

## Editorial

# Hierro y ejercicio en la insuficiencia cardiaca: ¿cómo evaluar los cambios relevantes?



## Iron and Exercise in Heart Failure: How to Assess Relevant Changes?

Nicole Ebner y Stephan von Haehling\*

Department of Innovative Clinical Trials, Department of Cardiology and Pneumology, University Medicine, Göttingen, Alemania

Historia del artículo:

On-line el 29 de enero de 2016

Tanto el cuadro clínico como el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) congestiva se caracterizan por un deterioro de la tolerancia al ejercicio y disnea; las repercusiones que tiene la disfunción de la musculatura respiratoria<sup>1</sup> en estos síntomas empezaron a evaluarse ya a comienzos del siglo xx<sup>2</sup>. En estudios recientes se ha puesto de manifiesto que la ferropenia es muy frecuente en los pacientes con IC<sup>3</sup>, y que su prevalencia aumenta a medida que lo hace la clase de la *New York Heart Association* o la anemia asociada. En total, parece que al menos una tercera parte de los pacientes con IC están afectados por esta situación, aunque algunos autores estiman que hasta la mitad de los pacientes presentan ferropenia.

Los pacientes con IC crónica desarrollan ferropenia por una alteración de la absorción del hierro o por una disminución de la disponibilidad de hierro en el sistema reticuloendotelial. En los pacientes con IC, la ferropenia parece tener una prevalencia más alta que la anemia, y ambos trastornos producen una reducción de la capacidad de ejercicio. La presencia de ferropenia puede tener consecuencias clínicas de diversos tipos, no solo las directamente relacionadas con un deterioro de la eritropoyesis, sino también un deterioro notable del metabolismo oxidativo, el metabolismo energético celular y los mecanismos de la inmunidad celular<sup>4</sup>. La ferropenia, con o sin anemia asociada, se acompaña de una reducción de la capacidad de ejercicio aerobio<sup>5</sup> y síntomas subjetivos de mal estado físico. Su corrección mejora las capacidades cognitivas, los síntomas y la capacidad de ejercicio<sup>4</sup>. Es interesante señalar que se ha demostrado que los suplementos de hierro por vía intravenosa, con el empleo de carboximaltosa férrica, mejoran la capacidad de ejercicio en pacientes con o sin anemia adicional, así como el bienestar general<sup>6</sup>. En general, el objetivo del tratamiento consiste en aportar la cantidad de hierro suficiente para alcanzar una normalización de las concentraciones de hemoglobina y restablecer las reservas de hierro, mejorando con ello la calidad de vida. Existen dos posibles enfoques: en primer lugar, las estrategias de prevención orientadas a poblaciones de riesgo, y en segundo lugar los enfoques basados en el uso activo

de suplementos de hierro en pacientes con ferropenia confirmada o que han desarrollado ya una anemia ferropénica<sup>7</sup>. Desde un punto de vista clínico, sería útil detectar los cambios iniciales de los índices eritrocitarios que reflejan una eritropoyesis realizada con limitación de la disponibilidad de hierro. Una posible estrategia sería identificar las células de nueva formación que muestran una ferropenia cuando son liberadas por la médula ósea como reticulocitos<sup>8</sup>. También sería útil analizar la compleja relación existente entre la ferropenia y la respuesta al ejercicio en los pacientes con IC crónica.

