

SUMARIO

Página 2

Importancia de las comorbilidades en la ICC. Fisiopatología y epidemiología del déficit de hierro

DR. DOMINGO PASCUAL FIGAL
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)

Página 4

Valoración clínica y diagnóstico del déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca

DR. ALFONSO VARELA ROMÁN
Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Página 6

Abordaje terapéutico del déficit de hierro

DR. JOSEP COMÍN COLET
Director del Programa de Insuficiencia Cardíaca del Hospital del Mar (Barcelona)

Página 8

La insuficiencia cardíaca en el anciano, más allá del miocito

DR. JORDI GRAU AMORÓS
Médico adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Municipal de Badalona (Barcelona)

EDITORIAL

Las comorbilidades en la insuficiencia cardíaca: un reto clínico en el siglo XXI



DR. NICOLÁS MANITO LORITE

Jefe clínico de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) y presidente de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la SEC



DR. EDUARDO DE TERESA GALVAN

Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)

La prevalencia y la incidencia de la insuficiencia cardíaca (IC), conforme ha ido envejeciendo la población, ha aumentado de una forma muy significativa en los últimos años. La prevalencia de la IC está entre el 2 y 3% llegando a ser del 10-20% en los pacientes entre 70 y 80 años. La IC, al ser una enfermedad de pacientes con edades avanzadas, se asocia con diversas comorbilidades no cardíacas, que se definen como condiciones crónicas, coexistentes con la IC, que juegan un papel integral en el desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento de la misma. Las comorbilidades más frecuentes son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos respiratorios del sueño, disfunción renal, disfunción hepática, anemia/ferropenia, diabetes mellitus (DM), trastornos músculo-esqueléticos, depresión y deterioro cognitivo. Los pacientes con IC y función sistólica preservada tienen mayor número de comorbilidades que los pacientes con IC con función sistólica reducida. Teniendo en cuenta que en la fisiopatología de la IC cada vez juegan un papel más importante los fenómenos inflamatorios crónicos, es posible que este mecanismo tenga relación con el desarrollo y progresión de las comorbilidades. Un ejemplo claro de estas interacciones sería el síndrome cardiorenal donde la liberación de citoquinas y otras sustancias proinflamatorias mantienen el círculo vicioso que lleva a un

empeoramiento progresivo de la IC. El principal factor predictivo de mortalidad en la IC es la presencia de insuficiencia renal (IR). Es importante reconocer las diferentes causas de la IR, definir la situación de congestión y del gasto para orientar el abordaje clínico y la terapia más apropiada para el paciente.

La DM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de IC, asociada en muchos casos a la cardiopatía isquémica. Existe evidencia del beneficio de los inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II en pacientes con IC y DM. El manejo de la DM en el paciente con IC está muy limitado por los efectos secundarios de los fármacos antidiabéticos, aunque la metformina se ha mostrado segura. En los pacientes con EPOC hay una infrutilización de los betabloqueantes, lo que comporta un mayor riesgo de morbimortalidad en este grupo de pacientes. Actualmente contamos con fármacos que controlan la frecuencia cardíaca, como la ivabradina, que se han mostrado eficaces y seguros en este tipo de pacientes. La anemia se diagnostica frecuentemente en pacientes con IC, variando entre el 14% y el 56%, siendo su origen multifactorial. Es, además, un factor de mal pronóstico que se asocia a menor supervivencia, mayores tasas de hospitalización, peor clase funcional y calidad de vida. La terapia con eritropoyetina asociada o no a hierro sigue siendo controvertida y más tras los resulta-

dos del estudio RED-HF. En los últimos años se ha consolidado el concepto de ferropenia asociado a un empeoramiento clínico de los pacientes con IC. Los suplementos de hierro podrían ser una opción para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, aun sin la presencia de anemia. La administración de hierro por vía intravenosa (carboximaltosa férrica), de acuerdo con los resultados observados en el ensayo FAIR-HF, mejoraría los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con IC. Los avances logrados en el tratamiento de la IC pueden haber estado limitados por la mala gestión clínica de las comorbilidades. En recientes análisis de grandes registros de pacientes con IC se observa el gran impacto del número de comorbilidades sobre el pronóstico de los mismos. Para hacer frente a este escenario complejo y difícil de las comorbilidades tenemos una herramienta clave como son las Unidades de IC multidisciplinares. La acción conjunta y coordinada de los diferentes especialistas, las enfermeras y los médicos de atención primaria es fundamental para gestionar estos retos clínicos en los próximos años.

En esta *newsletter* contamos con la colaboración de cuatro importantes profesionales de la IC que han centrado sus presentaciones en el análisis del impacto de la ferropenia como una de las comorbilidades más importantes y con un abordaje terapéutico efectivo en los pacientes afectados de IC.



Importancia de las comorbilidades en la ICC. Fisiopatología y epidemiología del déficit de hierro

DR. DOMINGO PASCUAL FIGAL

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)

El perfil clínico del paciente con insuficiencia cardíaca (IC) que ingresa en el hospital o es remitido a nuestra consulta está sufriendo un cambio importante. La mayoría de nuestros pacientes son ahora de edad avanzada y manifiestan signos y síntomas de IC dentro de lo que podríamos llamar un “paciente complejo”. La complejidad de este paciente viene explicada en la mayoría de casos por presentar numerosas comorbilidades que dificultan su manejo clínico y agravan su pronóstico.

El cardiólogo tiene que adaptarse a este nuevo escenario y para ello es fundamental que adquiera conocimientos y habilidades que le permitan manejar estas comorbilidades. Una de las principales comorbilidades es el déficit de hierro, del que en los últimos años hemos aprendido que está presente en un elevado porcentaje de pacientes y su corrección redundará en un beneficio clínico. En las guías de la ESC del 2012 aparece recogido por primera vez, recomendando (1C) su detección dentro del manejo habitual de los pacientes con IC crónica. En este artículo abordaremos su fisiopatología y epidemiología, para sentar las bases que permitan posteriormente abordar la importancia de su detección, diagnóstico y tratamiento.

Metabolismo del hierro

El hierro es un oligoelemento presente en un gran número de sistemas moleculares e importante cofactor de una gran variedad de sistemas celulares, además de tener un papel importante en el transporte de oxígeno y en el crecimiento y proliferación celular. Su déficit se puede encontrar en la población general, especialmente en situaciones de pérdida hemática (menstruación) o en estados de altos requerimientos como en la adolescencia y en el embarazo. La absorción se realiza a través de la pared del intestino y sólo es posible en la forma ferrosa o Fe (II), por lo que el hierro férrico o Fe (III) que se encuentra en muchos alimentos necesita ser reducido a Fe (II) antes de la absorción. Su absorción y distribución están estrictamente regulados y entre otros participan:

- La transferrina es responsable de transportar casi la totalidad del hierro circulante, así como de aportarlo a células y tejidos del cuerpo.
- El receptor de transferrina es el responsable de internalizar el hierro en la célula.
- La ferritina es una proteína del citosol celular en la que se acumulan

la mayoría de los depósitos de hierro. Esta protege las células de la toxicidad del hierro y evita que este reaccione con otros constituyentes celulares; además, permite su liberación controlada según los requisitos del organismo.

