

Artículo original

**Frecuencia de ferropenia en pacientes con insuficiencia cardíaca**  
**Frequency of iron deficiency in patients with heart failure**

Lizzie Escurra<sup>1</sup>, Estela Torres de Taboada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay

## RESUMEN

**Introducción:** la deficiencia de hierro es una comorbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca que puede provocar graves consecuencias clínicas y generar mal pronóstico.

**Objetivos:** determinar la frecuencia de anemia ferropénica en pacientes internados con insuficiencia cardíaca y describir sus características demográficas y clínicas de los pacientes.

**Metodología:** observacional descriptivo prospectivo de corte transversal. Se incluyó a pacientes varones y mujeres, mayores de 18 años de edad, portadores de insuficiencia cardíaca, internados en el Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) en años 2017-2018. Se midieron variables clínicas y laboratoriales. Se consideró anemia ferropénica a todo valor de hemoglobina  $\leq 13$  g/dL en hombres y  $\leq 12$  g/dL en mujeres con ferritina  $< 100$   $\mu\text{g/L}$ .

**Resultados:** se incluyeron 152 pacientes con edad media  $68 \pm 14$  años y siendo 57% del sexo masculino. Entre las comorbilidades predominó la hipertensión arterial (95%). Se encontró 72% de sujetos con anemia ferropénica, siendo la frecuencia superior en los grados II y III de la clasificación funcional de la NYHA

**Conclusión:** La frecuencia de anemia ferropénica en pacientes con IC fue 72% y predominó en el sexo masculino y con clase funcional II-III. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial.

**Palabras clave:** insuficiencia cardíaca, anemia ferropénica, ferritinas

## ABSTRACT

**Introduction:** iron deficiency is a comorbidity in patients with heart failure with can cause serious clinical consequences and generate poor prognosis.

**Objectives:** to determine the frequency of iron deficiency anemia in patients hospitalized with heart failure and to describe their demographic and clinical characteristics.

**Methodology:** observational, descriptive, prospective, cross-sectional. Were included male and female patients, older than 18 years of age, with heart failure, admitted to the National Hospital (Itauguá, Paraguay) in the years 2017-2018. Clinical and laboratory variables were measured. Iron-deficiency anemia was considered in patients with hemoglobin value  $\leq 13$  g / dL in men and  $\leq 12$  g / dL in women with ferritin  $<100$   $\mu\text{g} / \text{L}$ .

**Results:** 152 patients were included, with a mean age of  $68 \pm 14$  years being 57% males. Between comorbidities, arterial hypertension was prevalent (95%). 72% of subjects with iron deficiency anemia were found, the frequency being higher in grades II and III of the NYHA functional classification

**Conclusion:** The frequency of iron deficiency anemia in patients with HF was 72% and was prevalent in males with functional class II-III. The most frequent comorbidity was arterial hypertension.

**Key words:** heart failure, iron deficiency anemia, ferritins

### Autor correspondiente:

Dra. Lizzie Ecurra. Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay

Correo electrónico: dopamina92@gmail.com

Artículo recibido: 20 marzo 2019

Artículo aprobado: 20 mayo 2019

## INTRODUCCION

El hierro es un micronutriente esencial para la energía celular y el metabolismo, necesario para el mantenimiento del homeostasis del cuerpo. La deficiencia de hierro (DH) es una importante comorbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC). No solo es un factor importante en la patogénesis de la anemia, sino que también provoca graves consecuencias clínicas y de mal pronóstico en pacientes con IC <sup>(1)</sup>. El hierro es esencial en procesos celulares, como el transporte de oxígeno y su almacenamiento, y en el metabolismo energético (componente de la cadena de transporte de electrones mitocondrial) <sup>(2,3)</sup>.

El corazón tiene las máximas demandas metabólicas del organismo y la producción de energía, determinada en gran manera por la función mitocondrial, debe ajustarse con los requerimientos energéticos <sup>(4)</sup>. A nivel tisular, el contenido de hierro en el miocardio está reducido entre un 20 y un 30% en pacientes con IC severa <sup>(5,6)</sup>. Así pues, pequeños cambios en el metabolismo energético cardíaco pueden tener un efecto significativo sobre la función contráctil del miocardio.

La disponibilidad de hierro está regulada por 2 proteínas reguladoras de hierro: proteínas de unión a elementos sensibles al hierro (IRP1 e IRP2). Cuando hay déficit de hierro, las IRP interaccionan con elementos respondedores al hierro (iron-responsive-elements) aumentando la estabilidad del mRNA del receptor de transferrina e inhibiendo la traslación de ferroportina y las cadenas L y H de ferritina, por lo que favorecen el aumento del hierro intracelular <sup>(7)</sup>.

