido conectivo: 33,3%, Eisenmenger:

Tabla 1. Características por grupo

| | HP n = 60 | IC n = 26 | C n = 21 | Valor p |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|---------|
| Parámetros clínicos | | | | |
| Edad (años ± DS) | 42,7 ± 16,5* | 57,4±15,8** | 41,3±17,2 | <0,01 |
| Sexo femenino (%) | 80* | 42,3 ** | 77,7 | <0,05 |
| Clase funcional I/II (%) | 68,3* | 96,2 | NA | <0,01 |
| Parámetros de laboratorio | | | | |
| Hematocrito (% ± DS) | 43 ± 8,4 | 40,5 ± 4,9 | 41,2 ± 3,9 | NS |
| Hemoglobina (g/dL ± DS) | 13,8 ± 2,5 | 13,2 ± 1,7 | 13,4 ± 1,2 | NS |
| Ferremia (mcg/dL ± DS) | 71,5 ± 32,5* | 82,8 ± 26,5** | 101,3 ± 29,3 | <0,01 |
| Ferritina (ng/mL ± DS) | 88,3 ± 115,1 [#] | 166,4 ± 107,7** | 76,8 ± 58,8 | <0,01 |
| Transferrina (mg/mL ± DS) | 292,2 ± 75,4 | 251,2 ± 66,8 | 278,9 ± 67,1 | NS |
| Saturación de transferrina (% ± DS) | 20,5 ± 16,8 | 25,6 ± 8,7 | 26,9 ± 8,7 | NS |
| Leucocitos (nro/uL ± DS) | 7914 ± 5390 | 7959 ± 2372 | 6729 ± 1594 | NS |
| Plaquetas (nro/uL ± DS) | 202245 ± 67354 | 347434 ± 550822 | 241950 ± 56285 | NS |
| Déficit de hierro (%) | 78,3 | 45,8 | 23,8 | 0,001 |
| Anemia (%) | 25 | 26,9 | 19 | 0,8 |

*P < 0,05 HP vs. IC, [#]p < 0,05 HP vs. C, **p < 0,05 IC vs. C

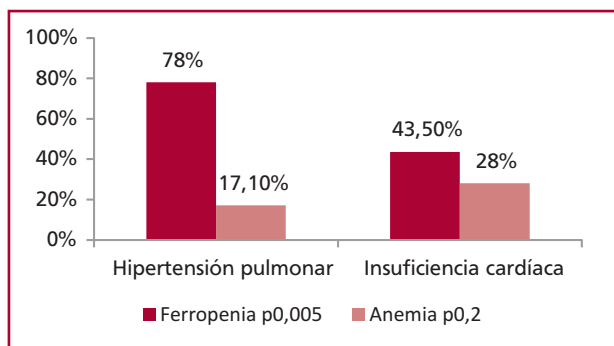


Fig. 1. Anemia y DFe en HP e IC en subgrupo de CF 1-2:

5,6%, HPTEC: 33,3%, VIH: 33,3%. Solo fue significativamente diferente en el grupo Eisenmenger (p: 0,02) (Figura 3).

DISCUSIÓN

El hierro es indispensable para que múltiples sistemas de órganos realicen sus funciones con normalidad. Habitualmente, el estado de hierro del cuerpo humano se equilibra a través de la circulación, el transporte y el almacenamiento de hierro. (11) El desequilibrio entre la oferta y la demanda de hierro corporal y la desregulación de la homeostasis del hierro conducen al DFe, que tiene efectos en el desarrollo, la función inmune y la tolerancia al ejercicio. (12) Múltiples factores pueden contribuir al DFe en HP. La sobrecarga de presión del ventrículo derecho conduce a disfunción cardíaca derecha. Por un lado, el edema gastrointestinal reduce la absorción de hierro en el intestino. Por otro, la pérdida de apetito conduce a una insuficiente ingestión de hierro

con la dieta. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes con HP presentan hipoxemia, que aumenta el consumo de hierro debido a policitemia. (13) Además, muchos pacientes con HP reciben terapia anticoagulante, lo cual puede contribuir al déficit por pérdida. Esto es coherente con la investigación de Looker y cols., (14) quien informó que la prevalencia de DFe era mucho más alta para las mujeres premenopáusicas que para las posmenopáusicas y para la población general. Finalmente, otro de los mecanismos que conducen al DFe involucra a una proteína con un papel fundamental en la homeostasis del Fe: la hepcidina. Los hepatocitos generan hepcidina en condiciones de exceso de hierro y estímulos inflamatorios, mientras que la expresión de hepcidina se inhibe por la hipoxia, la anemia y la actividad eritropoyética. La hepcidina disminuye el nivel de Fe a través de la degradación e internalización de la ferroportina, que es la proteína que se encarga de la absorción del hierro en el intestino y la liberación de los depósitos de hierro de los macrófagos. (15) En la HP, debido a la inflamación crónica, los niveles de hepcidina se encuentran aumentados. (16)