- La hepcidina es sintetizada en el hígado y participa en la autorregulación del hierro inhibiendo su absorción intestinal.

El hierro en su mayoría es destinado a la hematopoyesis, pero también un gran número de proteínas celulares necesitan hierro como un cofactor, participando de forma importante en la producción de ATP celular y en la cadena respiratoria mitocondrial. A pesar de que se ha aprendido mucho en los últimos años, aún no se tiene un conocimiento completo del tráfico del hierro celular. Los mecanismos de autorregulación son complejos, se retro-alimentan y su regulación es múltiple. De forma simplificada, la Figura 1 refleja la distribución del hierro en el organismo en condiciones fisiológicas.

Causas de déficit de hierro en la IC

Desde un punto de vista práctico, es importante entender que el déficit de hierro puede ser clasificado como absoluto o funcional. Los pacientes con IC crónica pueden desarrollar un déficit de hierro por el desmantelamiento gradual de sus reservas de hierro (absoluto) o por disminución de la capacidad de movilizar el hierro desde el sistema reticuloendotelial en el que se encuentra almacenado (funcional). El déficit de hierro absoluto implica los depósitos de hierro agotados; el déficit de hierro funcional significa que el hierro está presente en el cuerpo humano, pero no puede ser movilizado para cumplir sus funciones. En la IC crónica el déficit de hierro se produce por múltiples me-

canismos, tal como se muestra en la Figura 1, pero hay que destacar que la inflamación juega un papel fundamental, especialmente en el déficit funcional^{1,2}.

Consecuencias del déficit de hierro en la IC

El déficit de hierro provoca no solo anemia y sus consecuencias bien conocidas, sino que tiene su repercusión sobre sistemas celulares y tisulares, y finalmente sobre los pacientes (Figura 3). La ausencia de hierro en la sangre de los pacientes con IC puede ser también observada como una reducción de la carga de hierro en la médula ósea y en el miocardio^{3,4}. Su déficit afecta a los dos elementos principales que requieren hierro, los grupos hemo y Fe-S. La falta de grupos Fe-S a nivel celular redundará en una reducción de la producción de ATP durante el ciclo de citrato y, por tanto, da lugar a una reducción de la capacidad de ejercicio y a la fatiga, a la vez que puede ocasionar daño mitocondrial. El hierro es un constituyente esencial de la mioglobina, que se encuentra en el citoplasma y se une con avidéz para liberar oxígeno. La función mitocondrial necesita hierro ya que el hierro es un cofactor para proteínas hemo que están involucradas en la transferencia de electrones y la producción de energía en las células. Esto explicaría que el déficit de hierro se relacione con la intolerancia al ejercicio de forma independiente respecto a los niveles de hemoglobina o la presencia de anemia⁵. El hierro es especialmente necesario en células con alta demanda energética por lo que, más allá de ocasionar anemia, este tiene un papel en la función del músculo esquelético y cardíaco⁶.

Epidemiología

Los valores de referencia para establecer la presencia de déficit de hierro son diferentes en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades

Figura 1. Distribución del hierro corporal en condiciones fisiológicas.

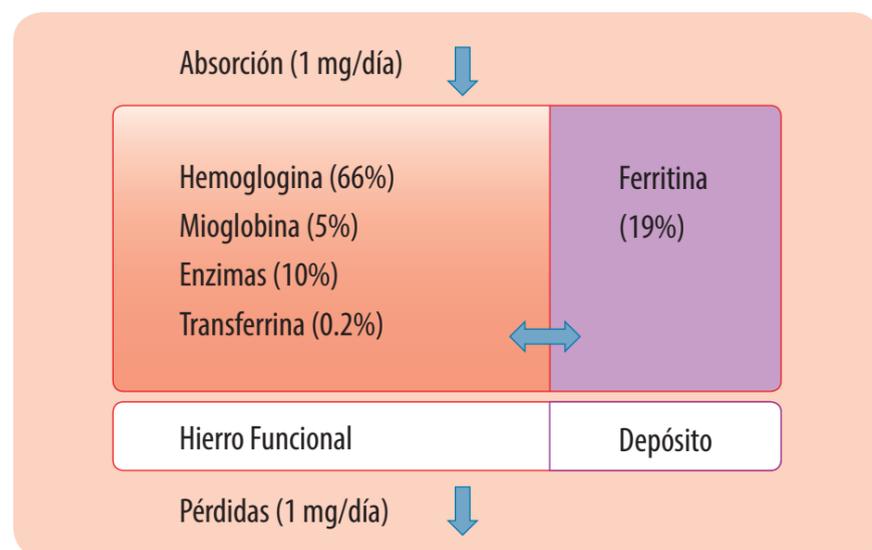


Figura 2. Mecanismos implicados en el déficit de hierro, funcional o absoluto, en la IC.

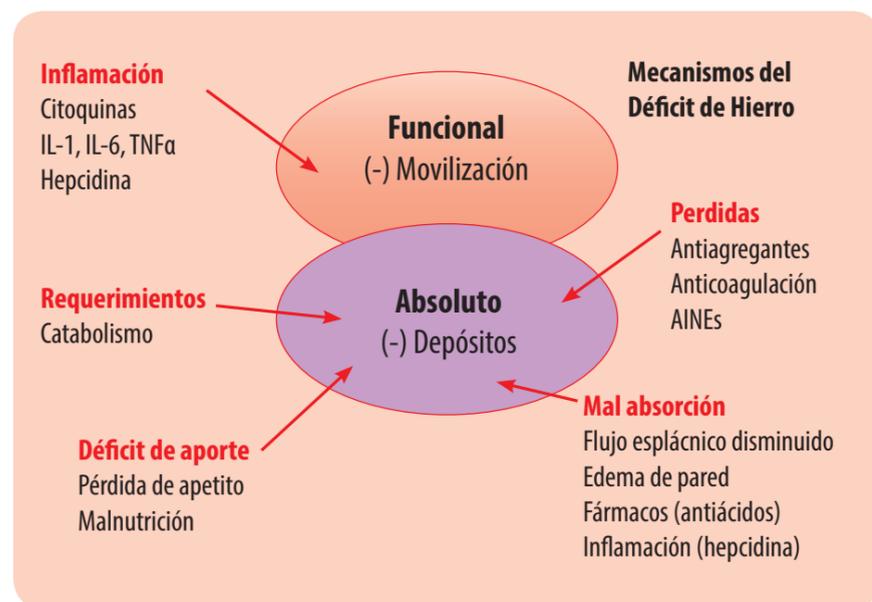
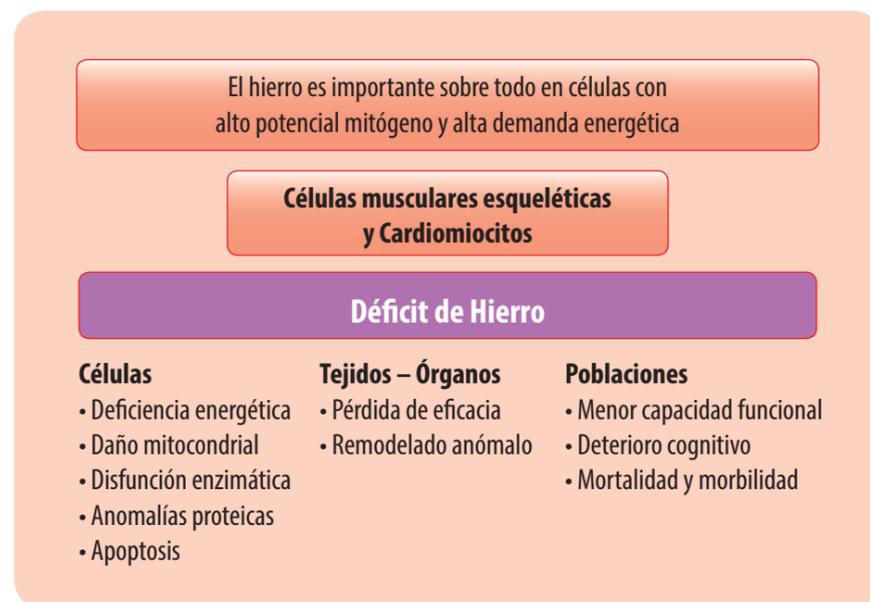