Los estudios han demostrado que la actividad de las IRP está disminuida en la IC, lo cual se asocia a una disminución de la expresión del receptor de transferrina y la concentración de hierro tisular. Así pues, las evidencias indican que existe una disminución del contenido miocárdico de hierro en la IC, y que el hierro celular juega un papel en los procesos de generación de energía a través de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que su disminución en pacientes con IC se asocia con un peor pronóstico <sup>(8,9)</sup>.

Por tanto, son necesarios el diagnóstico rutinario y el tratamiento de la DH en pacientes con IC sintomática, independientemente del estado de la anemia, convirtiéndose en un importante objetivo terapéutico, sin dejar de tener en cuenta que el exceso de hierro puede ser perjudicial en la enfermedad cardiovascular <sup>(10,11)</sup>.

A pesar de la inclusión de nuevas estrategias terapéuticas y los avances en el tratamiento de la IC, la limitación funcional y los síntomas limitantes son frecuentes en los pacientes que reciben un tratamiento óptimo. La fatiga y la disnea son los principales síntomas que indican el deterioro de la capacidad de ejercicio <sup>(8,12)</sup>. Estos factores fomentan la incapacidad de llevar a cabo las actividades diarias e influyen en el estado de salud percibido por los propios pacientes <sup>(13)</sup>. En consecuencia, el empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud y la aparición de síntomas que conducen a una clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) avanzada han pasado a ser importantes resultados centrados en el paciente que es preciso abordar<sup>(14-16)</sup>.

Los objetivos de esta investigación fueron determinar la frecuencia de anemia ferropénica en pacientes internados con IC, describir sus características demográficas, comorbilidades y grado funcional de la IC.

## METODOLOGÍA

**Diseño:** observacional descriptivo prospectivo de corte transversal.

**Descripción del lugar de investigación:** el Hospital Nacional es el centro de mayor complejidad dentro de la red del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay. Se dedica a la atención de patologías complejas derivadas de todo el país, además de dedicarse a la docencia de postgrado y a la investigación. Se encuentra ubicado en la ciudad de Itauguá, en un área estratégica de acceso de las rutas 1 y 2.

**Población y período de estudio:** pacientes varones y mujeres, mayores de 18 años de edad, portadores de IC, internados en los Departamentos de Medicina Interna y Cardiología del Hospital Nacional de Itauguá, en el periodo comprendido entre noviembre del 2017 a setiembre del 2018.

**Criterios de inclusión:**

-Pacientes internados con IC sistólica o diastólica.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes con infecciones asociadas.
- Pacientes con hepatopatía crónica.
- Pacientes internados en Terapia Intensiva.
- Pacientes con enfermedad autoinmune.

**Muestreo:** no probabilístico por conveniencia de todos los pacientes con IC en el periodo de estudio.

**Variables:** demográficas, comorbilidades, grado funcional de IC según NYHA, hemoglobina, hematocrito, ferritina.

Se consideró anemia ferropénica toda hemoglobina  $\leq 13$  g/dL en hombres y  $\leq 12$  g/dL en mujeres con ferritina  $< 100$   $\mu\text{g/L}$  <sup>(31)</sup>.

**Reclutamiento:** se solicitó permiso al Director del Hospital para la realización del estudio. Se acudió a las salas de internación de los diferentes departamentos médicos para la detección de pacientes que reunían los criterios de inclusión. Los datos clínicos y laboratoriales asentados en los expedientes médicos fueron utilizados para esta investigación al alta de los mismos.

**Gestión de datos:** los datos fueron registrados en fichas técnicas, transcritas luego a formato electrónico de planilla Excel y sometidos a análisis con el programa informático *EpiInfo 7*. Se aplicó estadística descriptiva de todas las variables. Las variables continuas fueron expresadas en medias y desvío estándar y las nominales en frecuencias y porcentajes.

**Cálculo del tamaño de muestra:** se utilizó el programa estadístico *EpiInfo 7*. Se esperó una frecuencia de ferropenia del 50%<sup>(17)</sup>. Para un universo de 250 pacientes registrados en el Hospital Nacional en el lapso de estudio, precisión 5%, IC 95%, el tamaño mínimo calculado fue de 152 pacientes.

**Cuestiones Éticas:** se respetaron los principios de la Bioética. Se mantuvo la confidencialidad de los datos personales.

No existe conflicto de interés comercial. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de Itapúa.

## RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 152 pacientes, cuyo rango de edades comprendió de 22-98 años, siendo la media de  $68 \pm 14$  años. Hubo predominio del sexo masculino: 57%.

