



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Departamento de Medicina**

**Universidad Autónoma de Barcelona**

**Programa de Doctorado en Medicina**

## **TESIS DOCTORAL**

**Impacto del déficit de hierro en los síntomas,  
capacidad funcional y calidad de vida  
relacionada con la salud en pacientes con  
insuficiencia cardiaca crónica: nuevas  
evidencias**

**Doctoranda:** Cristina Enjuanes Grau

**Co-directores de la tesis:**

Josep Comín Colet

Mercè Cladellas Capdevila

**Mayo, 2017.**



# Índice

<b>Agradecimientos</b> .....	5
<b>Acrónimos</b> .....	7
<b>Introducción</b> .....	8
1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca: magnitud del problema.....	8
2. Cambio de paradigma en la atención sanitaria: análisis conceptual de nuestra realidad.....	12
2.1. Reorientación de la atención sanitaria: sistemas más orientados a la cronicidad.....	15
2.2. Nuevos modelos conceptuales para los retos de la práctica médica actual: medicina centrada en la persona.....	16
3. Cambio de paradigma en los objetivos de eficacia de las intervenciones terapéuticas: resultados centrados en el paciente.....	18
3.1. Calidad de vida relacionada con la salud.....	19
3.2. Síntomas.....	24
3.3. Capacidad de esfuerzo.....	26
4. Cambio de paradigma en los objetivos terapéuticos: análisis del rol de las comorbilidades.....	31
5. El déficit de hierro como comorbilidad emergente.....	33
5.1. Diagnóstico del déficit de hierro y datos de prevalencia.....	33
5.2. Déficit de hierro en insuficiencia cardiaca: influencia clínica y pronóstica .....	37
5.3. El déficit de hierro como objetivo terapéutico: evidencias.....	39
5.4. Bases fisiopatológicas y mecanismos implicados en el impacto clínico del déficit de hierro en IC .....	45
5.4.1. Hierro sistémico, hierro celular y metabolismo energético: aspectos clave .....	45
5.4.2. Déficit de hierro y/o anemia: evidencias y controversias.....	48
5.5. Déficit de hierro e IC: necesidades no cubiertas.....	49
<b>Justificación</b> .....	51

<b>Hipótesis de trabajo</b> .....	53
<b>Objetivos por proyectos</b> .....	54
<b>Métodos y resultados</b> .....	55
Artículos publicados	
<b>Proyecto 1:</b> <i>Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status</i> .....	55
<b>Proyecto 2:</b> <i>Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study</i> .....	65
<b>Proyecto 3:</b> Estado del hierro en la insuficiencia cardiaca crónica: impacto en síntomas, clase funcional y capacidad de ejercicio submáxima.....	74
<b>Discusión conjunta</b> .....	84
Limitaciones metodológicas.....	94
<b>Conclusiones</b> .....	96
<b>Aplicabilidad de los resultados</b> .....	98
<b>Perspectivas futuras</b> .....	100
<b>Bibliografía</b> .....	102

# Agradecimientos

En los momentos de reflexión, en los que toca parar, hacer balance y pensar, aparecen muchos recuerdos (recordar: del latín *re-cordis*, volver a pasar por el corazón), pero sobretodo agradecimientos.

Mis agradecimientos van hacia todos los que me han acompañado en estos años de formación. A todos los profesionales que desde el ámbito universitario hasta hoy me han servido de modelo, en mi preparación como médico y en mi formación como especialista. A mis compañeros de facultad con los que compartimos momentos inolvidables y a mis maestros y también amigos de Tenerife de los que guardo un grandísimo recuerdo.

El inicio de mi trayectoria en la subespecialidad de Insuficiencia Cardíaca ha supuesto una maduración como especialista y una experiencia única en el ámbito formativo. En esta etapa quiero agradecer en especial al Dr. Bruguera, antiguo jefe de Servicio de Cardiología del Hospital del Mar, su confianza depositada en mí y en otros que como yo, con poca experiencia pero buena actitud y muchas inquietudes por trabajar, nos ha sabido dar el soporte y apoyo necesarios en el inicio de una nueva etapa. A todo el equipo de Insuficiencia Cardíaca “Litoral-Mar”, atención primaria y hospital, médicos y enfermeras, de un gran valor humano y que día a día dan sentido al concepto de trabajo en equipo. A mis compañeros de Cardiología del Hospital del Mar y del IMIM, con los que he trabajado durante unos años, por todo lo que he aprendido de ellos y por el buen ambiente de trabajo que hace que todo sea un poco más fácil. Dejo para el final un agradecimiento muy sincero al Dr. Josep Comín, jefe de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, por darme la oportunidad de formar parte del equipo y poder participar de un modelo de atención a la Insuficiencia Cardíaca que es referente nacional. Gracias también por introducirme en el mundo de la investigación a un nivel tan competitivo, por los buenos consejos y por la generosidad de tanto tiempo dedicado a enseñar, pero sobre todo por la gran capacidad de liderazgo, sabiendo motivar y contagiar el entusiasmo y las ganas de disfrutar del trabajo a diario, pasándolo bien y poniendo en valor la importancia de las cosas bien hechas.

A mis directores de tesis, Dr. Josep Comín y Dra. Mercè Cladellas, agradecer una vez más el apoyo incondicional y el gran soporte y dedicación que he tenido. Es un lujo poder recibir formación de profesionales con tanta experiencia en este ámbito.

También quiero agradecer a todos los pacientes que se han cruzado en mi camino a lo largo de 12 años de recorrido por la medicina. Los pacientes son la razón de nuestro trabajo, nos enseñan cómo son las enfermedades y nos orientan sobre su abordaje sin olvidar que gracias a su generosidad podemos ampliar nuestros conocimientos científicos. A ellos va dirigida esta tesis.

Y por último, dar las gracias a Jordi por hacer que la vida sea mejor y a toda mi familia, en especial a mis padres y hermana, con los que he crecido como persona y de los que he aprendido que la grandeza reside en las pequeñas cosas, gracias por el amor y apoyo que he recibido siempre.

# Acrónimos

IC: insuficiencia cardiaca

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

NYHA: *New York Heart Failure Association*

MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

IST: índice de saturación de transferrina

K/DOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

sTfR: receptor soluble de transferrina

RDW: *Red cell Distribution Width* o anchura de distribución celular

VCM: volumen corpuscular medio

MHC: hemoglobina corpuscular media

T6M: test de 6 minutos

FAIR-HF: *Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure.*

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyetina

ATP: adenosin-tri-fosfato



# Introducción

## 1. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca: magnitud del problema.

La insuficiencia cardíaca (IC) es la manifestación más avanzada de la mayoría de las cardiopatías. A pesar de los avances realizados en las últimas décadas, la IC es una patología de elevada complejidad clínica que alcanza dimensiones epidémicas y condiciona un mal pronóstico y una peor calidad de vida (1,2). Además, la elevada frecuentación hospitalaria y la carga económica que supone para el sistema sanitario hacen de esta patología un auténtico reto para los sistemas de salud (3).

La IC afecta entre el 1-2% de la población global en países desarrollados (4) y aumenta al 10% en pacientes mayores de 75 años (5). Algunos autores defienden que uno de cada cinco individuos desarrollará IC en algún momento de su vida (6). Los datos epidemiológicos en España son escasos, pero en parte superponibles a los existentes en Europa y resto de países occidentales (7). El estudio PRICE (Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca en España), describe una prevalencia de IC en España del 6,8% en 2008 (8). Si analizamos los resultados por rango de edades en este mismo trabajo, la prevalencia fue del 1,3% entre los 45 y 54 años, del 5,5% entre los 55 y los 64 años, del 8% entre los 65 y 75 años y del 16,1% en los mayores de 75 años (8). El impacto que ha tenido a nivel poblacional el mejor manejo de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica, se ha hecho patente con un aumento de las expectativas de vida de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. En este contexto la prevalencia de la IC va en aumento y se espera que siga creciendo en los próximos años, a expensas de una mejoría en la supervivencia global gracias a la disponibilidad de mejores tratamientos y la implementación de programas especializados de manejo de patología (7,9).