Figura 3. Consecuencias del déficit de hierro a nivel celular, tisular y poblacional.



crónicas como la IC. Los laboratorios suelen mostrar valores de corte de ferritina que reflejan el déficit absoluto de hierro en individuos sanos, en el orden de 20 a 30 mg/L. Sin embargo el déficit absoluto de hierro en pacientes con IC puede estar presente una vez que la ferritina sérica es <100 mg/L, aunque el hierro sea normal, y el déficit funcional de hierro puede estar presente cuando la ferritina sérica es <300 mg/L con tasas de saturación de transferrina (TSAT) <20%.

De acuerdo a esta definición, Jankowska et al (2010) encontraron una tasa de déficit de hierro del 37±4% (57±10% en anémicos y 32±4% en no anémicos) en un estudio en 543 pacientes con IC crónica estable y disfunción sistólica⁷. Los factores de riesgo fueron el sexo femenino, un estadio más avanzado de la enfermedad, un valor más alto de NT-proBNP y de proteína C reactiva. Con la misma definición, Parikh et al (2011) encontraron una tasa del 61% de déficit de hierro en 574

pacientes del registro NHANES III que reportaron padecer IC. Okonko et al (2011) usaron una definición basada sólo en una TSAT<20%, y encontraron, en 157 pacientes con IC crónica, una tasa de 43%⁹. En este estudio también correlacionó con una peor clase funcional NYHA y mayor proteína C reactiva.

Recientemente, Klip et al (2013) en un registro multinacional con 753 pacientes, usando la definición basada en ferritina y TSAT, han confirmado que alrededor de la mitad de todos los pacientes con IC o bien tienen ferropenia absoluta o bien déficit de hierro funcional¹⁰. Este hallazgo está sólo en parte asociado con la presencia de anemia y, de hecho, un 46% de pacientes sin anemia presentaban déficit de hierro en ausencia de anemia, como muestra la Figura 4.

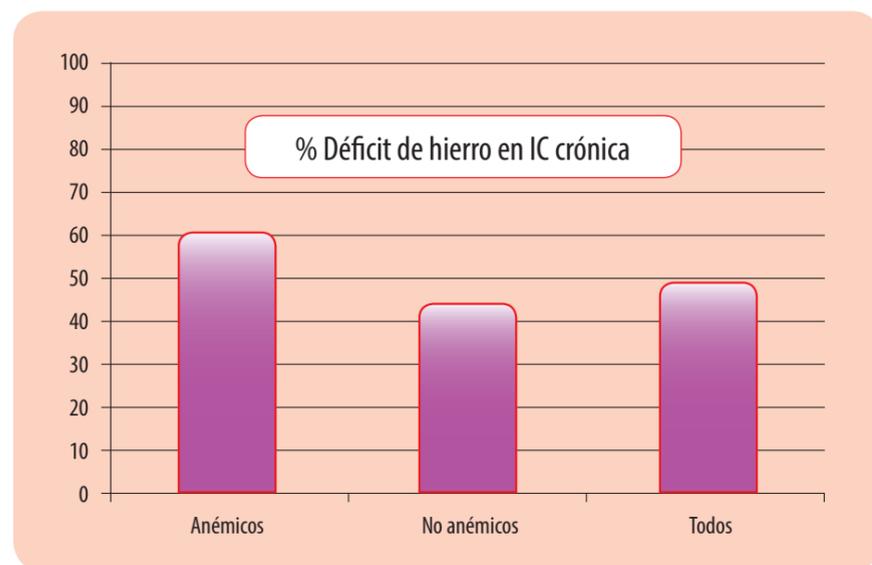
En estos estudios, de forma constante, la prevalencia del déficit de hierro fue mayor en relación con la clase funcional NYHA y el NT-proBNP, reflejando que la severidad y la

progresión del cuadro clínico de IC son los factores de riesgo más importantes para su aparición¹¹. Por otro lado, en estos estudios el déficit de hierro se asoció, de forma independiente respecto a la hemoglobina y/o anemia, así como respecto a otros factores, con una mayor mortalidad en el seguimiento^{7, 9, 10}. Estos hallazgos epidemiológicos junto a las bases fisiopatológicas sugieren que la aparición de déficit de hierro en el curso de la enfermedad tenga un papel fisiopatológico causal en la progresión de la IC crónica (Figura 2).

Conclusiones

El déficit de hierro, absoluto o funcional, aparece de forma frecuente durante la progresión de la IC crónica, afectando a la mitad de nuestros pacientes. Además de ser causa de anemia, independientemente de ésta, la falta de hierro *per se* conlleva un deterioro en diferentes sistemas celulares y tisulares que redundan en una peor capacidad funcional y un mayor riesgo de muerte. Todo ello sugiere una participación directa del hierro en la fisiopatología de la enfermedad.

Figura 4. Prevalencia de déficit de hierro en pacientes con IC, con y sin anemia (ref 10).



