

Artículo de Revisión

Déficit de hierro: una comorbilidad emergente en hipertensión arterial pulmonar

Iron deficiency: an emerging comorbidity in pulmonary hypertension.

Luis Guillermo Muñoz^{1,2}; María Lorena Coronel^{1,3}; Eduardo Perna^{1,3}; Luis Lema^{1,4}; Valentina Botelli^{1,2}; Cristian Nuñez¹.

1 Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Federación Argentina de Cardiología. 2 Servicio de Cardiología y Unidad de Hipertensión Pulmonar, Hospital San Bernardo (Salta – Argentina). 3 Instituto de Cardiología de Corrientes Juana F Cabral (Corrientes – Argentina). 4 Instituto Modelo de Cardiología (Córdoba – Argentina).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 6 de Octubre de 2023

Aceptado después de revisión
el 20 de Febrero de 2024

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses.

Palabras clave:

Déficit de hierro – Hefcidina – Saturación de transferrina – Capacidad Funcional – Remodelado ventricular derecho – Carboximaltosa férrica.

Keywords:

Iron deficiency – Hefcidin – Transferrin saturation – Functional capacity – Right ventricular remodeling – Ferric carboxymaltose.

RESUMEN

El déficit de hierro es considerado una comorbilidad que puede contribuir a la progresión de la enfermedad vascular pulmonar afectando el pronóstico de ésta. En hipertensión arterial pulmonar se ha demostrado que se relaciona con empeoramiento de la capacidad funcional, bienestar físico y calidad de vida, incluso en algunos estudios aumentando la mortalidad de manera significativa. Si bien es un tema controvertido, ensayos recientes consideran como posible blanco terapéutico a la deficiencia de hierro, ya que su restitución mejoró la capacidad de ejercicio, calidad de vida y remodelación del ventrículo derecho.

Iron deficiency: an emerging comorbidity in pulmonary hypertension.**ABSTRACT**

Iron deficiency is considered a comorbidity that can contribute to the progression of pulmonary vascular disease, affecting its outcome. In pulmonary hypertension, it has been shown to be related to worsening functional capacity, physical wellbeing and quality of life, even in some studies significantly increasing mortality. Although it is a controversial topic, recent trials consider iron deficiency as a possible therapeutic target since its replacement improved exercise capacity, quality of life and remodeling of the right ventricle.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una forma rara y grave de hipertensión pulmonar (HP) que afecta predominantemente a una población joven, con alta morbilidad y mortalidad. En su fisiopatología juega un rol fundamental la disfunción endotelial que provoca remodelación vascular de la microcirculación pulmonar, lo que conduce a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho e insuficiencia cardíaca derecha¹.

En los últimos 20 años, los numerosos avances en la comprensión de la patogenia de la HAP han contribuido al desarrollo de estrategias de tratamiento que han mejorado la evolución de los pacientes. A pesar de ello, el pronóstico de la HAP sigue siendo pobre, por lo que la

detección de comorbilidades frecuentes y potencialmente corregibles, como la anemia y el déficit de hierro (DH), están tomando relevancia.

El hierro es un componente fundamental y necesario para el adecuado funcionamiento de todos los sistemas y órganos, cumpliendo sus funciones en diversos procesos metabólicos, como la eritropoyesis, función mitocondrial, transporte de oxígeno, metabolismo del músculo esquelético y del miocardio, sistemas inmunológico y nervioso, respuesta inflamatoria y metabolismo de los lípidos, entre otros.

Se estima que el DH se encuentra presente en 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y presenta una prevalencia muy variable (3-70%) entre los pacientes con HAP^{2,3,4}. Ensayos recientes han demostrado que es un ob-

jetivo terapéutico importante en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFeR). Su presencia en HAP se asocia con una reducción de la capacidad de ejercicio, bienestar físico y de la calidad de vida.

El objetivo del presente artículo es revisar los datos disponibles de estudios epidemiológicos y clínicos sobre DH en HAP y presentar las opciones potenciales de intervención.

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un oligoelemento esencial, implicado en múltiples vías bioquímicas cruciales e importantes para el metabolismo de los tejidos. Además de la eritropoyesis, el hierro está involucrado en el transporte y almacenamiento de oxígeno, en la síntesis y degradación de proteínas, lípidos, y ácidos ribonucleicos, así como en el metabolismo del músculo esquelético y cardíaco. Es un factor clave en la función mitocondrial y por lo tanto en la producción de energía celular.