El estudio publicado por Enjuanes et al<sup>9</sup> en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA constituye, por tanto, una aportación muy bien recibida en relación con la ferropenia en el campo de la IC. Los autores presentan los datos de pacientes con IC crónica y analizan la asociación entre la capacidad de ejercicio y el estado del hierro en esos pacientes. La capacidad de ejercicio se determinó con la prueba de la marcha de 6 minutos. Los autores defienden que esta prueba debe usarse como un método alternativo de valoración del estado funcional más objetivo que la prueba cardiorrespiratoria de ejercicio con intercambio de gases. Aunque estamos de acuerdo en que la prueba de la marcha de 6 minutos es de utilidad para la valoración de la capacidad de ejercicio, continuamos creyendo que la determinación del consumo máximo de oxígeno con la VO<sub>2</sub> máxima mediante espiroergometría es la técnica más precisa para medir la capacidad de ejercicio, puesto que es menos propensa a verse afectada por la influencia del observador<sup>10</sup>. Naturalmente, esto solo es cierto cuando se alcanza el valor del cociente de intercambio respiratorio pretendido. La mayoría de los autores han utilizado un valor de corte para dicho parámetro de  $\geq 1,10$ , a pesar de que otros han planteado que un umbral de  $> 1,05$  también puede ser válido, o que incluso un valor de corte de  $> 1,00$  o  $> 0,95$  puede ser aceptable si representa un cambio de al menos 0,15 respecto a la situación basal<sup>11</sup>.

Para interpretar adecuadamente el estudio de Enjuanes et al<sup>9</sup> debe señalarse que la definición utilizada para identificar la ferropenia no se ha empleado en estudios a gran escala y podría sobrevalorar su prevalencia real. En la mayoría de los estudios amplios realizados en IC se han utilizado dos definiciones paralelas para identificar la ferropenia: o bien una ferritina sérica  $< 100$  ng/ml o bien una ferritina sérica  $< 300$  ng/ml junto con una saturación de transferrina  $< 20\%$ <sup>5,12</sup>. La sobrestimación podría producirse porque su definición incluye valores de ferritina sérica de hasta 800 ng/ml. Es

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.08.017>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:247-55.

\* Autor para correspondencia: Innovative Clinical Trials, Department of Cardiology and Pneumology, University of Göttingen Medical Center, Robert-Koch-Strasse 40, 37035 Götting, Alemania.

Correo electrónico: [stephan.von.haehling@web.de](mailto:stephan.von.haehling@web.de) (S. von Haehling).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.021>

0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

importante señalar que ni el hierro sérico ni la transferrina sérica por sí solos deben usarse como marcadores del estado del hierro. En su lugar, se recomienda el empleo de la saturación de transferrina, es decir, el porcentaje de transferrina que está ligada al hierro. Enjuanes et al determinaron, además, diferentes parámetros del estado del hierro. Uno de ellos fue la amplitud de distribución eritrocitaria, en la cual los valores  $> 15\%$  son indicativos de una anisocitosis ferropénica; los otros eran el receptor de transferrina soluble en suero (sTfR) y el índice de ferritina. Se ha propuesto el uso del índice de ferritina como instrumento útil para el diagnóstico de los estados de ferropenia, de tal manera que un valor  $> 2$  indica una depleción de hierro. El índice de ferritina se calcula dividiendo el sTfR por el  $\log_{10}$  de la ferritina y está aumentado siempre que aumenta el sTfR o se reduce la ferritina.

Enjuanes et al incluyeron en su estudio 538 pacientes. Los sorprendentes resultados de este estudio documentaron que los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada mostraban una capacidad de ejercicio medida con la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos significativamente inferior que los pacientes con una FEVI reducida. La distancia media recorrida por los pacientes con una FEVI conservada fue de  $288 \pm 103$  m, en comparación con la de los pacientes con una fracción ventricular izquierda reducida ( $319 \pm 112$  m,  $p = 0,001$ ). Los pacientes con una FEVI reducida tendieron a mostrar una capacidad de ejercicio inferior a la de los pacientes con una FEVI conservada.