Referencias

1. Fairbanks V, Beutler E. Iron deficiency. In Beutler E, editor. Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill 2001.
2. Balla J, Jeney V, Varga Z, et al. Iron homeostasis in chronic inflammation. Acta Physiol Hung 2007;94:95-106.
3. Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. Heart Fail Clin 2010;6:295-304.
4. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. Int J Cardiol 2012;159:47-52.
5. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. J Card Fail 2011;17:899-906.
6. Ebner N, von HS. Iron deficiency in heart failure: a practical guide. Nutrients 2013;5:3730-9.
7. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J 2010;31:1872-80.
8. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. Circ Heart Fail 2011;4:599-606.
9. 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.
10. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J 2013;165:575-82.
11. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2013;34:827-34.



Valoración clínica y diagnóstico del déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca

DR. ALFONSO VARELA ROMÁN

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

El hierro (Fe) es un oligoelemento esencial para las células, esencialmente en la formación de hemoglobina (Hb), mioglobina y numerosos sistemas enzimáticos. El déficit de Fe es una comorbilidad muy frecuente en la insuficiencia cardiaca (IC) y un factor independiente de mal pronóstico. Su prevalencia aumenta a medida que aumenta la severidad de la IC¹. Durante mucho tiempo el déficit de Fe en pacientes con IC se interpretó en el contexto del desarrollo de anemia. Sin embargo, nuevas evidencias sugieren que la prevalencia del déficit de Fe, sin anemia asociada, es elevada en pacientes con IC, lo que condiciona un pronóstico desfavorable y su corrección utilizando Fe endovenoso se asocia a mejoría clínica².

El entorno fisiopatológico de la insuficiencia cardiaca favorece el desarrollo de déficit de hierro tanto absoluto como funcional, por lo que se recomienda su screening rutinario en todos los pacientes con esta patología.

La capacidad para donar electrones en su forma ferrosa (Fe²⁺) y de aceptarlos en su forma férrica (Fe³⁺) lo convierten en un componente esencial de los citocromos y de las moléculas fijadoras de oxígeno, como son la Hb y mioglobina, pero también puede promover la generación de radicales libres lo que convierte al Fe en un elemento potencialmente tóxico. Por este motivo, el Fe se encuentra

unido a proteínas, que le confieren solubilidad y reducen el riesgo de generación de radicales libres. El Fe no es excretado activamente y es reutilizado, por lo que se requieren cantidades pequeñas, y su homeostasis va a estar regulada fundamentalmente por la absorción a nivel de duodeno y yeyuno proximal. El Fe se absorbe por dos vías: una para el Fe unido a hemo, presente fundamentalmente en las carnes, que se encuentra en su mayoría en forma ferrosa (Fe²⁺); y el no unido a hemo, fundamentalmente en vegetales, y que se encuentra en forma férrica (Fe³⁺). En la primera vía la absorción al interior del enterocito se produce por un transportador específico y en la segunda antes de producirse la absorción es necesario que el Fe (Fe³⁺) sea reducido a la forma (Fe²⁺), labor que realiza la enzima ferrireductasa. Una vez reducido el (Fe³⁺) es transportado al interior del enterocito por el transportador de metal divalente 1 (DMT1). Esta segunda vía de absorción puede ser interferida por diferentes condiciones. Así la vitamina C, algunos aminoácidos y los ácidos gástricos favorecen la reducción de la forma férrica a ferrosa y por tanto favorecen la absorción. Por el contrario, determinadas sustancias como el té y el café, ricos en taninos, las espinacas, ricas en oxalatos, la leche, rica en fosfatos, los antiácidos o los inhibidores de la bomba de protones, reducen la absorción por esta segunda vía. La hepcidina es un péptido sintetizado en el hígado en respuesta al aumento en la saturación de transferrina y que bloquea la absorción intestinal del Fe y su liberación desde los depósitos hepáticos y esplénicos fijándolo a la ferroportina. La hepcidina se sintetiza también en respuesta a infecciones microbianas e inflamación. La IC se caracteriza por una situación generalizada de inflamación, por lo que es esperable que la hepcidina pueda contribuir al desarrollo de un déficit funcional de Fe.

El Fe en el interior del enterocito se puede unir a ferritina, o puede ser exportado a través de una proteína

de transporte llamada ferroportina. El Fe liberado a la circulación sanguínea se une a una proteína denominada apotransferrina formando la transferrina, que es la forma en la que el Fe es transportado a todas las células del organismo. En situaciones de déficit de Fe la transferrina sufre una regulación al alza, aumentando sus niveles plasmáticos y disminuyendo su contenido en Fe, determinado por la tasa de saturación de transferrina (TSat). Las células tienen en su superficie receptores para la transferrina, a la que se unen creando un complejo que se internaliza en la célula. En situaciones de déficit de Fe estos receptores sufren también una regulación al alza, de forma que su fracción soluble presenta niveles plasmáticos aumentados. En los eritrocitos el Fe pasa fundamentalmente a las mitocondrias para ser usado en la síntesis del hemo, para la formación posterior de la molécula de Hb fuera de la mitocondria. En el resto de células el Fe se deposita en forma de ferritina y hemosiderina.

Diagnóstico de déficit de hierro en pacientes con IC

A la hora de establecer el diagnóstico de déficit de Fe es necesario distinguir dos formas: el déficit absoluto (DA) y el déficit funcional (DF).

El DA traduce una situación de depleción de los depósitos de Fe y sus causas más frecuentes son: aporte dietético insuficiente, inadecuada absorción intestinal, pérdidas sanguíneas en tracto digestivo, y las metrorragias. El DF refleja un inadecuado aporte de Fe para hacer frente a las demandas a pesar de unos depósitos normales o aumentados. El Fe está atrapado en el sistema reticuloendotelial de las células y no está disponible para el metabolismo celular. Se cree que esta forma es causada por la activación inflamatoria con niveles elevados de hepcidina.

La biopsia de médula ósea constituye el patrón oro para evaluar los

depósitos de Fe en los tejidos, pero su utilización en la práctica clínica diaria se ve limitada por ser un procedimiento invasivo, y puede ser sustituida por la determinación de una serie de biomarcadores sanguíneos que nos informan de manera indirecta sobre el estado del metabolismo de Fe³.

El DA de Fe refleja disminución en los depósitos y el parámetro analítico utilizado para su valoración es la ferritina sérica, que se origina en las células que almacenan Fe, fundamentalmente hepatocitos y células reticuloendoteliales. Existe una correlación lineal entre la ferritina sérica y los depósitos de ferritina en los tejidos. Se acepta como punto de corte para definir DA en los depósitos de Fe un valor <30 µg/L. Un punto de corte tan bajo puede no ser útil en situaciones asociadas a inflamación, en las que los niveles de ferritina aumentan, ya que se comporta como reactante de fase aguda. Así en un estudio realizado en 37 pacientes anémicos con IC, en el que 27 (73%) presentaban déficit en los depósitos de Fe determinados mediante biopsia de médula ósea, los niveles de ferritina se encontraban por encima de 30 µg/L en la mayoría de los casos⁴. Por este motivo, en procesos crónicos se utiliza un punto de corte superior en este caso <100 µg/L.