En concordancia con estudios previos, (5, 6) hallamos alta prevalencia de DFe en pacientes con HP y correlación significativa entre el perfil férrico y la distancia caminada en 6 minutos. (6) Cabe destacar que, a nuestro entender, este es el primer trabajo que estudia déficit de hierro en pacientes con HP en Latinoamérica. Comparativamente con estudios realizados en Europa y China (6, 17, 18) donde la prevalencia del DFe fue del 38% al 50%, en nuestro medio hallamos un nivel más elevado, que llega casi al 80% de los pacientes. Tampoco existen estudios previos que comparen el DFe entre pacientes con HP y pacientes con IC, en quienes se sabe que el déficit es prevalente. Llamativamente, hallamos

Tabla 2. Cuadro comparativo entre Déficit Fe vs Sin Déficit, en grupo HP. Se muestran los parámetros de control habitual de consultorio.

| | Déficit de hierro | Sin déficit de hierro | p |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|------|
| CF 1 o 2 (%) | 78 | 22 | |
| CF 3 o 4 (%) | 78,9 | 21,1 | |
| TC6M (metros ± DS) | 385,45 ± 114,18 | 453,30 ± 128,64 | 0,1 |
| NTproBNP (pg/mL ± DS) | 813,54 ± 1142,50 | 1032,81 ± 1288,66 | 0,58 |

CF: Clase Funcional; TC6M: Prueba de caminata de 6 minutos.

Fig. 2. Correlaciones parámetros férricos con TC6M:

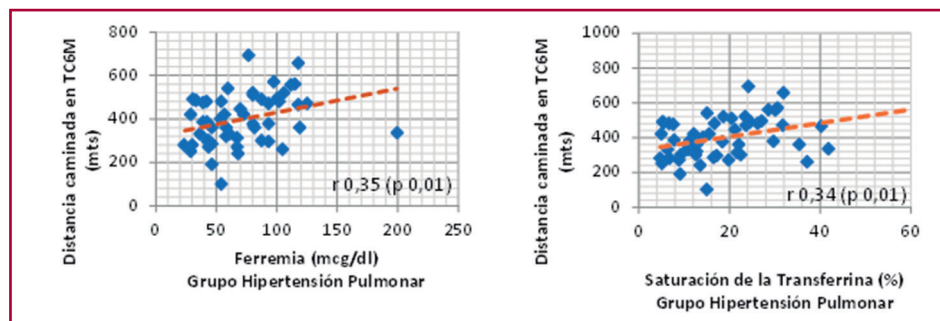
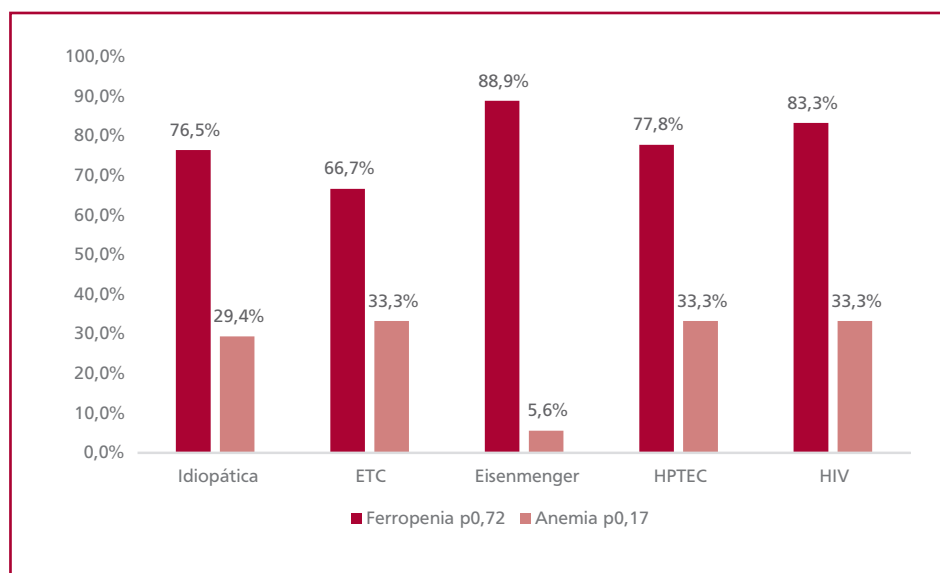


Fig. 3. Anemia y DFe por grupo etiológico de HP:



que el DFe es un 60% más prevalente en pacientes con HP que en pacientes con IC. Este hallazgo debería ser corroborado en estudios de mayores dimensiones para intentar entender a qué responde este fenómeno.