El impacto global de la IC, viene condicionado en parte por un pronóstico desfavorable a medio plazo, comparable al de las neoplasias más prevalentes (10). Un 10% de los pacientes que ingresan en el hospital, morirá en el hospital y un 20-40% fallecerá el año siguiente a la hospitalización (11). En nuestro medio y según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la IC es la tercera causa de muerte cardiovascular (detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular) y en 2010 causó el 3% absoluto de las defunciones de varones y el 10% de las de mujeres (12,2).

A pesar de que las cifras de mortalidad son muy elevadas, gracias a los grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y el manejo de esta entidad, la tasa bruta de mortalidad por IC en España ha sufrido un descenso notable en la última década: en el año 2000 la tasa bruta fue de 46 casos/100.000 habitantes, y pasó a 41 casos/100.000 habitantes en el año 2015 (13).

Mientras que la tasa de mortalidad disminuye, la tasa de hospitalización por IC ha ido en aumento en los últimos años. La IC es la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años, pero el punto clave de la hospitalización gira en torno al reingreso. La historia natural de la IC se caracteriza por la presencia de múltiples descompensaciones, que habitualmente requieren hospitalización y que tienden a seguir un patrón bimodal, con picos de mayor frecuencia tras el diagnóstico (30% de las rehospitalizaciones) y en la fase final (50% de las rehospitalizaciones) (14), de hecho, se estima que la tasa de reingreso en el primer mes post-alta está entre el 20 y el 25% (15). En el año 2011 en España hubo un total de 3,63 millones de ingresos por IC, lo que supuso un 1'8% de todas las hospitalizaciones, de todas ellas, sólo 63.754 fueron debidas a un primer episodio (16).

El consumo de recursos farmacológicos y no farmacológicos en pacientes con IC tiene una repercusión nefasta a nivel de costes sanitarios. Un estudio de costes de base poblacional realizado en Cataluña donde se evaluaron los costes sanitarios de los pacientes con IC y se compararon con la población global, mostró que el consumo sanitario por IC en un año fue de 536 millones de euros, lo que constituyó un 7.1% del presupuesto sanitario total. El 39 % de este gasto estaba relacionado con costes derivados de un ingreso hospitalario (3) lo que pone de manifiesto que el impacto de la IC en el consumo sanitario viene condicionado en su mayor parte por las hospitalizaciones. Sin embargo, es interesante remarcar que el gasto sanitario también viene determinado por el grado de complejidad del paciente y la presencia de comorbilidades. En este mismo estudio, la mitad de los recursos totales gastados en IC fue consumida por un 15% de los pacientes, que se correspondían con un perfil de mayor complejidad. También se pudo observar como el gasto sanitario por año se incrementa de forma exponencial en función del número de comorbilidades: 1.147 euros/año de gasto en pacientes con una comorbilidad y 16.806 euros/año en pacientes con más de 9 comorbilidades (3).

El análisis de esta patología desde la perspectiva del paciente o del cuidador tampoco es esperanzador. El paciente diagnosticado de IC deberá asumir una condición crónica asociada a tratamiento médico de por vida, con un cambio en su pronóstico vital y una

alteración en su rutina diaria por limitación sintomática que le condicionará peor calidad de vida y elevado riesgo de frecuentación hospitalaria (17,18).

Los avances farmacológicos y no farmacológicos en el tratamiento de esta entidad, junto con la generalización de la implantación de los programas de manejo de IC en las últimas décadas, han supuesto una evolución favorable en términos de reducción de mortalidad (19,20). Sin embargo, a pesar de los avances mencionados, la situación actual de este problema de salud sigue siendo un reto para el profesional y los sistemas sanitarios por varios motivos:

En primer lugar, la epidemiología de la IC está cambiando. En los últimos años nos enfrentamos a una mayor población de pacientes con IC, de edad cada vez más avanzada donde predomina la función sistólica preservada y donde la IC convive con otras patologías crónicas o comorbilidades. La presencia de estos factores, implica cambios a la hora de plantear indicadores de eficacia, pasando a priorizar los objetivos centrados en el paciente por encima de *end-points* duros de reingreso y mortalidad.

En segundo lugar, en este nuevo escenario de incremento progresivo de prevalencia, es importante poner de relieve el impacto asociado a las rehospitalizaciones en los pacientes con IC. Un estudio realizado en Cataluña de base poblacional, con un total de 88.195 mostró una tasa de reingreso por cualquier causa del 30.8% en un año (21). La hospitalización fue un factor predictor independiente de mayor gasto sanitario (3) y además condicionó un peor pronóstico en los pacientes (22). De hecho, si analizamos los datos de este mismo estudio, podemos observar que la mortalidad fue más elevada en los pacientes con una hospitalización en el último año, comparados con la población global (24% vs 14%,  $p < 0.001$ ) (21). Así pues, parecen lógicos los esfuerzos que se están realizando para reducir las hospitalizaciones en estos pacientes con la finalidad de mejorar su pronóstico y contener los costes sanitarios.

En tercer lugar, es muy relevante destacar la limitada representatividad en los ensayos clínicos de este nuevo perfil de paciente contemporáneo actual de "vida real". Es un hecho palpable que la medicina cardiovascular es un área con abundante evidencia científica y particularmente en lo que respecta a la IC disponemos de unas sólidas guías de práctica clínica sustentadas por abundantes ensayos clínicos. Estas bases han supuesto una mejoría considerable en la evolución de los pacientes en términos de reducción de eventos.

A pesar de ello, la generalización de esta evidencia en los pacientes contemporáneos del día a día ha sido cuestionada (23). Estos pacientes difieren de los pacientes de los ensayos clínicos

en diversos aspectos (24): mayor prevalencia de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, mayor edad, mayor porcentaje de hipertensión arterial, predomina el sexo femenino y presentan mayor número de comorbilidades concomitantes como la anemia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la insuficiencia renal (25). De hecho, los ensayos clínicos más relevantes que han sentado las bases de la nueva terapéutica en IC, excluían pacientes mayores de 80 años, pacientes con presencia de comorbilidades y con FEVI preservada (26,27,28) y la media de edad de los participantes de estos ensayos era de 63 años.

El cuarto y último aspecto que define el reto que supone la IC contemporánea hace referencia a la escasa generalización de la aplicación de las recomendaciones que emanan de las guías de práctica clínica: a pesar de que hay evidencia de que un seguimiento adherente a las guías de práctica clínica por parte de los profesionales de la salud se asocia a una mejoría en la evolución de IC (29,30), la traslación a la realidad de este manejo basado en la evidencia ha estado sujeta a un alto grado de variabilidad en la práctica clínica diaria (31).

Por todo lo expuesto anteriormente, los puntos críticos que son necesarios abordar en el manejo y la gestión de la IC en la actualidad, se resumen de la siguiente forma:

- Elevada prevalencia en aumento (2)
- Sistema tradicional con objetivos de eficacia clásicos focalizados en morbimortalidad
- Escasa aplicación clínica de las recomendaciones respaldadas por una amplia evidencia
- Falta de representatividad del paciente de “vida real” en los ensayos clínicos
- Elevada prevalencia de comorbilidades
- Elevada tasa de hospitalización recurrente
- Necesidad de una adecuada atención en todos los ámbitos sanitarios en diferentes momentos del proceso

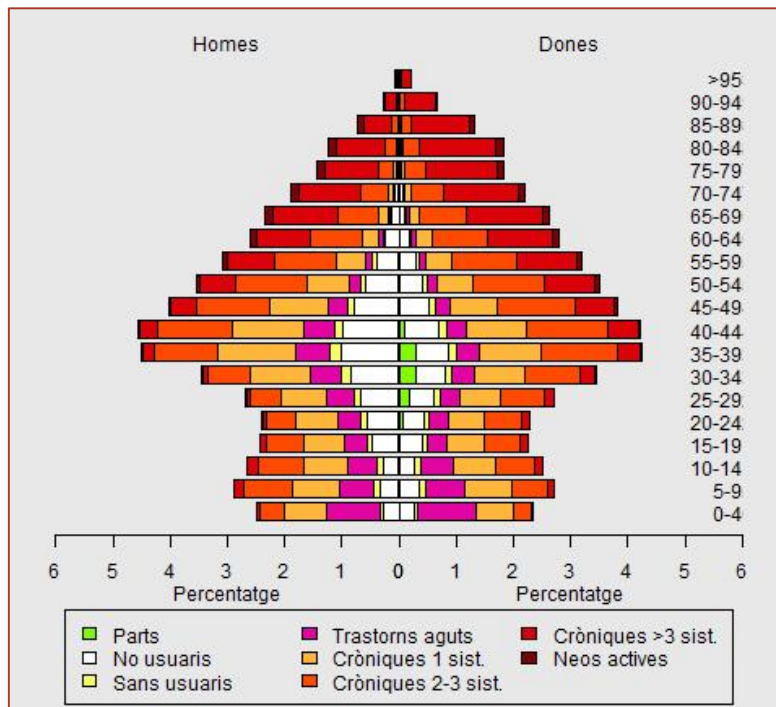
En este escenario, son necesarios más esfuerzos para crear nuevos modelos de gestión de patología que respondan mejor a las necesidades actuales, es decir, que estén centrados en la atención del paciente, que garanticen la continuidad asistencial de forma integral y mejoren la efectividad de cara a optimizar los recursos sanitarios mediante la prevención de la rehospitalización.