El Fe circulante en sangre está en su mayor parte unido a proteínas, en forma de transferrina. Por tanto, el Fe disponible para el metabolismo celular viene determinado por el Fe sérico y la capacidad total de fijación de Fe por la transferrina (TIBC, acrónimo en inglés de *total iron binding capacity*), valores a partir de los cuales podemos obtener la tasa de saturación de transferrina (TSat), como ratio entre Fe sérico y TIBC x 100. Un valor de TSat <20% indica un déficit de Fe disponible para el metabolismo celular. Es importante tener en cuenta que en situaciones de malnutrición la síntesis hepática y los niveles plasmáticos de transferrina pueden ser bajos, lo que puede condicionar

artificialmente valores de TSat desproporcionadamente elevados en relación al contenido real de Fe.

Cuando los valores de ferritina oscilan entre 100-300 µg/L el diagnóstico de déficit de Fe es más complejo. Esta franja de valores de ferritina es frecuente en pacientes con enfermedades crónicas con activación proinflamatoria. Estos valores de ferritina suelen asociarse con depósitos normales o levemente aumentados, por lo que el diagnóstico de DA no puede realizarse. Sin embargo, si el Fe disponible por los tejidos, medido como TSat <20% es bajo, podemos establecer el diagnóstico de DF de Fe.

Por tanto, en enfermedades crónicas, como es el caso de la IC, el DA de Fe se define por un valor de ferritina sérica <100 µg/L, y se distingue del DF en el que los valores de ferritina sérica están dentro de rangos normales 100-300 µg/L, pero con un valor bajo de TSat <20%. La tabla 1 resume estos criterios diagnósticos.

El Fe juega un papel fundamental en la eritropoyesis, y existen una serie de marcadores en sangre periférica que nos indican que la eritropoyesis se está realizando con un aporte de Fe insuficiente. Estos marcadores son útiles también para valorar la respuesta al tratamiento con suplementos de Fe. Los reticulocitos son los primeros eritrocitos liberados a la circulación y están presentes durante 1-2 días. Un contenido de Hb en reticulocitos bajo, <28 pg, es un indicador temprano de que el aporte de Fe es insuficiente y es también un indicador de repuesta a la terapia con Fe endovenoso, observando en estos casos un incremento en sus valores a los 2-4 días del inicio de la terapia. Otros indicadores de eritropoyesis deficitaria en Fe pero en este caso más tardíos son: incremento en % eritrocitos hipocrómicos (>2,5%) y el incremento en los valores de protoporfirina zinc eritrocitaria, producto de una síntesis anormal de la Hb. Dentro de los parámetros que indican una eritropoyesis deficitaria en Fe están los índices hematológicos básicos: la Hb, el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) que nos perfilan la anemia microcítica e hipocrómica.

La amplitud o intervalo de distribución de los eritrocitos (ADE,

IDE o su acrónimo en inglés *RDW red cell distribution width*) refleja la heterogeneidad en el VCM de los eritrocitos, y es otro parámetro que indica déficit de Fe, aunque es muy poco específico ya que un valor elevado de ADE se observa en otro tipo de anemias (déficit de B12 o ácido fólico, anemia de proceso crónico y anemia sideroblástica). En pacientes con IC valores elevados de ADE se asocian con un pronóstico desfavorable, con mayor mortalidad y tasas de hospitalización⁵.

Debido a la estrecha relación entre el metabolismo del Fe y la eritropoyesis, los pacientes con déficit de Fe suelen tener niveles elevados de eritropoyetina plasmática y por tanto son indicadores de una eritropoyesis deficitaria en Fe.

El incremento en el receptor soluble de transferrina (RST o su acrónimo en inglés *soluble transferrin receptor sTfR*) es también un indicador de déficit de Fe. Cuando el Fe disponible para las demandas metabólicas es insuficiente se produce una regulación al alza de este receptor con objeto de poder mantener la entrada de Fe a la célula. Los niveles de RST miden la demanda tisular de Fe y la actividad eritropoyética, pero no los depósitos de Fe. La combinación de la determinación de ferritina, que refleja el estado de los depósitos de Fe, junto con el RST, que mide las demandas tisulares de Fe, puede aportar una medida más exacta del estado del Fe. Sin embargo, no se han realizado estudios con el RST para guiar la terapia y por tanto debe considerarse como una herramienta de investigación.

Implicaciones clínicas del déficit de hierro en pacientes con IC

Se ha descrito un aporte dietético de Fe insuficiente en pacientes con IC, más marcado en pacientes con clases funcionales más avanzadas⁶. La absorción intestinal puede ser reducida debido a diferentes mecanismos. Por una parte, componentes de la dieta como los taninos (té y el café), los oxalatos (espinacas), o los fosfatos (productos lácteos), o fármacos antiácidos pueden reducir la absorción Fe. Por otra parte, puede

haber una reducción en la expresión de proteínas de transporte en el enterocito mediada por niveles circulantes elevados de hepcidina. En modelos animales se ha demostrado una pérdida de capacidad de regulación al alza de los sistemas de transporte intestinal de Fe en situaciones de déficit de Fe asociado a IC⁷.

En el desarrollo del DF de Fe parece jugar un papel fundamental la activación proinflamatoria, y la coexistencia de otros procesos inflamatorios concomitantes asociados a IC, como la insuficiencia renal o las infecciones crónicas. En este contexto la hepcidina juega un papel fundamental.

Diferentes mecanismos no hemodinámicos, en los que el metabolismo del Fe está implicado, pueden ser responsables del deterioro en la tolerancia al ejercicio que sufren los pacientes con IC. Un aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos, o una mala utilización del mismo por el músculo esquelético durante el ejercicio, pueden contribuir a un deterioro funcional significativo.

En pacientes con IC sistólica el déficit de Fe se asocia con consumo pico de oxígeno reducido y con una respuesta ventilatoria al ejercicio aumentada⁸. Estas diferencias en la capacidad de ejercicio se observan tanto en pacientes anémicos como no anémicos. El déficit de Fe en pacientes con IC también se asocia con mayor prevalencia de síntomas depresivos³.

Los mecanismos que correlacionan el déficit de Fe con una pobre clase funcional y un pronóstico desfavorable no son totalmente conocidos. La disfunción del miocardio y el músculo esquelético se encuentran en el centro de la fisiopatología. Existen evidencias procedentes de modelos de experimentación animal en ratas con anemia y déficit de Fe en los que se demuestra una activación simpática, con aumento del gasto cardíaco, hipertrofia ventricular izquierda y finalmente dilatación ventricular⁹. También se ha observado en estos modelos aumento de péptidos natriuréticos, remodelado de la matriz extracelular y disfunción mitocondrial¹⁰.