Según la definición de ferropenia utilizada y el valor de corte aceptado, la prevalencia de DFe en pacientes con HP y sin esta puede variar. Sonnweber (19) tomó cuatro definiciones diferentes de DFe para evaluar pacientes con HP: receptor soluble de transferrina mayor de 2,07 mg/L (medición que no es de práctica habitual, pero que no se ve afectado por inflamación); ferritina menor de 30 ug/L y STf menor del 15%; Ft menor de 100 ug/L y STf menor del 20%; o elevación del índice de Ft (STf / log de Ft). En ese trabajo, según la definición se tome, la prevalencia de DFe varió entre el 9,9% y el 38,9% y hubo correlación entre DFe y TC6M, NTproBNP y parámetros

hemodinámicos si se definía DFe por el segundo criterio, pero no si se la definía por el tercer criterio.

En 2014, Viethen y cols. reportaron una mejoría en parámetros de calidad de vida y TC6M con el tratamiento del DFe en HP. (20) En 2015, Ruiter y cols. hallaron una asociación entre el tratamiento con Fe y mejoría en tolerancia al ejercicio en la prueba cardiopulmonar, pero no se halló relación con parámetros de función de VD ni con TC6M. (21) Actualmente, se está realizando el primer ensayo clínico de Fe parenteral controlado contra placebo en pacientes con HP (SIPHON) con el objetivo de evaluar cambios en las RVP, TC6M, cardi resonancia, prueba cardiopulmonar y NTproBNP. (22) Actualmente, las guías europeas 2015 recomiendan como indicación IIB el monitoreo y eventual tratamiento del Dfe. (23)

Limitaciones

Deben mencionarse ciertas limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, los niveles de Ft y STf son modificados por estados proinflamatorios, como sucede generalmente en estos pacientes, por esto se opta por un valor de corte distinto en controles sanos vs. pacientes, tal como se realizó en otros trabajos. (7-10) Una opción para evitar este sesgo es la medición del receptor soluble de Tf, pero no es de fácil disponibilidad, por lo que tampoco sería una opción en la práctica clínica habitual. Otra opción es buscar una correlación entre los valores hallados y valores de proteína C reactiva o interleuquina 6. En segundo lugar, al ser la HP una enfermedad de muy baja prevalencia, el bajo número de pacientes de la muestra puede ser la razón por la que no se encontró correlación del DFe con parámetros como NTproBNP o CF.

El *n* que representa el grupo de IC, si bien es poco numeroso, representa el paciente típico que es tratado en cualquier consultorio de IC.

Por último, sería interesante poder realizar un estudio multicéntrico y más abarcativo que nos permita evidenciar si este déficit es local o se extiende en todo el país.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, el DFe es altamente prevalente en pacientes con HP y se correlaciona con parámetros de mal pronósticos. Pareciera ser que en nuestro ámbito es aún más prevalente de lo que se observa en otros reportes. También se observó que el DFe es más elevado en pacientes con HP al compararlos con una población sin HP y con fallo ventricular izquierdo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling. *Gut* 2012;61:933-52. <http://doi.org/d5ng8x>
2. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:437-43. <http://doi.org/c3gm>
3. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2003;326:1124. <http://doi.org/bdw6g2>
4. Okonko DO, Mandal AK, Missouri CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241-51. <http://doi.org/dcpchh>
5. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386-91. <http://doi.org/drz7k2>
6. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary

arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:300-9. <http://doi.org/tps35n>

7. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015;372:1832-43.
8. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23. <http://doi.org/b772>
9. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48. <http://doi.org/d3bdj>
10. Ponikowski P, van Veldhuisen D, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. 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. <http://doi.org/ff6m6s>
11. Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2013;43:215-24. <http://doi.org/f4nf7k>
12. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990;186:1-85. <http://doi.org/cd2cst>
13. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990;75:102-7.
14. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-6. <http://doi.org/b5p39v>
15. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142:24-38. <http://doi.org/c6ct9w>
16. Viatte L, Vaulont S. Hcpidin, the iron watcher. *Biochimie* 2009;91:1223-8. <http://doi.org/bszm6n>
17. Soon E, Treacy CM, Toshner MR, MacKenzie-Ross R, Manglam V, Busbridge M, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2011;66:326-32. <http://doi.org/d6rs7k>
18. Yu X, Luo Q, Liu Z, Zhao Z, Zhao Q, An C, et al. Prevalence of iron deficiency in different subtypes of pulmonary hypertension. *Heart Lung* 2018;47:308-13. <http://doi.org/gdxbtf>
19. Sonnweber T, Rieger E, Cima K, Weiss G, Löffler-Ragg J. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: A matter of definition! *Eur Respir J* 2016;48: PA1879.
20. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;175:233-9. <http://doi.org/ff6cnts>
21. Ruiter G, Manders E, Happé C, Schaliij I, Groepenhoff H, Howard LS, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015;5:466-72. <http://doi.org/c3gn>
22. Howard LS, Watson GM, Wharton J, Rhodes CJ, Chan K, Khengar R, et al. Supplementation of iron in pulmonary hypertension: rationale and design of a phase II clinical trial in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2013;3:100-7. <http://doi.org/c3gp>
23. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2016;37:67-119. <http://doi.org/bf8n>