## 2. Cambio de paradigma en la atención sanitaria: análisis conceptual de nuestra realidad

En el Siglo XX se ha producido en nuestro país y en todo el mundo occidental un importante cambio desde el punto de vista de la estructura poblacional. La *transición demográfica*, que es el resultado del descenso de la natalidad y la mortalidad, ha condicionado la variación de la estructura por edades de la población, con un incremento en el número de personas de mayor edad. De manera que según los datos de proyección poblacional, la población mayor de 64 años se duplicaría en 40 años, pasando a constituir el 32% de la población total de España en el año 2049 (16).

A medida que se han ido produciendo las modificaciones en la estructura demográfica, se han transformado las causas de enfermedad y muerte en la población, dando paso a lo que se conoce como *transición epidemiológica*. Gracias a los avances científicos, gran parte de las patologías que antes terminaban con un desenlace fatal se cronifican, de manera que el peso de los procesos agudos sobre la morbilidad y mortalidad va disminuyendo a medida que las personas se van haciendo mayores y los procesos crónicos se van haciendo cada vez más frecuentes. Así que podemos afirmar que el patrón epidemiológico dominante en la actualidad está representado por la cronicidad. En concreto, en España, según la encuesta europea de salud en 2009, el 22% de la población mayor de 16 años padece dos o más procesos crónicos, y estos porcentajes se incrementan según la franja de edad.

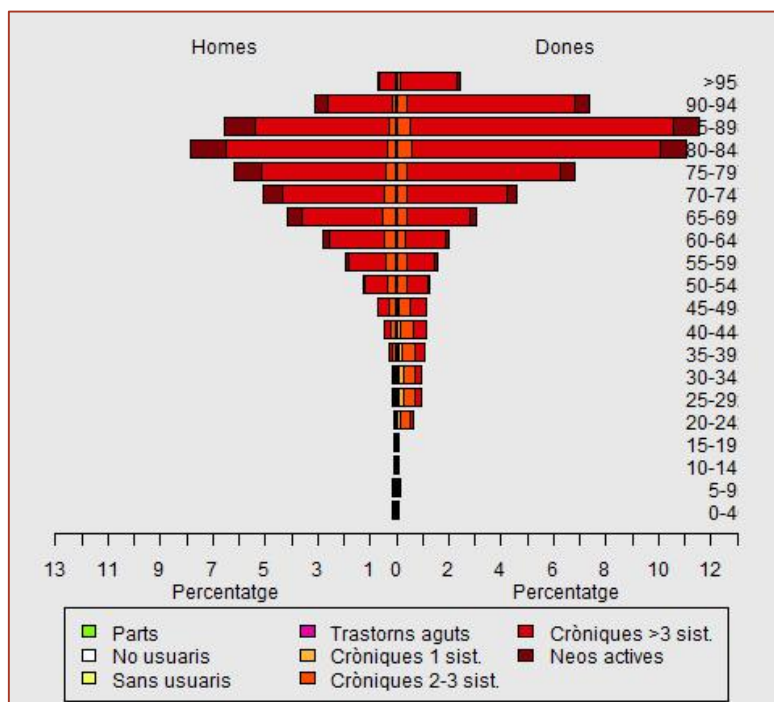
En Cataluña, la situación es superponible. Los datos procedentes de la base de datos de morbilidad poblacional, muestran un elevado porcentaje de patologías crónicas, que se incrementan con la edad (**Figura 1**). De una población total de 7.688.347 en 2015, 2.121.877 (27.6%) personas padecen patologías crónicas que afectan entre 2 y 3 sistemas, y 1.646.352 (21.4%) tienen afectación de más de 3 sistemas.



**Figura 1:** Estado de salud de la población global en Cataluña según edad y sexo (2015, Módulos para el seguimiento de indicadores de calidad, MSIQ)

Todo esto conlleva un envejecimiento de la población con mayor riesgo de presentar IC y secundariamente un incremento en la prevalencia de esta entidad. Este aumento en la esperanza de vida ha transformado la realidad de la IC en un nuevo entorno, con pacientes de edad cada vez más avanzada y con un elevado número de patologías crónicas concomitantes. La **figura 2**, que ejemplifica el concepto de transición demográfica y epidemiológica, nos muestra el grado de complejidad de salud de la población con IC en Cataluña en 2015. Podemos observar por un lado la edad avanzada de los pacientes con IC, así como un elevado porcentaje de comorbilidad en pacientes mayores de 70 años.

El impulso de la medicina basada en la evidencia, el fuerte desarrollo de una medicina cada vez más tecnológica y una formación orientada al terciarismo de los médicos de base hospitalaria dedicados a la Cardiología y especialidades similares, han contribuido a la percepción entre los profesionales y la población general que la medicina actual se fundamenta en la alta tecnología y en la resolución de la patología aguda. Sin embargo, desde hace tiempo se viene hablando de la necesidad de un cambio de paradigma de una atención sanitaria centrada en atender los casos agudos a otra que ponga de relieve los enfermos crónicos pluripatológicos (32) que van en aumento por el envejecimiento poblacional.



**Figura 2.** Estado de salud de la población con IC en Cataluña según edad y sexo (2015. Módulos para el seguimiento de indicadores de calidad, MSIQ)

Los sistemas de salud han dirigido de forma eficiente los recursos hacia el adecuado abordaje de la patología aguda sin embargo han ignorado hasta hace poco tiempo que en la mayoría de procesos de las diferentes patologías, la fase aguda es una manifestación dentro de un proceso de patología crónica subyacente, obviando que la presentación aguda es susceptible de ser corregida de forma preventiva. Este factor ha supuesto que nuestra práctica clínica se haya impregnado de lo que conocemos como “la tiranía de lo urgente” (33,34) basada en una atención sanitaria reactiva y fragmentada.

Ante el peso epidemiológico de la IC y su impacto en el paciente y en los sistemas sanitarios, el modelo de atención de esta patología demanda dos transformaciones fundamentales: un sistema más orientado a la cronicidad y una medicina centrada en la persona.

## 2.1. Reorientación de la atención sanitaria: sistemas orientados a la cronicidad

La patología crónica es la causa fundamental de pérdida de calidad de vida y de morbimortalidad en nuestro entorno, además de consumir la mayoría de los recursos sanitarios (35).

La eficiencia de los sistemas sanitarios falla en la atención en el proceso crónico. El manejo de la patología crónica dentro y fuera del hospital es fragmentado, descoordinado y poco eficiente. El establecimiento de modelos de salud más preparados para afrontar la prevención y la gestión de las condiciones de salud crónicas como la instauración de procesos iniciados en la fase de agudización que den una respuesta adecuada al paciente, evitará la reagudización de la patología o sus graves complicaciones con su repercusión económica asociada (36). De esta manera se consigue un sistema sanitario más eficiente, que pasa de ser un modelo centrado en la enfermedad, a orientarse hacia las personas y hacia la atención de las necesidades de la población en su conjunto.

El marco conceptual propuesto por el modelo de atención crónica y los componentes sugeridos en la literatura y las guías de práctica clínica para mejorar los resultados en la gestión de enfermedades crónicas recomiendan principalmente fomentar el empoderamiento de los pacientes a través de la promoción del autocuidado y cambiar la forma de prestar atención de una forma convencional a una más proactiva con aportaciones multidisciplinarias.