La capacidad oxidativa tisular y la capacidad de transporte de oxígeno son los principales determinantes de la capacidad de ejercicio y del rendimiento físico. La primera condiciona fundamentalmente la resistencia, la eficiencia energética y el esfuerzo submáximo, y la segunda, determina la capacidad aeróbica y el máximo esfuerzo. La capacidad oxidativa tisular se ve afectada de forma progresiva a medida que se agrava el déficit de Fe, y se ve alte-

rada en fases en las que todavía no existe anemia. Por su parte la capacidad de transporte se ve afectada en casos de déficit de Fe más severo, en los que existe anemia¹¹.

Referencias

- Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1252-3.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2436-48.
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013; 34: 816-29.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2485-9.
- Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*. 2010; 16: 230-8.
- Hughes CM, Woodside JV, McGartland C, et al. Nutritional intake and oxidative stress in chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22: 376-82.
- Naito Y, Tsujino T, Fujimori Y, et al. Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats. *J Hypertens*. 2011; 29: 741-8.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1872-80.
- Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of betablockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol*. 2002; 2: 1.
- Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, et al. Adaptive response of the heart to longterm anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296: H585-93.
- 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 Feb;131(2S-2):676S-688S.

Tabla 1. Estudio del metabolismo del hierro en pacientes con IC.

Variable	Normal	Déficit funcional de Fe	Déficit absoluto de Fe
TSat	20-45%	<20%	<20%
Ferritina	100-300 µg/L	100-300 µg/L	<100 µg/L

TSat: tasa de saturación de transferrina.



Abordaje terapéutico del déficit de hierro

DR. JOSEP COMÍN COLET

Director del Programa de Insuficiencia Cardíaca del Hospital del Mar (Barcelona)

Las 5 comorbilidades más frecuentes en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) son: la hipertensión, la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipercolesterolemia y la anemia¹. Esta última se ha convertido en una comorbilidad emergente en los pacientes con ICC por su alta frecuencia e impacto negativo en pronóstico y calidad de vida^{2,3}. La prevalencia de anemia depende de la definición de anemia utilizada y de la subpoblación estudiada y oscila entre el 30 y el 50% de los pacientes con ICC. En este sentido las definiciones más usadas son: la que toma como punto de corte de hemoglobina 12 g/dL, o bien la usada por la OMS¹ (hemoglobina con un punto de corte de 13 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres)¹. Las bases fisiopatológicas por las cuales el déficit de hierro (Fe) puede afectar el pronóstico y los síntomas de los pacientes más allá de su papel en la eritropoyesis, no están bien establecidas. No es desconocido el rol primordial del Fe en el metabolismo energético a nivel del músculo esquelético y cardíaco: algunos autores postulan que la deficiencia de Fe podría asociarse a un estado de privación energética a nivel celular que se traduciría en una peor evolución de los pacientes^{2,3}. En este sentido, estudios recientes han demostrado que en pacientes con ICC y disfunción sistólica existe una reducción de los niveles de Fe intra-miocárdico en comparación a sujetos control⁴ y que la administración de Fe parenteral en pacientes con disfunción sistólica y déficit de Fe, aunque no tengan anemia, se asocia a una mejoría de los parámetros de función sistólica del ventrículo izquierdo⁵.

No existe un consenso establecido para el diagnóstico de déficit de Fe en pacientes con ICC. En el estudio FAIR-HF⁶ (*Ferinject Assessment in patients with Iron deficiency and Chronic Heart Failure*) se consideró déficit de Fe si los pacientes tenían una ferritina <100 µg/L o una ferritina entre 100 y 300 µg/L si el % de saturación de transferrina era

<20%. Otros estudios recientes usan la definición sugerida por la guías de actuación nefrológicas en las que el déficit de Fe se define cuando existe una ferritina <100 µg/L o si esta toma valores superiores, el % de saturación de transferrina es <20%². En cualquier caso existe unanimidad en que la valoración del estado del Fe debe hacerse teniendo en cuenta diversos parámetros y el estado inflamatorio del paciente.

Ferrotterapia en pacientes con ICC

En el ámbito de la ICC se ha evaluado fundamental el uso del Fe sacarosa y de la carboximaltosa férrica¹. La diferencia entre las diversas moléculas de Fe de uso parenteral radica en la cubierta carbohidrata-

da que es lo que le confiere al complejo Fe-carbohidrato estabilidad y modula la velocidad de liberación del Fe elemental. Esto conlleva diferencias en términos de seguridad, riesgo de anafilaxia y toxicidad respecto a otros preparados como el Fe dextrano¹.

El Fe sacarosa es un complejo de hidróxido de Fe III asociado a un carbohidrato (sacarosa). En condiciones fisiológicas es muy estable. Por su peso molecular no se elimina por vía renal ni diálisis. A diferencia de otras moléculas, no es fagocitado por las células del parénquima hepático (daño potencial celular) lo que mejora su perfil de seguridad. Es más biodisponible para la eritropoyesis que el Fe dextrano. Una vez administrado se une rápidamente a proteínas plasmáticas, principalmente la transferrina y después a la ferritina¹.

El Fe sacarosa no tiene inmunogenicidad ni se asocia a reacciones anafilácticas fatales aunque se han reportado reacciones anafilactoides o pseudoalérgicas (tasa del 0,0046%)¹.

La carboximaltosa férrica es un complejo férrico de polímero de carbohidratos (maltosa) con una alta afinidad por su depósito a nivel de la médula ósea. Su vida media es de 7 a 12 horas. Su eliminación renal es mínima. Las ventajas de la carboximaltosa férrica radican en un mejor perfil de seguridad ya que permite la aplicación de una gran dosis de Fe en una sola administración (hasta 1.000 mg)¹.

Varios estudios han evaluado la seguridad y eficacia de la administración de Fe parenteral en pacientes con ICC, anemia y/o déficit de Fe. En un estudio abierto no controlado, Bolger et al. trataron con hierro

Tabla 1. Principales características de los ensayos clínicos con hierro carboximaltosa (HCM) en ICC.

	Estudio FAIR-HF	Estudio CONFIRM-HF*	Estudio EFFECT-HF*
Nº pacientes incluidos/previstos	459	300	160
Principales criterios de inclusión	ICC. NYHA: II/III (FEVI ≤40%/≤45%), Hb=9,5–13,5 g/dL, déficit de Fe [#]	ICC. NYHA: II/III (FEVI ≤45%), BNP >100 pg/mL o NT-proBNP >400 pg/mL, déficit de Fe [#]	ICC. NYHA: II/III (FEVI ≤45%), BNP >100 pg/mL, NT-proBNP >400 pg/mL, pVO ₂ 10-18 mL/kg/min, déficit de Fe [#]
Diseño	Multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de seguimiento	Multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de seguimiento	Multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con medicación habitual, de 24 semanas de seguimiento
Tratamiento y dosis	Fase de corrección: 200 mg HCM IV/semana hasta repleción. Fase mantenimiento: 200 mg/4 semanas, si procede	HCM IV el día 0 en dosis total (dosis únicas de 500/1000 mg) y a la semana 6, 12, 24 y 36, si procede (según analítica Fe)	HCM IV: día 0 en dosis total (dosis únicas de 500/1000 mg) y semana 6, 12, 24 y 36, si procede (según analítica Fe)
Endpoint principal	Cambio en el PGA y en la clase NYHA entre el día 0 y la semana 24 vs. placebo	Cambio en el 6MWT entre el día 0 y la semana 24 vs. placebo	Cambio en el pVO ₂ entre el día 0 y la semana 24 vs. medicación habitual
Otros endpoints secundarios	Cambios en 6MWT, cuestionarios CdV (incl. KCQLQ), función renal	Cambios en marcadores férricos, biomarcadores cardíacos, clase NYHA, CdV	Cambios en marcadores férricos, función renal y cardíaca, clase NYHA, CdV