En el cuerpo humano existe en forma intracelular ferroso (Fe^{2+}), y en forma férrica (Fe^{3+}), que es principalmente extracelular y circulante⁵.

Una dieta normal contiene 5-6 mg de hierro c/1000 Kcal (aprox. 12-18 mg) de los cuales solo se absorben 1-2 mg.

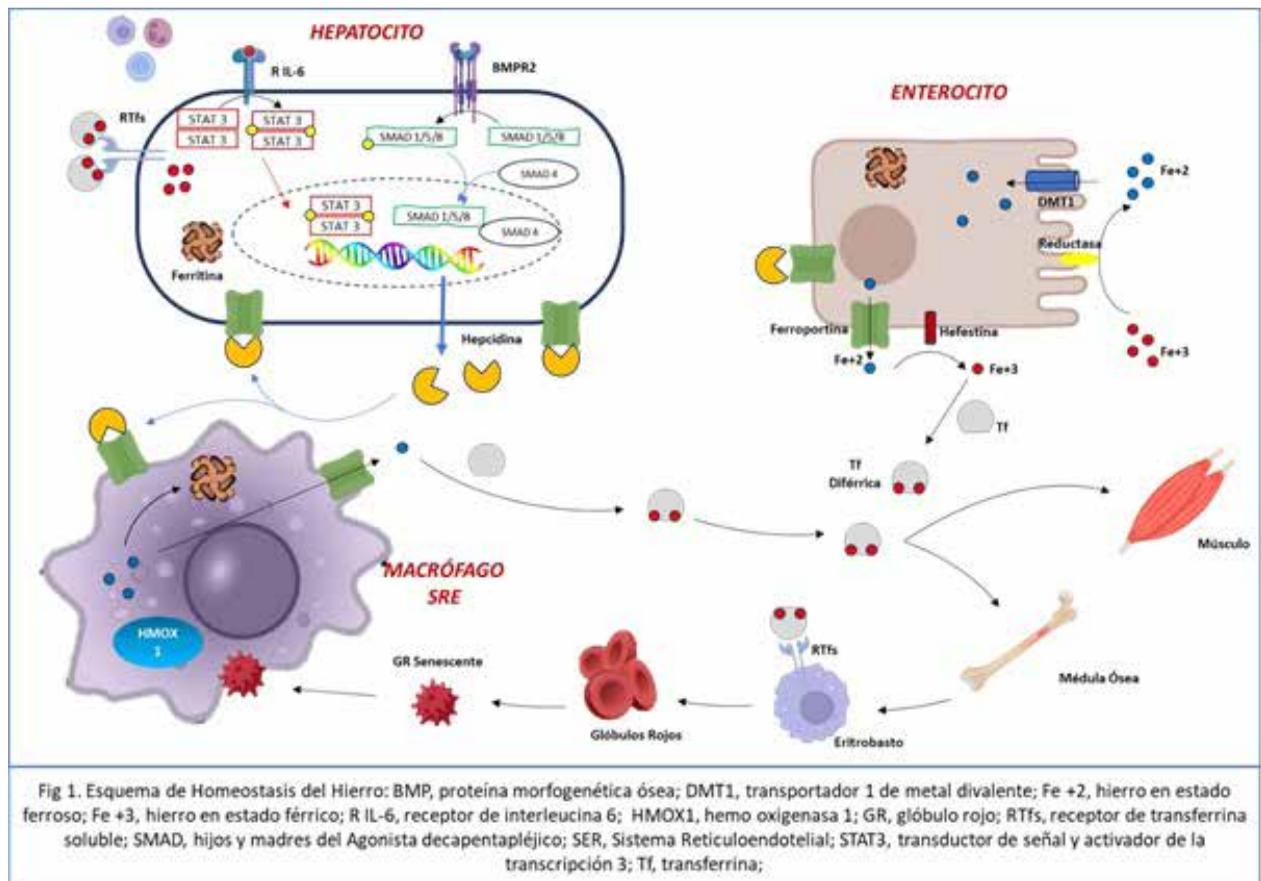
La homeostasis de este oligoelemento se controla estrictamente a través de la absorción intestinal, ya que no posee ningún mecanismo activo de excreción⁶.