En cuanto a las comorbilidades, predominó la hipertensión arterial (95%) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Comorbilidades en pacientes con insuficiencia cardíaca (n 152)

Comorbilidades	Frecuencia	%
Hipertensión arterial	145	95
Diabetes mellitus	40	26
Tabaquismo	26	17
Obesidad	10	7
Dislipidemia	5	3

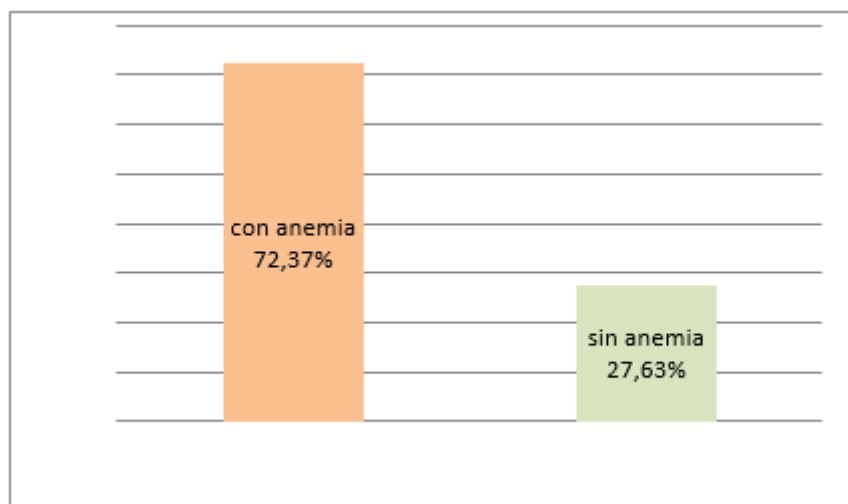
Un considerable número de pacientes presentaron comorbilidades simultáneas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Frecuencia de comorbilidades simultáneas en pacientes con insuficiencia cardíaca

Comorbilidades	Frecuencia	%
Hipertensión-diabetes mellitus	35	23
Hipertensión-tabaquismo	26	17
Hipertensión-obesidad	9	6
Hipertensión-dislipidemia	5	3

La ferritina fue evaluada en la totalidad de la muestra, de los que 41 casos (27%) presentaban un nivel  $<100 \mu\text{g/L}$ . En cuanto a la hemoglobina, el valor medio fue  $11,8 \pm 1,7 \text{ g/dL}$  (rango 6,6-16,5 g/dL). El valor medio del hematocrito fue  $35 \pm 5,2\%$  (rango 21-47%). Se encontró 72% de sujetos con

anemia ferropénica, sobre todo en la población masculina: 55% vs 45% (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Frecuencia de anemia en pacientes internados con insuficiencia cardíaca (n 152)

Relacionando el grado funcional de IC, se encontró que la deficiencia de hierro tuvo una frecuencia superior en los grados II y III de la clasificación funcional de la NYHA (Tabla 3).

**Tabla 3.** Relación entre grado funcional de insuficiencia cardíaca y anemia ferropénica (n 110)

Grado funcional	Frecuencia	Porcentaje
I	3	2,7
II	53	48
III	47	43
IV	7	6,3

## DISCUSION

En nuestro estudio la edad media de los pacientes fue de 68 años lo cual coincide con estudios internacionales, donde describen que la mayor prevalencia se agrupa en la población adulta de 65 años o más. En sentido

general, hay predominio del sexo masculino, lo que se ve reflejado el mismo resultado en nuestra casuística.

Es de conocimiento que la IC se ve frecuentemente acompañada de múltiples comorbilidades, que condicionan más ingresos hospitalarios, peor calidad de vida y contribuyen a aumentar la morbilidad y mortalidad de las personas que la padecen, por lo que es importante identificarlos y tratarlos para evitar la progresión de este síndrome. En este estudio, la hipertensión arterial y diabetes mellitus, constituyeron las patologías crónicas altamente prevalentes. Esto coincide con otros autores que los reportan como importantes factores de riesgo <sup>(18)</sup>.

La anemia es frecuente en los pacientes con IC determinando mala tolerancia al ejercicio, mayor sintomatología y peor pronóstico, pudiendo actuar como causa de descompensación y hospitalización <sup>(19)</sup>. Su incidencia es variable (15-61%) teniendo una relación directa con la clase funcional <sup>(20)</sup>. En una revisión sistemática y metaanálisis, Groenveld et al.<sup>(21)</sup> señalan una prevalencia del 37%. Prevalencias extremas como las señaladas por Silverberg et al. (79%) son debidas, sin duda, a diferencias metodológicas en el diseño de los estudios <sup>(22)</sup>.

En lo que se refiere a la frecuencia de la deficiencia de hierro en IC, diferencias metodológicas en los diseños de los estudios proporcionan cifras dispares, que van desde un 13,7% señalada por Hug et al.<sup>(23)</sup>, hasta un 63% en el estudio de Comín-Colet et al.<sup>(24)</sup>. En nuestro trabajo la evaluación de los parámetros férricos se realizó en la totalidad de la muestra y se reflejó que el 72% poseen anemia con déficit de hierro, cifra superior a la media reflejada en los estudios, cuya explicación se debe probablemente, de un lado, al escaso porcentaje de muestra analizada y, de otro, a su elevada edad.