Durante los últimos años se han desarrollado modelos de innovación para la atención de los enfermos crónicos. El más destacado ha sido el conocido como *Chronic Care Model* (34). Este modelo propone un cambio en el enfoque de la cronicidad, basado en maximizar el valor de la prestación sanitaria y en situar al paciente en el centro del sistema. La aplicación del *Chronic Care Model* en el ámbito de la fase crónica de la IC, tiene sus pilares en varios aspectos:

- Liderazgo en la política y estrategia del sistema sanitario
- Fomentar el autocuidado del paciente mediante la educación intensiva y su empoderamiento
- Introducción de un sistema de apoyo a la toma de decisiones clínicas mediante la sistematización del manejo basado en guías de práctica clínica
- Promoción del papel de enfermería entrenada en la ejecución de las intervenciones, con el soporte de los facultativos
- Rediseño e implementación de una nueva forma de prestación de la atención sanitaria



- Uso de los sistemas de información clínica con tecnologías de la información y la comunicación
- Utilización de los recursos sanitarios, fomentando la integración y coordinación de los profesionales, especialmente entre especialistas hospitalarios y de atención primaria

Los modelos de atención centrada en el paciente han demostrado ser coste efectivos y válidos para alcanzar los objetivos expuestos. El paciente mejora en términos de satisfacción, reducción de eventos y mejoría de calidad de vida y el sistema mejora en resultados de salud, reducción de costes y adecuación de los procesos hacia una aproximación de coste eficiencia (9). Además ayudan a una aplicación homogénea y sin variabilidad de la evidencia científica y por lo tanto mejoran la equidad de nuestro sistema sanitario y la calidad asistencial.

Una de las nuevas necesidades que se impone a raíz de esta transformación en el manejo crónico es el desplazamiento del foco de atención de la enfermedad al enfermo, en lo que conocemos como medicina centrada en el paciente.

## **2.2. Nuevos modelos conceptuales para los retos de la práctica médica actual: medicina centrada en la persona.**

Ya en los años sesenta, se planteó la existencia de dos maneras de ejercer la medicina: centrándose en la enfermedad o centrándose en el enfermo. Durante las últimas décadas, el enfoque centrado en el paciente se ha visto impulsado desde diferentes ámbitos hasta convertirse en la actualidad en un componente deseable de alta calidad en los diferentes servicios de salud (37).

La atención centrada en el paciente introduce un paradigma de relación clínica imprescindible para la humanización de la asistencia. Cuando el centro de la atención clínica es el paciente concreto, con sus valores y expectativas, resulta fundamental contar con él delante de decisiones diagnósticas o terapéuticas.

La medicina centrada en la persona, propone explorar la patología desde la vivencia personal de la enfermedad. El profesional clínico debe tratar de entender que significa la enfermedad para el paciente y que comporta a nivel social, cultural y psicológico, ya que el modo en que el paciente interpreta su enfermedad, será crucial para comprender como responderá frente a ella y que actitudes tomará frente a su patología, todo ello desde una perspectiva de transición de un sistema paternalista a un proceso participativo que incluye al paciente en la toma de decisiones.

Por lo tanto, la medicina centrada en la persona concibe al enfermo como un individuo que experimenta una enfermedad y no como el objetivo de una patología, de manera que el paciente adquiere mayor nivel de compromiso, permanece activo y empoderado para poder participar en su propio proceso de salud y enfermedad.

Para poder superar estas barreras es importante que los profesionales intentemos establecer objetivos compartidos con los pacientes que afectan a la toma de decisiones y que planifiquemos conjuntamente las acciones a llevar a cabo por parte del paciente y las barreras que el mismo anticipa. Esta perspectiva ha de guiar la organización moderna de la atención sanitaria y es necesario que se implemente en todas las facetas de la asistencia a nuestros pacientes.

A pesar de la gran popularidad de este modelo, existe un limitado consenso sobre su verdadero significado y las guías de práctica clínica no especifican como llevarlo a la práctica. En patologías crónicas y en concreto en la IC, la medicina centrada en el paciente se ha hecho patente en dos ámbitos principalmente. Por un lado los programas de manejo de patología están evolucionando hacia modelos centrados en el paciente que tienen la gestión del caso como sustrato y que prestan especial atención a los puntos clave del proceso durante las transiciones de cuidados (38,36). Por otro lado, la realidad epidemiológica actual de la IC con elevada proporción de pacientes de edad avanzada nos sitúa en un panorama donde los tratamientos, además de reducir morbilidad, también deben tener entre sus metas, los llamados objetivos centrados en el paciente.

### **3. Cambio de paradigma en los objetivos de eficacia de las intervenciones terapéuticas: resultados centrados en el paciente.**

El escenario actual de la IC lo componen pacientes mayores (2) con elevada prevalencia de comorbilidades (15). La falta de representatividad de estos pacientes en los ensayos clínicos que soportan la evidencia científica actual, el escaso margen de mejoría en la supervivencia por la edad avanzada y la evidencia de haber alcanzado un cierto “efecto techo” en los resultados de los ensayos clínicos en términos de reducción de eventos “duros”, ha generado un interés creciente en buscar nuevos objetivos de eficacia desde una medicina centrada en la persona. Se plantea la necesidad de disponer de nuevos indicadores, que den respuesta a la nueva realidad del paciente con IC y sean relevantes para él, para el profesional y para el sistema siempre desde la perspectiva del paciente.

Estos indicadores nos ofrecen una información muy valiosa que nos informa del impacto de la enfermedad en la vida diaria, engloban la percepción subjetiva en cuanto a su estado de salud, dan una respuesta a una nueva realidad del paciente con IC y además nos permiten monitorizar la evolución y la eficacia de los tratamientos (39).

La incorporación en la práctica diaria de estos nuevos aspectos de evaluación conocidos como objetivos centrados en la persona constituye todavía un reto en el ámbito global de la IC y de las patologías crónicas en general. Estos objetivos suponen para el paciente, familiares y profesionales de la salud un auténtico indicador de eficacia de las diferentes opciones terapéuticas. En esta misma línea de planteamiento, la guía de práctica clínica de IC (40) ya incorpora como objetivos del tratamiento la mejoría en calidad de vida, además de objetivos clásicos de reducción de mortalidad y rehospitalizaciones.

La visión del paciente está alineada con esta propuesta. Muchos pacientes están de acuerdo al expresar que para ellos es más relevante el poder mantener la funcionalidad diaria que mejorar la supervivencia (18). En cuanto a los beneficios esperados de la medicación, la situación es similar. La opción de disponer de un tratamiento que haga que los pacientes se sientan mejor, tiene un alto valor aunque no tenga un efecto directo sobre la morbimortalidad y puede ser percibido como más importante que la supervivencia en algunas situaciones (41).

Este aspecto ha sido puesto de relieve el estudio europeo *Shape*, en el que se evaluaron aspectos relacionados con percepción de salud y calidad de vida en ciudadanos de 10 países europeos. En este estudio, el 67% de los participantes manifestaron preferir una mejor calidad de vida a un aumento del tiempo de supervivencia (42).

Ya hemos hecho referencia anteriormente al impacto negativo que supone la IC a nivel poblacional y como la introducción de nuevos fármacos y dispositivos (43) a lo largo de los últimos veinte años, junto con la implementación de programas especializados de seguimiento (9), han mejorado estos resultados de morbimortalidad. A pesar de esto, la calidad de vida relacionada con la salud, la presencia de síntomas y la alteración en la capacidad funcional siguen siendo un factor limitante en pacientes óptimamente tratados, especialmente en los estadios más avanzados de la enfermedad. Estos últimos 3 aspectos constituyen potenciales objetivos de eficacia centrados en la persona hacia los que debemos dirigir mayores esfuerzos en el ámbito de la investigación clínica (44).

### **3.1. Calidad de vida relacionada con la salud**

#### **Impacto de la IC en calidad de vida**

La calidad de vida relacionada con la salud determina qué aspectos de nuestra vida están influenciados de forma significativa por la percepción del bienestar físico y/o mental y nos proporciona una información básica sobre los efectos de una enfermedad y su tratamiento. En la IC nos aporta una visión multidimensional, con especial atención a la limitación funcional, de manera que refleja información sobre la repercusión en la realización de las actividades cotidianas de la vida diaria, de ahí su especial relevancia para el paciente, el profesional y el sistema sanitario.