Una vez absorbido, ya en los enterocitos, el hierro puede exportarse al plasma a través de la proteína de membrana ferroportina o puede almacenarse en la proteína de almacenamiento ferritina, dependiendo de las necesidades del organismo. En circulación se transporta hacia los tejidos en estado férrico unido a la transferrina (Figura 1)⁷.

El transporte del hierro a las células está regulado por la expresión de los receptores de transferrina diférrica (RTf). Cerca del 80% de los RTf se encuentra en la superficie celular de los precursores eritroides. La concentración de RTf soluble aumenta en anemias por déficit de hierro y también en sujetos con hiperplasia eritroide (anemia hemolítica, policitemias, talasemias, etc.), mientras que se encuentra disminuida en pacientes con hipoplasia eritroide (insuficiencia renal crónica, anemia aplásica, etc).

La hepcidina es una hormona sintetizada en el hígado, que actúa inhibiendo la absorción intestinal de hierro y promueve su acumulación en depósitos reticuloendoteliales disminuyendo de esta manera la disponibilidad en los tejidos diana⁸.

FIGURA 1
Homeostasis del Hierro.



Los principales estímulos que disminuyen la expresión de hepcidina en el hígado son las reservas de hierro agotadas, la hipoxia y la eritropoyesis ineficaz, mientras que la inflamación produce el efecto contrario⁸.

Esta condición se asocia con déficit en la producción de energía, generando una acidificación precoz del músculo esquelético y cardíaco, disminuyendo la capacidad contráctil de ambos ventrículos durante el ejercicio, lo que se traduce clínicamente en deterioro de la capacidad funcional, peor calidad de vida y mayor morbimortalidad independientemente de la presencia o no de anemia.

El déficit de hierro puede ser absoluto (DHA) o relativo (DHR). El DHA se caracteriza por el agotamiento de las reservas de hierro, mientras que el DHR representa un desajuste entre la demanda de hierro y el suministro tisular, principalmente debido a la utilización y la distribución del hierro.

DEFINICIÓN DE DÉFICIT DE HIERRO

Varios investigadores utilizaron para definir el DH a la ferremia, ferritina, transferrina y saturación de transferrina (TSAT)^{9,10,11}. Otros autores definieron en sus respectivos estudios al DH por niveles aumentados del RTf soluble, ya que este marcador en gran medida, no se ve afectado por la inflamación^{4,12,13}.

En la guía de práctica clínica de Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/ Sociedad Respiratoria Europea (ERS) se define el déficit de hierro de manera similar que en IC, es decir, DHA con ferritina <100 g/mL y DHR con ferritina de 100–299 ng/mL con TSAT <20%¹⁴.

DÉFICIT DE HIERRO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Entre los probables mecanismos desencadenantes de esta carencia se encuentra el estado pro-inflamatorio propio de la HAP, que produce aumento de la expresión de la hepcidina, posiblemente relacionado con la señalización disfuncional de la proteína morfogénica ósea (BMP) y su receptor tipo 2 (BMPR2), con lo que disminuye la liberación de hierro desde los depósitos y la absorción intestinal, como se comentó previamente.

La disponibilidad del hierro podría afectar la hemodinamia cardiopulmonar e influir en la respuesta vasoconstrictora a la hipoxia^{15,16}. Recientemente Lakhil y col propusieron que el DH intracelular en las células de músculo liso arterial pulmonar conduce a una mayor expresión del vasoconstrictor endógeno, la endotelina 1, que es uno de los principales agentes partícipes de la fisiopatología de la enfermedad¹⁷.