El estudio, elegantemente presentado, muestra que diferentes marcadores de la ferropenia (sTfR e índice de ferritina) pueden ser útiles para identificar pacientes con deterioro de la capacidad de ejercicio. Es más, los autores cuestionan el valor diagnóstico de las pruebas de laboratorio que antes se utilizaban con frecuencia, como el hierro sérico, la capacidad total de transporte de hierro, el volumen corpuscular medio, la saturación de transferrina y la ferritina<sup>8</sup>. En nuestra opinión, la saturación de transferrina es el instrumento más útil en la práctica clínica diaria, ya que no es tan propenso como la ferritina sérica a las reacciones de fase aguda y porque su determinación es mucho más barata que la del sTfR. De hecho, consideramos que recomendar la determinación del sTfR en la práctica clínica diaria puede dificultar su determinación sistemática debido a su precio comparativamente elevado. Por otra parte, se ha descrito que el aumento del sTfR es un indicador válido de la ferropenia<sup>8,13</sup>, ya que es liberado por los precursores eritropoyéticos en proporción a su expansión y no aumenta con la inflamación. Basta con recordar su papel como indicador de la ferropenia personal de las células. El sTfR procede de la proteólisis del receptor de transferrina de la membrana y se encuentra en la superficie de los eritroblastos de la médula ósea, que internalizan el complejo de hierro-transferrina para proporcionar hierro a la célula<sup>14</sup>. El sTfR refleja el nivel del receptor en la superficie del eritroblasto, y está aumentado cuando no se aporta a las células de la médula ósea la cantidad de hierro suficiente para una eritropoyesis normal<sup>14</sup>. Este proceso muestra la ferropenia tisular y es inverso a la cantidad de hierro disponible para la eritropoyesis<sup>7</sup>. Sin embargo, los métodos de análisis utilizados en estudios previos<sup>15,16</sup> han puesto de manifiesto una especificidad del 84% y un valor predictivo positivo de solo el 58% en los pacientes con déficit de hierro para la eritropoyesis, condición que es habitual y en la que puede ser difícil determinar el estado del

hierro<sup>8</sup>. La interpretación del aumento del sTfR puede resultar difícil, incluso en ausencia de causas conocidas del incremento de la eritropoyesis aparte de la ferropenia. De igual modo, la combinación de la ferritina y el sTfR en un solo parámetro (sTfR/log ferritina) no cumple plenamente las expectativas en términos de sensibilidad y especificidad diagnósticas, y además debe corregirse respecto a los cambios de los reactivos de fase aguda en el contexto de la inflamación. No obstante, el estudio de Enjuanes et al muestra que el sTfR y el índice de ferritina reflejan la intolerancia al ejercicio en los pacientes con IC crónica y podrían ser útiles para la toma de decisiones.

## CONFLICTO DE INTERESES

S. von Haehling ha sido consultor remunerado de Respicardia y Vifor Pharma, y ha recibido pagos por conferencias de Amgen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Scott IC, Tomlinson W, Walding A, Isherwood B, Dougall IG. Large-scale isolation of human skeletal muscle satellite cells from post-mortem tissue and development of quantitative assays to evaluate modulators of myogenesis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4:157–69.
2. Hadedank D, Meyer FJ, Hetzer R, Anker SD, Ewert R. Relation of respiratory muscle strength, cachexia and survival in severe chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4:277–85.
3. 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;34:827–34.
4. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872–80.
5. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:659–69.
6. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al; CONFIRM-HF Investigators. 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.
7. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00865-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00865-0) [Epub ahead of print].
8. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116:4754–61.
9. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, Moliner-Borja P, Verdú JM, Farré N, Comin-Colet J. Estado del hierro en la insuficiencia cardiaca crónica: impacto en síntomas, clase funcional y capacidad de ejercicio submáxima. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:247–55.
10. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait C. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics*. 1963;32 Suppl:742–56.
11. Chase PJ, Kenjale A, Cahalin LP, Arena R, Davis PG, Myers J, et al. Effects of respiratory exchange ratio on the prognostic value of peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in patients with systolic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:427–32.
12. Ebner N, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure: a practical guide. *Nutrients*. 2013;5:3730–9.
13. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med*. 1992;119:385–90.
14. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2008;13:393–404.
15. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem*. 1998;44:45–51.
16. Chua E, Clague JE, Sharma AK, Horan MA, Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease in the elderly. *QJM*. 1999;92:587–94.