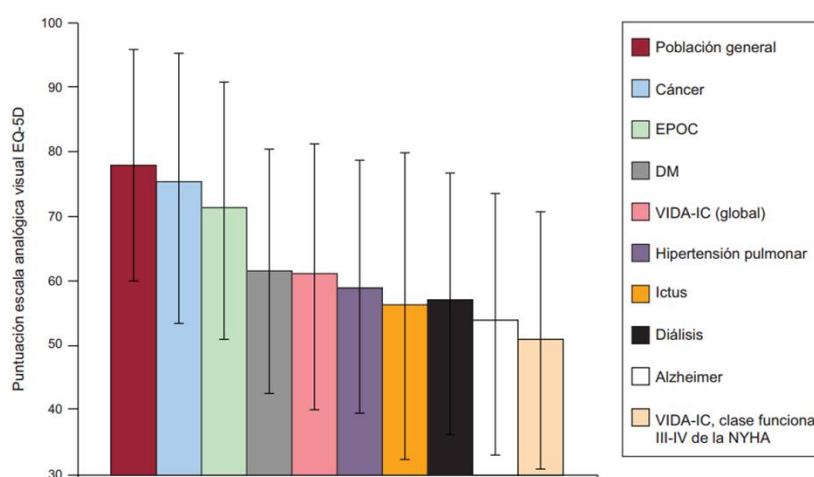
Los pacientes con IC presentan un marcado deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con la población normal y comparado con otras enfermedades crónicas (17,45), además existe una correlación entre resultados de calidad de vida y gravedad de la enfermedad (46).

En este sentido, en un reciente estudio español multicéntrico, de carácter descriptivo y transversal, evaluamos el nivel de calidad de vida relacionada con la salud en 1037 pacientes con IC y FEVI deprimida y estudiamos los factores clínicos asociados a peor calidad de vida (17). En este estudio, la calidad de vida se evaluó con un cuestionario específico (KCCQ) (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) y un cuestionario genérico (EuroQol-5D).

El estudio mostró una alteración en la calidad de vida en los pacientes con IC, a expensas fundamentalmente de puntuaciones anormales en las dimensiones de los cuestionarios que recogen la limitación física y los síntomas impuestos por la patología, con una muy destacada limitación en aspectos relacionados con la movilidad comparado con la población general y con otros pacientes crónicos.

Esta afectación en calidad de vida, se asoció a otros marcadores de mal pronóstico y mayor gravedad de la enfermedad. La puntuación media del KCCQ global en los pacientes con IC y en la subpoblación de pacientes en clase funcional avanzada estuvo por debajo de la indicada en otros estudios internacionales en el campo de la IC (47). Esto pone en relieve no solo la gran afectación de la calidad de vida de los pacientes con IC del mundo real, sino también la distancia que hay entre las poblaciones incluidas en los ensayos y las atendidas en la práctica clínica diaria.

Uno de los resultados más relevantes de este estudio aparece resumido en el **gráfico 1**, que muestra que la calidad de vida del espectro de pacientes de IC con una clase funcional *New York Heart Association* (NYHA) más avanzada (III-IV), prácticamente la mitad de los pacientes de este estudio, es equiparable al de otras patologías como el Alzheimer o la insuficiencia renal en terapia de diálisis. Las variables que se mostraron como predictoras independientes de peor calidad de vida en el análisis multivariado, fueron: edad avanzada, sexo femenino, peor clase funcional, mayor comorbilidad según el índice de Charlson y el ingreso reciente por IC.



**Gráfico 1.** Comparación del impacto de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con IC, respecto a la población general y a pacientes con otras enfermedades crónicas en España. Reproducido de (17).

Este estudio, de gran relevancia clínica por su diseño multicéntrico y por sus resultados, ratifica el gran nivel de afectación de calidad de vida en pacientes con IC de vida real, con especial afectación en los pacientes con clase funcional avanzada y nos confirma que lo que determina una peor calidad de vida en la IC son principalmente las limitaciones físicas y los síntomas relacionados con la propia patología (17). Por otro lado, las características identificadas en el estudio como predictoras de peor calidad de vida pueden ayudar a diseñar estrategias para mejorar la situación de estos pacientes.

### **Calidad de vida como objetivo de eficacia**

Las diferentes sociedades científicas están de acuerdo en que los objetivos del tratamiento en IC no deben basarse solo en una reducción de morbimortalidad, sino también en la mejoría de los síntomas y el estado de salud auto-percibido, estos dos usualmente capturados mediante diversos instrumentos para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud.

Si analizamos datos del estudio VIDA (17), podemos observar que las variables comúnmente utilizadas para estratificar el riesgo de los pacientes, como la FEVI, la función renal o la hemoglobina, no mostraron asociación independiente con la calidad de vida. Esto refleja la importancia de incorporar la calidad de vida como medida adicional en toda evaluación de un paciente con IC, dado que otras variables clínicas usadas para estratificar el riesgo no sustituyen la información que aportan los instrumentos que miden la percepción del estado de salud e informa de las limitaciones que experimenta el paciente, diferentes de las obtenidas con mediciones biológicas o fisiológicas (48).

Por todo esto, se considera que la mejoría de la calidad de vida es uno de los principales objetivos en la gestión integral del paciente (49) y su visión como un nuevo objetivo de eficacia toma especial relevancia en el panorama actual de IC en pacientes de edad avanzada, donde sus expectativas son una mejoría de su percepción de salud. Así lo establecen las guías de práctica clínica en IC, donde la mejoría en calidad de vida se sitúa como uno de los principales objetivos del tratamiento, además de la reducción de la morbimortalidad (40).

### **Instrumentos de valoración de calidad de vida**

Disponemos de varios instrumentos específicos y genéricos validados para medir la calidad de vida en IC en forma de cuestionarios, que han ocasionado gran interés en las últimas décadas (50).

Estos cuestionarios nos permiten medir de forma fina el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida, detectar cambios significativos en las intervenciones terapéuticas, a través del paso del tiempo o la evolución progresiva de la enfermedad (51) y también realizar evaluaciones de coste-eficacia a la hora de implementar nuevas opciones terapéuticas.

Las medidas de calidad de vida específicas y genéricas tienen un elevado grado de correlación, así se pone de manifiesto en el estudio VIDA (coeficiente de correlación de Pearson  $r=0.815$  y coeficiente de Spearman  $\rho=0.811$ ,  $p<0.001$  para ambos tipos de cuestionarios)(17). Una ventaja importante de los cuestionarios genéricos, es que permiten comparar la calidad de vida de los pacientes con IC, con la de los pacientes de otras enfermedades y con la población general. En cuanto a los instrumentos específicos, éstos incluyen aspectos únicos de la salud que se afectan con este trastorno, por lo que a priori deben ser más sensibles a los cambios clínicos que se producen en el curso de la enfermedad o como resultado de la introducción de tratamientos.

Si analizamos en detalle los resultados del estudio VIDA, podemos observar que la correlación entre la dimensión física del cuestionario específico y los cuestionarios genéricos fue menor que la observada entre la puntuación global del cuestionario específico y los cuestionarios genéricos. Esto nos indica que la calidad de vida en IC está afectada por factores que van más allá de la limitación física impuesta por la propia enfermedad y que, a menudo, no se capturan de modo adecuado en los instrumentos específicos. Estos aspectos incluyen limitaciones en las dimensiones que informan sobre la capacidad en mantener los cuidados personales, el dolor, efectos secundarios de los medicamentos, la ansiedad o los trastornos afectivos, que son igualmente relevantes en la percepción del estado de salud del paciente con IC (52,17). Esto pone de relevancia la importancia de evaluar la calidad de vida usando ambos instrumentos, específicos y genéricos y subraya el carácter multidimensional de la calidad de vida relacionada con la salud.

### **Cuestionarios genéricos**

Los cuestionarios genéricos más usados son el EuroQoL-5D (EQ-5D) (53) y el SF-36, ambos validados en España(54).

El EQ-5D es un instrumento genérico y consta de una escala analógica visual (EAV) de autoevaluación de la salud general y un test de evaluación de cinco dominios (movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Para la EAV, el intervalo es de 0 (peor estado) a 100 (mejor estado).