Existen múltiples estudios observacionales relativamente pequeños que demuestran que el DH se correlaciona con empeoramiento de la capacidad funcional e incluso la muerte. Ruiter y col, demostraron una prevalencia del 43% de DH en HAP idiopática (HAPI) y su presencia se asoció a una disminución significativa de la distancia

recorrida en el test de marcha de seis minutos (TM6M), independientemente de la presencia de anemia¹⁸. Por su parte, Rhodes y col, describieron que los niveles de RTf soluble aumentaron sustancialmente con la gravedad de la enfermedad, y se correlacionaron de manera significativa con una disminución de la capacidad funcional (TM6M), con empeoramiento de la clase funcional (CF) de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y peor supervivencia en comparación con aquellos sin DH, evaluado por este método⁴. La presencia de DH se asoció con peor clase funcional (CF \geq 3), un perfil hemodinámico más desfavorable (> presión arterial pulmonar media; > resistencia vascular pulmonar y < gasto cardíaco), aunque sin cambios en la capacidad funcional (TM6M)¹².

Entre los diferentes subgrupos de HAP precapilar, la prevalencia de DH es mayor en la asociada a enfermedades del tejido conectivo, más precisamente a esclerodermia (48-69%), asociándose a peor CF, hemodinamia, perfil de biomarcadores, capacidad funcional y mayor mortalidad^{9,11,19}. En el otro extremo se encuentran el grupo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), en donde la prevalencia del DH es muy baja (4,9-19%)^{11,20}.

Recientemente, la definición clásica de DH, reducción de ferritina sin reducción de TSAT, se asoció con capacidad funcional y calidad de vida conservadas; mientras definirla sólo por TSAT < 21% identificó a pacientes con menor consumo pico de oxígeno y menor distancia en el TM6M, con mayor remodelado del corazón derecho y mayor riesgo de mortalidad por todas las causas²¹.

TRATAMIENTO

Al igual que en insuficiencia cardíaca, la reposición oral de hierro es errática, lográndose que los niveles de ferritina se eleven solo en el 11% de los pacientes, lo cual puede deberse al edema gastrointestinal y al aumento de los niveles de hepcidina¹⁸. Además, en ensayos clínicos de administración oral de hierro en insuficiencia cardíaca, se observó un 40% de eventos adversos, especialmente gastrointestinales (sabor metálico, náuseas, vómitos, diarrea, constipación).

Vietgen y col demostraron que la administración de carboximaltosa férrica (CMF) endovenosa en pacientes con DH e HAP, mejoró de manera significativa la capacidad de ejercicio (aumento neto de 37,8 m en la distancia recorrida en el TM6M), parámetros de hierro y cuestionarios de calidad de vida²². Este beneficio fue sostenido en el tiempo (18 meses) en el estudio publicado por Kramer y col, donde además de la mejoría de la capacidad funcional, se observó disminución de las rehospitalizaciones, mejoría en la estratificación de riesgo y seguridad a largo plazo sin eventos adversos graves durante el seguimiento²³.

TABLA 1.

Dosis de reposición de carboximaltosa férrica acorde a peso y Hb.

Peso corporal	35 kg a < 70 kg			≥ 70 kg			
	Hb (g/dL)	<10	≥10 - ≤14	≥14	<10	≥10 - ≤14	≥14
Dosis total de hierro		1500 mg	1000 mg	500 mg	2000 mg	1500 mg	500 mg
Administración 1 semana		1000 mg	1000 mg	500 mg	1000 mg	1000 mg	500 mg
Administración 2 semana		500 mg			1000 mg	500 mg	

TABLA 2.

Dosis de reposición de carboximaltosa férrica acorde a peso y Hb. Es importante destacar que en aquellos pacientes con necesidad de restricción hídrica, CMF se puede diluir en volúmenes de SF aún menores a lo estipulado.

En infusión máximo 20 mg/kg de peso corporal		
Dosis de hierro	Cantidad máxima de sol fisiológica al 0.9 %	Tiempo mínimo de administración
100 – 200 mg	50 ml	Sin límite de tiempo
> 200 – 500 mg	100 ml	6 minutos
> 500 – 1000 mg	250 ml	15 minutos

TABLA 3.

Dosis de reposición de Derisomaltosa acorde a peso y Hb.

Infusión con Derisomaltosa		
Hb (g/dL)	35 kg a < 70 kg	≥ 70 kg
≥10	1000 mg	1500 mg
<10	1500 mg	2000 mg

ESQUEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE HIERRO ENDOVENOSO

Los protocolos que se utilizan para la administración endovenosa de hierro son similares a los utilizados para el tratamiento del DH en IC⁵.