Los pacientes con IC, aunque reciban un tratamiento óptimo, tienen limitaciones funcionales, especialmente como consecuencia de la intolerancia al ejercicio. Los síntomas cardinales de la IC son la disnea y la fatiga, pero es poco lo que se sabe acerca del mecanismo exacto que da lugar a su presencia. A este respecto, se observó que la fatiga era el síntoma inducido por el ejercicio más común en estos pacientes, y que lo referían con más frecuencia los que presentaban un estado anormal del hierro <sup>(25)</sup>. En este caso, nuestros



resultados indican que la deficiencia de hierro se asoció en 48% a una clase funcional de la NYHA leve a moderada (II y III). Sin embargo, en otras revisiones concluyen que la frecuencia del déficit de hierro es mayor en las etapas más avanzadas de la IC, pero aún en los pacientes de bajo riesgo tales como CF I-II la frecuencia se mantiene por encima del 30% <sup>(20)</sup>.

La deficiencia de hierro, con o sin anemia concomitante, se halla asociada de forma importante a la clase funcional NYHA y a la capacidad de realización de ejercicio. Teniendo en cuenta los datos de estudios prospectivos que demuestran mejoría clínica con la administración de hierro en pacientes con deficiencia de hierro, una precoz detección debiera considerarse, con mayor relevancia, como objetivo terapéutico en el tratamiento de la IC. Nuestros resultados tan solo pretenden poner de manifiesto este aspecto en la práctica médica habitual, con escasas determinaciones analíticas de los niveles de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca <sup>(26-30)</sup>.

Algunos aspectos débiles de nuestro estudio son su carácter observacional, el que la IC fue diagnosticada por médicos encargados sin criterios uniformes, que no se analiza la causa del ingreso y que no incorporamos tratamientos ni análisis de causas de las deficiencias de hierro <sup>(31)</sup>. Sin embargo, debemos señalar que los datos que presentamos se refieren a un solo centro, lo que no implica que en otros centros se actúe de forma diferente. Como fortalezas del estudio, hemos de señalar la unidad de los datos al provenir de un mismo centro, con la consiguiente uniformidad de técnicas analíticas. Se podría considerar que los resultados puestos de manifiesto pueden suponer un espacio claro de mejora para el tratamiento de la IC.

## CONCLUSION

La frecuencia de anemia ferropénica en pacientes con IC fue 72% y predominó en el sexo masculino y con clase funcional II-III. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial.

## REFERENCIAS

1. Perel C, Bevacqua RJ. Deficiencia de hierro e insuficiencia cardiaca. *Insuf Card* 2016;11(2):78-97.
2. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117(3):285-97
3. Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001; 131(2S-2):676S-688S.
4. Neubauer S. The failing heart: an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140-51.
5. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):474-80.
6. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzóska K, Piotrowski W, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2012;159(1):47-52.
7. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.
9. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
10. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010;362(3):228-38.
11. Chen J, Normand SLT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669-78.

12. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart*. 1998;80(5):437-41.
13. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure: Traits among urban blocks. *Arch Intern Med*. 1988;148(9):2013-6.
14. Antohi EL, Ambrosy AP, Collins SP, Ahmed A, Iliescu VA, Cotter G, et al. Therapeutic Advances in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Ther*. 2019;26(2):e222-e233.
15. Howlett JG. Acutely decompensated congestive heart failure: new therapies for an old problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3(5):925-36.
16. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
17. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575-582.e3.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
19. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000;2(3):273-80.
20. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):97-112.
21. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Heart J*. 2013;165(2):143-53.e5.

22. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1737-44.
23. Hug BL, Tichelli A, Benkert P, Stirnimann G, Schifferli JA. Diagnosis and treatment of iron deficiency in medical inpatients at a Swiss tertiary university referral hospital: a retrospective observational cohort study of clinical practice. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13847.
24. Arocha Rodulfo JI, Amair MP, Octavio JA, Navas Blanco TM. Deficiencia de hierro y/o anemia en la insuficiencia cardíaca, ¿tratar o no tratar? *Med Interna (Caracas).* 2015;31(3):119-128.
25. Comín-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail.* 2009;15(9):727-35.
26. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.e3.
27. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):223-5.
28. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, et al. Estado del hierro en la insuficiencia cardiaca crónica: impacto en síntomas, clase funcional y capacidad de ejercicio submáxima. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(3):247-55
29. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23.
30. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(11):827-34.

31. Grau-Amorós J, Formiga F, Jordana-Comajuncosa R, Urrutia A, Arias Jiménez JL, Salvador Mínguez JP. Etiología y tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardíaca. Estudio GESAIC. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(12):447-53.