Para las demás dimensiones, los resultados pueden expresarse como índice resumen general (índice EQ-5D) o en porcentaje de pacientes que indican algún tipo de problema en cada una de las dimensiones.

El cuestionario de salud SF-36 es otro cuestionario genérico, aplicable tanto a la población general como a pacientes con diversas enfermedades (55) y ha sido utilizado para valorar diferentes tratamientos en IC (56). Incluye 36 preguntas que miden 8 dimensiones de la salud: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental (57) y se obtiene una puntuación para cada una de las dimensiones que van de 0 (peor) a 100 (mejor salud). Además se obtienen dos puntuaciones sumario, mental y física, estandarizándolas con la población general de referencia española (media  $\pm$  desviación estándar [DE],  $50 \pm 10$ ) (54). Puntuaciones sumario mayores o menores de 50 indican mejor o peor CVRS que la población general.

### **Cuestionarios específicos**

Los cuestionarios específicos para pacientes con IC han cobrado un gran impulso en las últimas décadas. Se han publicado y validado varios cuestionarios específicos para la evaluación de calidad de vida en pacientes con IC:

- *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) (58)
- *Quality of Life Questionnaire for Severe Heart Failure* (59)
- *Chronic Heart Failure Questionnaire* (60)
- *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (61)
- *Left Ventricular Dysfunction Questionnaire* (62)

De todos ellos, destacamos los cuestionarios más relevantes y más usados en práctica clínica.

El *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) (58) es uno de los cuestionarios más usados en la clínica, así como en investigación para la valoración específica de calidad de vida relacionada con la salud en IC.

Su utilidad ha sido demostrada en distintos ámbitos geográficos (63,51) y en varios idiomas y también ha demostrado su validez en pacientes comunitarios, es decir, seleccionados a partir de los registros de atención primaria, en su entorno de vida habitual y clínicamente estables (64). Se trata de un cuestionario auto aplicable que contiene 21 ítems y el resultado se obtiene mediante una puntuación total y de dos dimensiones.



Una dimensión física, compuesta por 8 ítems y una dimensión emocional, compuesta por 5 ítems. Las opciones de respuesta van de 0 (indica calidad de vida no afectada) a 5 (indica el máximo impacto en la calidad de vida) y la puntuación del cuestionario, tanto la general (0-105) como por dimensiones (física: 0-40; emocional: 0-25) se obtiene sumando las respuestas a cada uno de los ítems. Su versión en español, validada y publicada en 2008, permite establecer comparaciones entre países (51).

El KCCQ es otro instrumento específico para ICC, que también es auto aplicable y está compuesto por 23 ítems que componen siete dimensiones: limitación física, síntomas (estabilidad, frecuencia y gravedad), autocuidado, calidad de vida y limitación social (61). Las opciones de respuesta de los ítems son escalas tipo Likert (de 1 a 5, 6 o 7 puntos) y la puntuación de cada una de sus dimensiones tiene una gama teórica de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado. Además, se calculan dos puntuaciones resumen: el sumario clínico y el sumario general, que es la suma del sumario clínico y de los dominios de calidad de vida y limitación social. Este cuestionario cubre aspectos no evaluados por otros cuestionarios específicos de IC previos y su versión en español también ha sido validada (48).

La percepción de la calidad de vida en los pacientes con IC está notablemente afectada y los instrumentos utilizados en su determinación (independientemente del tipo de instrumento) nos aportan una visión global y multidimensional de la afectación de calidad de vida, que incluye una parte física más centrada en síntomas y una evaluación global de otros aspectos también relevantes para la vida del paciente. Los síntomas *per se*, son de crucial importancia en el ámbito general de la IC, y se han desarrollado varias herramientas dirigidas a su evaluación específica.

### **3.2. Síntomas**

Los síntomas juegan un papel fundamental en múltiples aspectos del manejo de esta patología, desde su importancia en la fase inicial para poder llegar a un correcto diagnóstico sindrómico, pasando por la evaluación progresiva a lo largo de la fase crónica para una correcta toma de decisiones en el tratamiento, hasta la situación de final de vida, donde el control de síntomas se convierten en el principal objetivo del tratamiento.

Las guías de práctica clínica recomiendan la evaluación de los síntomas y signos de IC en cada visita médica (40) ya que forman parte de la monitorización de la respuesta al tratamiento del paciente y son un reflejo de la estabilidad a lo largo del tiempo.

La persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento, suele indicar la necesidad de escalar en fármacos y en ocasiones adicionar una nueva terapia mientras que el empeoramiento de los síntomas, pone al paciente en riesgo de reingreso o muerte y precisa de una atención médica preferente.

Los síntomas que aparecen de forma más frecuente en la IC son la disnea y la fatiga. Estos síntomas principales, conducen a una alteración en la capacidad de esfuerzo y a la incapacidad para realizar actividades de la rutina diaria, con un impacto directo en la percepción del estado de salud. Por este motivo los síntomas en IC tienen una relación directa con la calidad de vida. Si estudiamos la correlación entre test genéricos y test específicos de calidad de vida, podemos observar que las correlaciones de mayor magnitud se obtienen entre las puntuaciones globales y las dimensiones o ítems que miden la afección física, lo que va a favor de que fundamentalmente son las limitaciones físicas y los síntomas relacionados con la IC lo que determina la merma de calidad de vida en estos pacientes (17).

La disnea es el síntoma más frecuente de presentación en IC aguda. En IC crónica se ha convertido en el síntoma de referencia en la evaluación de los síntomas reportados por el paciente en términos de objetivo de eficacia (65), sin embargo, esta asunción constituye un problema ya que no existe ningún instrumento validado para la evaluación de la disnea que sea preciso, fiable, reproducible entre observadores y sensible a los cambios (66).

Una alternativa en la evaluación de síntomas, es la determinación del estado global de salud también conocido como *Patient Global Assessment*. Esta medida, tiene la particularidad de resumir el estado de salud que está experimentando el paciente de forma global en ese momento, de manera que captura todo el espectro de síntomas que podrían no ser reflejados únicamente con la medida de la disnea (67). Tienen diferentes formatos que varían de una escala visual a un cuestionario de varios ítems. Este tipo de evaluación ha sido incorporada en varios ensayos clínicos en IC aguda y crónica, en ocasiones de forma combinada en la evaluación de un *end-point* primario (68,69) y en ocasiones como *end-point* secundario (70,71).

La evaluación de los síntomas en IC también se ha realizado clásicamente midiendo la aparición de éstos en relación al esfuerzo físico, y en este contexto se han desarrollado varios cuestionarios, por lo que gran parte de los métodos disponibles para evaluar capacidad funcional y capacidad de esfuerzo en IC, se utilizan de forma simultánea como cuestionarios de síntomas.

### **3.3. Capacidad de esfuerzo**

A pesar de la introducción de nuevas terapias en el manejo de la IC, la limitación en la capacidad funcional y la presencia de síntomas en el esfuerzo es frecuente en pacientes óptimamente tratados. La intolerancia al ejercicio se ha usado de forma muy amplia en la clínica para valorar la severidad de la enfermedad, así como la eficacia del tratamiento.

#### **Métodos de valoración en práctica clínica**

Existen varias formas de evaluar la capacidad funcional del paciente con IC, sin embargo es un tema controvertido por las limitaciones de la objetividad en la evaluación y la falta de correlación entre las diferentes formas de medición (72).

Clásicamente se ha utilizado el test de consumo de oxígeno para evaluar la capacidad de esfuerzo máxima (73). Es una de las pruebas disponibles con mayor precisión para medir tolerancia al esfuerzo, mediante el cálculo del consumo pico de oxígeno. Este dato nos ofrece una información muy valiosa para valorar la eficacia de una intervención y para realizar una estratificación de riesgo del paciente ambulatorio con opción a terapias avanzadas (74). Sin embargo, no es apta para todos los pacientes con IC y es complicada de realizar en centros sin experiencia, puede tener problemas en la reproducibilidad de los resultados en manos de personal no entrenado y mide de forma limitada la presencia de síntomas durante las actividades básicas de la vida diaria.

