

## Déficit de hierro e hipertensión pulmonar

### *Iron deficiency and pulmonary hypertension*

RODRIGO ZEBADÚA, TOMÁS PULIDO

La deficiencia de hierro en pacientes con hipertensión pulmonar (HP) es frecuente, y la prevalencia estimada es del 43% al 56%. (1-3) La deficiencia de hierro, independientemente de la presencia de anemia, es un factor pronóstico adverso y ha sido asociada con la disminución de la clase funcional, la distancia caminada en la prueba de 6 minutos y el aumento de la mortalidad, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). (1, 2, 4) Al existir múltiples criterios diagnósticos, la prevalencia y la asociación con factores pronósticos es muy variable. Por lo anterior, las recomendaciones internacionales actuales incluyen realizar un monitoreo continuo y la reposición de hierro en caso de deficiencia en pacientes con HAP. (5)

El estudio de Atamañuk A y cols., (6) publicado en la Revista Argentina de Cardiología, evaluó de forma prospectiva pacientes con diagnóstico de HP grupo I y IV de julio 2015 a 2017. El objetivo fue establecer la prevalencia del déficit de hierro y su importancia como factor pronóstico, comparándose con controles sanos y pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda. Se incluyeron 60 pacientes con HP, 26 con insuficiencia cardíaca y 21 controles sanos.

El análisis demostró una alta prevalencia (78,3%) del déficit de hierro, sin diferencias significativas en la prevalencia de anemia. Al realizar un análisis en el subgrupo de pacientes en clase funcional I y II se obtuvieron los mismos resultados. Asimismo, se observó una correlación entre la ferremia y la saturación de transferrina con la distancia de la prueba de caminata de 6 minutos ( $r: 0,35; p < 0,01$  y  $r: 0,34; p < 0,01$ ), sin diferencia con el déficit de hierro, clase funcional y NT-proBNP. Al realizar análisis por subgrupos, no se encontraron diferencias entre los grupos con HP grupo I.

Los resultados del estudio son concordantes con los reportados en otras poblaciones, lo que demuestra la alta prevalencia y la importancia del estudio del déficit de hierro asociado con hipertensión pulmonar. La prevalencia de déficit de hierro en HP es variable de acuerdo con el criterio diagnóstico utilizado (del 9,9% al 38,9%). (7) El estudio de Atamañuk A y cols. utilizó como criterios diagnósticos ferritina menor de 100 ng/mL

o entre 100 ng/mL y 300 ng/mL con saturación de transferrina menor del 20%. Los criterios asociados con mal pronóstico son ferritina sérica menor de 100 ng/mL asociado a saturación de transferrina menor del 20% o el incremento de la relación saturación transferrina/log ferritina. (7)

La deficiencia de hierro se correlaciona, independientemente de la gravedad de la enfermedad, con disminución de la clase funcional, menor distancia en prueba de caminata de 6 minutos, mayores niveles séricos de NT-proBNP y existe evidencia limitada que correlaciona con mayor presión media de la arteria pulmonar ( $63,3 \pm 12,2$  mmHg vs.  $38,8 \pm 16,7$  mmHg), menor índice cardíaco ( $1,3 \pm 0,2$  L/min/m<sup>2</sup> vs.  $2,5 \pm 0,4$  L/min/m<sup>2</sup>) (8, 9) y menor sobrevida. (4) Como mencionan los autores, el bajo número de pacientes puede explicar la ausencia de correlación con la clase funcional y el NT-proBNP.

Cotroneo y cols. (10) demostraron mediante un modelo animal con ratas que la deficiencia de hierro se asocia a remodelado vascular pulmonar, hipertrofia medial, inflamación perivascular e infiltración celular, en asociación con incremento de la presión de la arteria pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho. A nivel molecular se observó una reducción de la actividad mitocondrial, incremento en la expresión de HIF1- $\alpha$ , HIF2- $\alpha$ , NFAT y activación de STAT3, que promueve la proliferación celular vascular y resistencia a la apoptosis. Estas alteraciones, similares a las observadas en hipertensión arterial pulmonar, revirtieron después del suplemento de hierro.

Existe evidencia que demuestra la naturaleza multifactorial para el desarrollo de deficiencia de hierro en HP, los mecanismos involucrados son reducción de la absorción por edema gastrointestinal asociado con congestión venosa sistémica, incremento en el consumo de hierro por policitemia secundaria a hipoxemia crónica, (11) pérdidas hemáticas por el uso de anticoagulación crónica y alteración en los niveles séricos de hepcidina. (12)

El metabolismo de la hepcidina se encuentra alterado independientemente de marcadores de inflamación como IL-6 y se ha observado que actúa mediante una

vía dependiente de BMP. Análisis de subgrupos han demostrado mayor deficiencia en pacientes premenopáusicas y con mutaciones en el gen *BMPR2*, lo que sugiere una interacción entre la pérdida de la función de *BMPR2*, *IL-6* y el metabolismo del hierro. Estos hallazgos no han sido reproducidos en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

La deficiencia de hierro en HP tiene una alta prevalencia y se asocia a desenlaces cardiovasculares adversos. Atamañuk y cols. presentan por primera vez datos latinoamericanos; esto es particularmente importante, ya que la deficiencia de hierro es frecuente en países en vías de desarrollo. Es importante unificar criterios diagnósticos debido a la variabilidad de la prevalencia y asociación con factores pronósticos. Debe ampliarse el estudio de los mecanismos y su relación con estos marcadores, así como el efecto de la suplementación con hierro. El desarrollo de investigación genética es una prioridad, es indispensable continuar con modelos de investigación que permitan establecer qué genes impulsan la asociación entre hipertensión pulmonar y trastornos del metabolismo del hierro.

#### 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

- 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.
- Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology* 2014;53:285-92.
- Broberg CS, Jayaweera AR, Diller GP, Prasad SK, Thein SL, Bax BE, et al. Seeking optimal relation between oxygen saturation and hemoglobin concentration in adults with cyanosis from congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:595-9.
- 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.
- Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272:30-36.
- Atamañuk AN, Baratta SJ, Hoffmann DA, Ortíz Fragola JP, Litewka DF, Calegari EE, y cols. El déficit de hierro en pacientes con hipertensión pulmonar es altamente prevalente. *Rev Argent Cardiol* 2018;87:186-90.
- 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.
- Soon E, Treacy M, 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.
- Van Empel VP, Lee J, Williams T, Kaye D. Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart, Lung and Circulation*. 2014;23:287-92.
- Cotroneo E, Ashek A, Wang L, Wharton J, Dubois O, Bozorgi S, et al. Iron homeostasis and pulmonary hypertension: iron deficiency leads to pulmonary vascular remodeling in the rat. *Circ Res* 2015;116:1680-90.
- 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.
- Viatte L, Vaulont S. Hepcidin, the iron watcher. *Biochimie* 2009;91:1223-8.
- Viethen T, Gerhard 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.