FEVI: Fracción eyección ventricular izquierda. # Déficit de hierro: ferritina <100 ng/mL o <300 ng/mL si TSAT <20%. CdV: Calidad de Vida. PGA: Patient Global Assessment. 6MWT: test de la caminata de 6 minutos. pVO₂: Consumo de oxígeno (mL/kg/min)

* Estudios todavía en marcha. Estudio CONFIRM-HF: previsto primeros resultados final 2014; estudio EFFECT-HF: previsto primeros resultados 2015; Estudio FAIR-HF: Anker SD et al. N Engl J Med 2009;361:2436–48.

sacarosa 16 pacientes con ICC, anémicos con déficit de Fe. Tras un seguimiento de 92±6 días, se observó un aumento de la hemoglobina de 11,2±0,7 g/dL a 12,6±1,2 g/dL, una mejoría de la clase funcional de la NYHA, una mejoría en la calidad de vida medida con el cuestionario *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*, y mejoría en la distancia en la prueba de la marcha de los 6 minutos¹.

En el año 2007, Toblli et al. publicaron un ensayo unicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en 40 pacientes con ICC, anemia y disfunción renal¹. Los pacientes recibieron Fe intravenoso (sacarosa) (n = 20) o solución salina fisiológica (n = 20) durante 5 semanas. Con el tratamiento activo se demostró una mejoría significativa de la hemoglobina, de la función renal, de la calidad de vida y de marcadores de riesgo como los péptidos natriuréticos. Esto se acompañó de cambios favorables en el grupo que recibió Fe en términos de función sistólica y distancia caminada en el test de 6 minutos.

En esta misma línea, el estudio FERRIC (*Ferric Iron Sucrose in Heart Failure*)¹ comparó de forma aleatoria, abierta, la corrección del déficit de Fe en pacientes anémicos y no anémicos en términos de capacidad funcional (pico de VO₂) en un total de 35 pacientes (aleatorización 2:1) durante 16 semanas. Se observó una mejoría modesta de la hemoglobina y una tendencia a la mejoría del objetivo primario, que sí fue significativa en el subgrupo de pacientes anémicos. Los pacientes que recibieron tratamiento mejoraron de forma significativa su percepción de síntomas independientemente de la presencia o ausencia de la anemia.

El estudio FERRIC sirvió como piloto del estudio más grande publicado hasta la fecha con Fe parenteral en pacientes con ICC y déficit de Fe, con o sin anemia: el estudio FAIR-HF⁸. Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en el que 459 pacientes con ICC en clase funcional II-III recibieron carboximaltosa férrica o placebo (2:1) durante 24 semanas. El objetivo primario del estudio incluyó la clase funcional de la NYHA y cambios en el PGA (*Patient Global Assessment*), que es una escala subjetiva de mejoría. Es de destacar que este estudio fundamentase su valoración de eficacia en objetivos centrados en el paciente.

El grupo que recibió Fe recibió 200 mg semanales hasta la corrección del déficit y después una dosis de mantenimiento mensual hasta completar el seguimiento del objetivo primario y el de seguridad. Los

pacientes incluidos tenían una FEVI menor del 40% si eran clase funcional II de la NYHA o menor del 45% si eran clase funcional III de la NYHA, y una hemoglobina entre 9,5 y 13,5 g/dL. En este estudio se observó una mejoría significativa de las dos variables principales (clase NYHA y PGA) en el grupo que recibió FE, ya evidente desde la semana 4 de tratamiento. También se demostró una mejoría muy significativa en la distancia caminada en el test de 6 minutos y en la calidad de vida medida con el cuestionario específico para pacientes con ICC, el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) y el cuestionario genérico EQ-5D (EuroQol 5 dimensiones). Los efectos beneficiosos fueron independientes de la presencia o ausencia de anemia⁶⁻⁹.

Los acontecimientos adversos fueron más frecuentes en el grupo placebo, observando una menor tasa de mortalidad e ingresos en la rama que recibió tratamiento activo aunque estas diferencias no fueron significativas (el estudio no estaba diseñado para dar respuesta a estas variables, que se exploraron por aspectos de seguridad).

Diversos estudios actualmente en marcha pretenden confirmar los resultados del FAIR-HF y explorar pautas de administración de carboximaltosa férrica más intensivas, que permitan una corrección del déficit de hierro con pautas más rápidas en el ámbito de los hospitales de día. Estas pautas, que permiten administrar hasta 1.000 mg de carboximaltosa férrica en una sola sesión de unos 15 minutos, permiten corregir el déficit de Fe de forma rápida en ámbito ambulatorio (hospitales de día) de forma ventajosa para el paciente, ya que le ahorra sucesivas visitas para recibir por vena las dosis de corrección; y evidentemente para el sistema, ya que reduce la necesidad de uso de hospital de día para cada paciente. La experiencia inicial con este tipo de pautas más rápidas ha demostrado su seguridad y eficacia en el ámbito de las enfermedades inflamatorias intestinales que cursan con anemia ferropénica².

Uso de la eritropoyetina en la anemia de la insuficiencia cardiaca

Nuestro grupo analizó el uso de la terapia combinada de Fe intravenoso y eritropoyetina en un estudio no aleatorizado, abierto y controlado¹⁰. Los objetivos del estudio fueron evaluar la eficacia de la corrección de la anemia en el subgrupo de pacientes anémicos de edad avanzada con ICC avanzada mediante el uso combina-

do de Fe sacarosa por vía intravenosa y eritropoyetina beta humana recombinante. En este estudio se observó un efecto beneficioso en los niveles de péptidos natriuréticos, clase funcional y acontecimientos clínicos incluyendo hospitalizaciones, en el grupo tratado. Sin embargo, estudios recientes¹¹ no han demostrado beneficio en la adición de eritropoyetina en el manejo de la anemia cuando el estado del Fe está corregido.