Existen otras formas de valorar la capacidad funcional que se consideran subrogadas del consumo de oxígeno, pero muy versátiles en la práctica clínica, como son los cuestionarios de síntomas, las pruebas de caminar submáximas y algunas valoraciones funcionales, siendo la más conocida la clasificación de la NYHA (75). Aunque muchas de ellas se consideran no fiables porque aportan información incompleta (76), sí son sensibles para mostrar cambios en estados clínicos (77) y su evaluación conjunta nos aporta una visión integral.

La clasificación de la NYHA es un elemento básico en la evaluación funcional de los pacientes con IC. Ha sido ampliamente utilizada en ensayos clínicos y también en la práctica clínica diaria (40). La clasificación de la NYHA nos informa sobre el estado funcional del paciente pero además es un importante predictor pronóstico, al haberse evidenciado su asociación con tasas de hospitalización, progresión de la enfermedad y mortalidad en pacientes con IC (40).

Sin embargo, las limitaciones de esta clasificación no son pocas. El elevado componente de subjetividad de esta evaluación, hace que tenga una reproducibilidad limitada. La concordancia interobservador en la estimación de la clase funcional está en torno al 54-56% (78), lo que supone un escaso acuerdo si tenemos en cuenta que una concordancia del 50%, podría ser fruto simplemente del azar.

Por su diseño, es un claro ejemplo de estimación de un objetivo de eficacia centrado en el paciente, pero que se evalúa desde la perspectiva del médico, y puede fallar fácilmente en la determinación de variaciones clínicamente importantes pero con cambios de pequeña magnitud. Si analizamos su validez, podemos observar que el grado de correlación al compararla con otras medidas más objetivas de intolerancia al esfuerzo como el consumo de oxígeno, es tan solo moderada (79).

Con la finalidad de intentar mejorar esta correlación entre medidas objetivas y cuestionarios de fácil aplicación, han surgido varias escalas de evaluación de síntomas en el esfuerzo, que se resumen en la **tabla 1**. La correlación de estas pruebas con el test de consumo de oxígeno, fue en términos generales, discreta (80).

Nombre	Características
Escala de actividad específica de Goldman (78)	Se basa en el coste metabólico en METS de diferentes actividades específicas como correr, actividades domésticas, ...etc.
Índice de fatigabilidad-disnea de la Universidad de Yale (81)	Es una herramienta de fácil uso con tres componentes que puntúan de 0 a 4 según la magnitud de la tarea que provoca la disnea o la fatiga, el ritmo con el que se realiza la tarea y el deterioro funcional asociado.
Índice de nivel de actividad de la escala de Duke (82)	Es un cuestionario de 12 preguntas que evalúa las actividades diarias como el cuidado personal, la deambulaci3n, las tareas domésticas, la funci3n sexual y lo relaciona con su consumo metab3lico en METS.
Cuestionario de actividades específicas (83)	Cuestionario compuesto por 13 preguntas de actividades simples de la vida diaria.
Cuestionario de actividad específica de veteranos (VSAQ) (84)	Cuestionario auto administrado de 13 ítems de diferentes actividades, presentadas en orden progresivo según su equivalencia en METS.

**Tabla 1:** Cuestionarios e índices de valoración de actividad física en IC.

Una evaluación más objetiva del estado funcional puede obtenerse mediante la prueba o test de la marcha de los 6 minutos (T6M). El T6M se ha propuesto como una prueba alternativa en este ámbito, ya que nos permite valorar la capacidad de esfuerzo submáxima de forma rápida, segura y económica.

El test consiste en medir la distancia que un paciente puede caminar en una superficie plana durante 6 minutos. El resultado, expresado en metros, refleja la respuesta integrada al ejercicio, así como la compleja fisiología que involucra los sistemas pulmonar, cardiovascular y la función muscular. Las instrucciones para el administrador de la prueba y para el paciente son sencillas, sin embargo, es importante destacar varios aspectos metodológicos. El paciente debe descansar durante 10 minutos antes de la prueba de marcha, después se evalúan las constantes basales incluyendo la saturación de oxígeno. Para llevar a cabo el test es necesario un pulsioxímetro, un cronómetro y un tensiómetro y es recomendable disponer de un pasillo largo, con distancias marcadas en el suelo por metros y alejado de eventuales distractores para el paciente. El paciente no debe ser animado a caminar por el profesional, y se puede detener para descansar según precise y luego reanudar la marcha a lo largo de los seis minutos de duración de la prueba. Al inicio y final de la prueba el paciente evalúa la presencia de síntomas (85).

Para una correcta interpretación posterior, es importante registrar la interrupción de la prueba, la presencia de síntomas como disnea, fatiga, claudicación intermitente, angina o sintomatología de bajo gasto además de registrar la distancia final recorrida en los 6 minutos.

En cuanto a la interpretación del test, su resultado nos aporta información muy valiosa sobre aspectos concretos del estado funcional del paciente ya que permite medir de manera objetiva la capacidad de esfuerzo submáxima, que sería equiparable a la evaluación de la capacidad funcional para realizar las actividades básicas de la vida diaria (86), es decir, nos aporta un dato muy representativo de la experiencia diaria del paciente.

Además de la estimación de la capacidad funcional, también nos ofrece la posibilidad de realizar una valoración pronóstica en función de la distancia recorrida (87). Un estudio realizado con 440 pacientes, evaluó como la distancia recorrida en 6 minutos se relaciona con los resultados clínicos. La distancia recorrida predijo significativamente la mortalidad (HR 0.58/100 metros, 95% IC 0.50-0.68,  $p < 0.001$ ) de forma ajustada y en otros estudios también se ha relacionado con mayor tasa de hospitalización (88). De manera que el T6M constituye una valoración pronóstica sencilla de realizar, no invasiva y objetiva.

El T6M ha sido utilizado como objetivo de eficacia en más de 63 ensayos clínicos randomizados y controlados en el campo de la IC (70,77,89), a destacar su relevancia en los estudios más importantes de resincronización cardiaca (90,91) e hipertensión arterial pulmonar (92,93).

La correlación de la evaluación funcional entre el T6M y el test de consumo de oxígeno es sólo moderada. Un estudio realizado con 41 pacientes mostró una correlación de 0.49 ( $p < 0.01$ ) entre la distancia recorrida en el T6M y el consumo pico de oxígeno (72). El estudio de esta misma asociación en un meta-análisis nos muestra datos similares, solo 4 de 14 estudios mostraron concordancia positiva entre las dos pruebas, concordancia neutra en 7 de 17 y en un 21% de los estudios existía discordancia entre ambas pruebas (77).

Al analizar la correlación entre el T6M y la clase funcional, ambas diseñadas para evaluar estado funcional se puede observar que aunque exista una correlación negativa entre la clase funcional y la distancia recorrida en el T6M, los datos en general son muy heterogéneos.

Un meta-análisis realizado con 35 estudios, mostró que no existía diferencia en la media de la distancia recorrida en el T6M entre pacientes en NYHA I y NYHA II (420m vs 393m;  $p = 0,041$ ), pero sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre NYHA II y NYHA III (393m vs 321m;  $p = 0.014$ ) y entre NYHA III y NYHA IV (321m vs 224m;  $p = 0.027$ ) (94).

Estos datos tienen implicaciones clínicas en cuanto que nos orientan a que cada test mide un aspecto específico del estado funcional del paciente y que no son sustitutos. La evaluación de la clase funcional y la capacidad de esfuerzo es compleja y las diferentes pruebas nos aportan información complementaria.

El enfoque actual de la IC es hacia una enfermedad multiorgánica y multisistémica que además de la disfunción cardiaca también afecta otros órganos como es el músculo esquelético, condicionando una alteración en la capacidad funcional. Los mecanismos implicados en la alteración de la capacidad de esfuerzo en IC son múltiples pero todavía desconocidos. De hecho, gran parte de los fármacos que han demostrado mejoría pronóstica en IC como por ejemplo los betabloqueantes, no tienen impacto a nivel de mejoría de síntomas (95). En esta línea, es importante recalcar que a pesar de la gran relevancia que tienen los síntomas en los pacientes con IC, estos han sido objetivo primario de estudio en los ensayos clínicos en muy contadas ocasiones (68).

Son necesarios más esfuerzos para identificar las vías fisiopatológicas, los mecanismos implicados y las estrategias terapéuticas que permitan mejorar los síntomas y la capacidad de esfuerzo de los pacientes con IC ya que éstos son elementos implicados en la limitación del desarrollo de sus actividades en la vida cotidiana.