En la *Tabla 1* se detalla la dosis de hierro carboximaltosa a administrar según el nivel de hemoglobina y el peso del paciente. En la *Tabla 2* se presenta el volumen y tiempo de administración.

En la *Tabla 3* se describen las dosis de hierro derisomaltosa de acuerdo al peso y nivel de hemoglobina.

Las principales contraindicaciones para el uso de hierro EV son:

1. Hipersensibilidad a hierro carboximaltosa o derisomaltosa, o a sus excipientes
2. Hipersensibilidad grave conocida a otros productos de hierro parenterales
3. Anemia no atribuible a déficit de hierro
4. Evidencias de sobrecarga de hierro o trastornos en la utilización

Las precauciones incluyen: infecciones agudas o crónicas; alergia conocida a drogas, historia de asma grave, eczema u otras atopías y riesgo incrementado de reacciones de hipersensibilidad a complejos de hierro parenteral en pacientes con condiciones inmunes o inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, esclerodermia).

CONCLUSIÓN

La información actualmente disponible muestra que existe una interconexión importante entre la homeostasis del hierro y la anemia con la fisiopatología, la progresión y el pronóstico de los pacientes con HAP. Es necesario definir parámetros estandarizados para la caracterización apropiada de candidatos potenciales que pudiesen beneficiarse con la administración de suplementos de hierro, y así contribuir a disminuir la morbimortalidad de esta patología. El primer paso es incorporar la evaluación rutinaria del DH a la práctica diaria en HAP.

BIBLIOGRAFIA

1. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2021; 385: 2361 - 2376.
2. von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. Clin Res Cardiol 2017; 106: 436 - 443.
3. Jacob C, Altevors J, Barck I, et al. Retrospective analysis into differences in heart failure patients with and without iron deficiency or anaemia. ESC Heart Fail 2019; 6: 840 - 855.
4. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, 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 - 309.
5. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, et al. Iron deficiency in heart failure. ESC Heart Fail 2021; 8: 2368 - 2379.
6. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2015; 12: 659 - 669.
7. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron Deficiency: A New Target for Patients with Heart Failure. Front Cardiovasc Med 2021; 8: 709872.
8. Viatte L, Vaulont S. Hepcidin. The iron watcher. Biochimie 2009; 91: 1223 - 1228.
9. Ruitter G, Lanser IJ, de Man FS, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. Rheumatology 2014; 53: 285 - 292.
10. Yu X, Zhang Y, Luo Q, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Scand Cardiovasc 2018; 52: 378 - 382.
11. Yu X, Luo Q, Liu Z, et al. Prevalence of iron deficiency in different subtypes of pulmonary hypertension. Heart Lung 2018; 47: 308 - 313.
12. Empel VPM, van Lee J, Williams TJ, et al. Iron Deficiency in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Heart Lung Circ 2014; 23: 287 - 292.
13. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, et al. Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials. Ann Am Thorac Soc 2021; 18: 981 - 988.
14. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* **2022**; 43: 3618 - 3731.
15. Smith TG, Talbot NP, Privat C, et al. Effects of Iron Supplementation and Depletion on Hypoxic Pulmonary Hypertension: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA* **2009**; 302: 1444 - 1450.
 16. Smith TG, Balanos GM, Croft QPP, et al. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status. *J Physiol* **2008**; 586 (Pt 24): 5999 - 56005.
 17. Lakhal-Littleton S, Crosby A, Frise MC, et al. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. *Proc Natl Acad Sci* **2019**; 116: 13122 - 13130.
 18. Ruitter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2011**; 37: 1386 - 1391.
 19. Tilea I, Petra DN, Serban RC, et al. Short-Term Impact of Iron Deficiency in Different Subsets of Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension from an Eastern European Pulmonary Hypertension Referral Center. *Int J Gen Med* **2021**; 14: 3355 - 3366.
 20. Soon E, Treacy CM, Toshner MR, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax* **2011**; 66: 326 - 332.
 21. Martens P, Yu S, Larive B, et al. Iron deficiency in pulmonary vascular disease: pathophysiological and clinical implications. *Eur Heart J* **2023**; 44: 1979 - 1991.
 22. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, 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 - 239.
 23. Kramer T, Wissmüller M, Natsina K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2021**; 12: 1501 - 1512.