En resumen, el déficit de Fe es sin duda una comorbilidad emergente en el ámbito de la ICC por su alta prevalencia e impacto en pronóstico y estado funcional de los pacientes. Es importante remarcar que es de las pocas comorbidades asociadas a la IC en la que su corrección ha demostrado beneficios objetivos en estos pacientes con un perfil de seguridad muy elevado. Por ello, es preciso aumentar la concienciación de los profesionales del ámbito de la IC hacia esta comorbilidad y fomentar su búsqueda activa para plantear su corrección con las herramientas terapéuticas disponibles.

Referencias

1. Comin-Colet J, Almenar L. Tratamiento de la anemia en el síndrome cardiorenal. *Rev Esp Cardiol Supl* 2012; 12(A):21-26.
2. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(10):1164-1172.
3. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31(15):1872-1880.
4. Maeder MT, Khammy O, dos RC, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(5):474-480.
5. Gaber R, Kotb NA, Ghazy M, Nagy HM, Salama M, Elhendy A. Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography* 2012; 29(1):13-18.
6. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25):2436-2448.
7. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intra-

Estudios recientes han demostrado que el déficit de hierro en pacientes con ICC se asocia a una mayor mortalidad, menor clase funcional, pérdida de capacidad máxima de esfuerzo y peor calidad de vida. Este efecto es independiente de la presencia o ausencia de anemia.



La insuficiencia cardiaca en el anciano, más allá del miocito

DR. JORDI GRAU AMORÓS

Médico adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Municipal de Badalona (Barcelona)

La incidencia de insuficiencia cardiaca (IC) en octogenarios llega hasta el 40% y su mortalidad, a los 5 años del debut de IC, al 81%. Son múltiples los cambios en el envejecimiento vascular que facilitan el desarrollo de IC (disminución de miocitos, cambios en la matriz extracelular, aumento de la rigidez e impedancia aórtica...). El tratamiento no difiere del adulto joven pero conlleva una mayor complejidad impuesta por las limitaciones fisiológicas y cambios en la farmacocinética asociados al envejecimiento: enlentecimiento del tránsito intestinal; aumento en el volumen de distribución para fármacos liposolubles y disminución para hidrosolubles; disminución de albúmina plasmática con aumento de la fracción libre activa de fármaco; reducción de los procesos oxidativos, del flujo hepático y de los sistemas enzimáticos con riesgo de toxicidad por acumulación más acentuada por la reducción del filtrado glomerular.

Además, entre un 40 y un 70% de los ancianos con IC tienen 5 o más enfermedades acompañantes a la IC. Algunas de estas comorbilidades son la causa de la IC (HTA y cardiopatía isquémica). Otras, acompañan y complican el curso del paciente. El control intensivo de la glucemia en el paciente diabético muestra efectos negativos en el pronóstico de la IC; pero la hiperglucemia de estrés en la IC aguda también es factor de peor pronóstico a medio plazo. La coexistencia de EPOC e IC dificulta el diagnóstico inicial y de las descompensaciones agudas; a la vez que interfiere en alcanzar el tratamiento óptimo de la IC. La anemia es altamente prevalente y con frecuencia acom-

paña a la insuficiencia renal crónica que constituye uno de los factores con carácter pronóstico negativo más potente en la IC. Sin embargo, el éxito en el manejo global de las comorbilidades aporta un aumento en la calidad de vida del paciente, objetivo principal del tratamiento de la IC en el anciano en los próximos años (ensayo FAIR-HF).

En este escenario, cobra un valor trascendental la Valoración Geriátrica Integral (VGI) que complementa la anamnesis y la exploración física de todo paciente con escalas reproducibles y comparables del estado funcional, cognitivo y social del paciente.

1. Valorar el estado funcional

En el paciente anciano incorporamos a la escala de NYHA, otras para medir las actividades instrumentales (cocinar, comprar...) y las actividades básicas de la vida diaria (aseo personal, continencia de esfínteres...) que marcan la autonomía personal. Para las primeras la escala más utilizada es la de Lawton-Brody y para las segundas el índice de Barthel. Ambas son escalas subjetivas, pero en los últimos tiempos estudios incorporando el test de 6 min. marcha en IC aportan objetividad a la valoración funcional de estos pacientes.

2. Valorar el deterioro cognitivo

Presente en el 50% de pacientes con IC. El diagnóstico es clínico, pero las escalas de evaluación estandarizadas

nos ayudan a establecer el mismo; las más conocidas y utilizadas son el test de Pfeiffer y el Mini Examen Cognoscitivo. Es de lamentar la falta de estudios que evalúen la repercusión sobre la morbimortalidad de un programa de tratamiento específico del deterioro cognitivo, factor predisponente clave en el desarrollo de síndrome confusional agudo que a su vez es factor pronóstico para discapacidad y mortalidad a corto plazo en la IC.

3. Valorar la fragilidad

Estado de vulnerabilidad presente entre el 25-50 % de los adultos mayores con IC. El mejor instrumento para medirla es el fenotipo de fragilidad elaborado a partir del *Cardiovascular Health Study*, basado en la presencia de 3 o más criterios de Fried (peso, fuerza de prensión, velocidad de la marcha, consumo calórico, sensación de cansancio). También el número de fármacos que toma el paciente es una buena medida de fragilidad. La polifarmacia incrementa el riesgo de interacciones y efectos secundarios alcanzando el 90% al superar los diez fármacos. Estos efectos pueden ser más invalidantes que la propia IC (caídas, inestabilidad, síncope, fatiga, anorexia) y dificultan el tratamiento óptimo. Así, por ejemplo, la insuficiencia renal por antiinflamatorios; hipotensión secundaria a vasodilatadores que impiden dosis óptimas de betabloqueo o IECA; o la taquicardia por betamiméticos reemplazables por corticoides o anticolinérgicos inhalados.

El interés de la VGI en el pronóstico de la IC ha sido reforzada por el desarrollo de dos instrumentos diseñados a partir de cohortes de IC:

- BI-EFFECT. Añade el índice de Barthel a los criterios del EFFECT. Construido a partir de pacientes de más de 65 años atendidos por agudización de IC. Mejora de forma significativa la predicción de mortalidad a 30 días.
- MPI Score (*Multidimensional Prognostic Index*). Incorpora ítems relacionados con la VGI (evaluación de la función física, estado mental, comorbilidad, situación nutricional, riesgo de desarrollo de úlceras por presión, medicación y apoyo social), y clasifica a los pacientes en diferentes categorías de riesgo de mortalidad precoz según la puntuación obtenida. Proporciona un pronóstico de riesgo de mortalidad precoz post-ingreso superior a la ofrecida por la clase funcional NYHA y los instrumentos EFFECT y ADHERE.

Referencias:

1. Pilotto A, Addante F, Franceschi M, Leandro G, Rengo G, D'Ambrosio P et al. Multidimensional Prognostic Index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3:14-20.
2. Oudejans I, Mosterd A, Zuijthoff NP, Hoes AW. Comorbidity drives mortality in newly diagnosed heart failure: a study among geriatric outpatients. *J Card Fail.* 2012;18:47-52.

Esta Newsletter se realiza gracias a