En el escenario actual de la IC, en el que predominan los pacientes de edad avanzada y pluripatológicos y en los que los resultados centrados en el paciente cobran precisamente mayor importancia, se desconoce en gran manera el papel que las comorbilidades juegan sobre los síntomas y la calidad de vida. Está bien establecido que las comorbilidades pueden interferir en la percepción de los síntomas y el curso evolutivo de la IC. Entre ellas, destacan por su frecuencia el déficit de hierro, la anemia, la enfermedad pulmonar, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia (40,25,96). Es preciso explorar el peso de estas comorbilidades en los diferentes resultados centrados en el paciente, ver el grado de interacción entre ellas y la IC y explorar con especial atención aquellas comorbilidades donde la corrección puede aportar mejoras en dichos objetivos.

## 4. Cambio de paradigma en los objetivos terapéuticos: análisis del rol de las comorbilidades

Uno de los grandes retos en el complejo manejo de la IC es la alta prevalencia de comorbilidades. La influencia que ejercen las diferentes enfermedades crónicas en la IC es muy significativa: pueden agravar los síntomas (97), condicionan mayor complejidad en el seguimiento, prolongan la estancia hospitalaria, contribuyen a una peor calidad de vida y están directamente relacionadas con eventos clínicos, en forma de mayor tasa de reingreso y mortalidad (98).

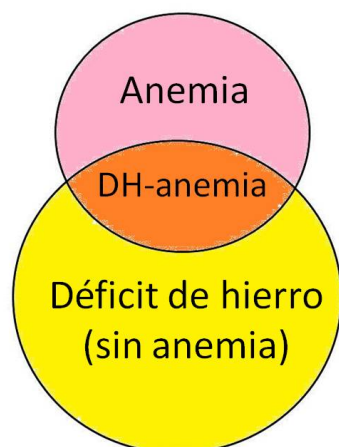
Un estudio con 122.630 pacientes diseñado para evaluar la relación entre comorbilidad y morbimortalidad, observó que hasta un 40% de los pacientes tenían cinco o más comorbilidades no cardíacas. Además se objetivó un reingreso en un 65% de los pacientes, de los cuales la mitad era potencialmente evitable y el riesgo de hospitalización se relacionó significativamente con el número de comorbilidades (98).

La influencia de la edad avanzada y de las enfermedades crónicas concomitantes, sumado al efecto techo de los tratamientos actuales para mejorar la mortalidad y la necesidad progresiva de plantear objetivos de eficacia basados en el paciente, han contribuido a un mayor interés en las comorbilidades emergentes. La correcta identificación y tratamiento de éstas se ha convertido en un factor clave en el manejo global de los pacientes con IC, ya que se postula que un adecuado diagnóstico, con identificación de subgrupos de pacientes más vulnerables, y un óptimo tratamiento podría mejorar su evolución.

La anemia es una de las comorbilidades más estudiada en IC y ha tenido un destacado papel en los últimos años por su elevada prevalencia (25). En IC, la anemia puede ser secundaria a insuficiencia renal, al estado inflamatorio, a la reducción de producción de EPO, a hemodilución y a deficiencias hematínicas principalmente.

El estudio de la etiología de la anemia y de sus posibilidades terapéuticas, nos ha guiado al descubrimiento de la deficiencia de hierro como una comorbilidad emergente, aún más prevalente que la anemia y que condiciona peor pronóstico de forma independiente a los niveles de hemoglobina (99). El déficit de hierro ocupa hoy en día un papel clave en el panel de comorbilidades que engloban la IC. La **figura 3** representa de forma esquemática la interacción de estas dos comorbilidades.





**Figura 3.** Esquema que representa la prevalencia actual de ambas comorbilidades y su interacción. DH: déficit de hierro.

## 5. Déficit de hierro como comorbilidad emergente en insuficiencia cardiaca

### 5.1. Diagnóstico del déficit de hierro y datos de prevalencia

#### Diagnóstico del déficit de hierro

Las manifestaciones clínicas del déficit de hierro son muy inespecíficas, es frecuente la disminución de la capacidad de ejercicio, el empeoramiento de la clase funcional, las alteraciones cognitivas y del comportamiento, así como un agravamiento de los síntomas depresivos (100). El *gold standard* para evaluar el déficit de hierro en los tejidos diana es la biopsia de médula ósea, sin embargo, el carácter agresivo de esta prueba limita su uso y ha sido sustituido por la medida de varios biomarcadores en sangre periférica. La ferritina y el índice de saturación de transferrina (IST) son los parámetros más empleados en el diagnóstico de déficit de hierro.

El origen del diagnóstico del déficit de hierro con estos dos parámetros se debe a la evidencia acumulada durante años en los pacientes con insuficiencia renal. El grupo de trabajo de anemia de las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) (101), establece en 2006 que el IST y la ferritina son las principales herramientas para el manejo del déficit de hierro en esta patología. La ferritina sérica refleja el almacenamiento del hierro y el IST (hierro sérico dividido por la capacidad total de unión al hierro sérico) refleja la función de la transferrina, la proteína a la cual se une el hierro en la sangre. La propuesta de KDOQI, usada también en IC, define el déficit según dos categorías: déficit de hierro absoluto (ferritina <100 ng/ml e IST < 20%) y déficit funcional (IST < 20% y ferritina < 800 ng/ml). El punto de corte de 800 ng/ml en ferritina se usa como límite alto en el cual se desaconseja la reposición con hierro intravenoso para evitar sobrecarga de hierro.

Actualmente, el criterio diagnóstico más utilizado en IC es el que se usó en el estudio FAIR-HF (68). Estos criterios han sido posteriormente recomendados por las guías europeas de IC (40) y establecen que niveles de ferritina inferiores a 100 µg/l o bien niveles de ferritina entre 100 y 300 µg/l con un IST inferior al 20% son diagnósticos de déficit de hierro. El proceso inflamatorio subyacente, que estimula la expresión tisular de ferritina, hace que el punto de corte de ferritina sea superior al de la población sana (100 µg/l).

La recomendación actual en pacientes con IC es realizar un estudio de hierro de forma sistemática una vez al año, ante la agudización clínica de la enfermedad o en presencia de marcadores de progresión y sobretodo siempre que exista anemia (100).

Sin embargo, la ferritina como elemento diagnóstico del déficit de hierro presenta algunas limitaciones (102), ya que es un reactante de fase aguda y puede enmascarar ferropenia en presencia de inflamación o infección. La sensibilidad de la ferritina como único elemento para el diagnóstico del déficit de hierro es muy baja, de manera que puntos de corte de 100 o 200 ng/ml tienden clasificar de forma incorrecta una gran cantidad de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con hierro intravenoso (103).

El estado inflamatorio crónico subyacente que se produce en la IC y que afecta a la homeostasis del hierro, nos obliga a buscar otras opciones en el diagnóstico del déficit de hierro que sean independientes de la inflamación. Son varias las alternativas de las que disponemos en la práctica clínica para suplir las limitaciones de los biomarcadores clásicos en el estudio del déficit de hierro.

El receptor soluble de transferrina (sTfR) es una parte del receptor de la membrana celular de los precursores eritroblásticos y de las células que captan hierro. Su incremento refleja la presencia de receptores de transferrina en la superficie de la célula por requerimiento de hierro celular. La medición del sTfR puede ser de especial utilidad en el contexto de la IC aguda, donde aumentan los reactantes de fase aguda y existe mucha variabilidad en los valores de ferritina y de IST (104). Varios estudios que evalúan el déficit de hierro a nivel medular, muestran que el sTfR es una medida que se ajusta de forma precisa al diagnóstico de ferropenia independientemente de la presencia de anemia (105).

Un consenso sobre déficit de hierro recientemente publicado, incorpora el sTfR en un algoritmo diagnóstico, ayudando a discriminar en aquellos pacientes que a pesar de tener un IST bajo, presentan valores de ferritina entre 300 y 800 µg/l (100).

Existen otros biomarcadores adicionales de déficit de hierro en estudio:

- Índice de ferritina: es otra apuesta alternativa a los parámetros básicos, se calcula dividiendo el sTfR por el log en base 10 de la ferritina y cocientes superiores a 2 indican déficit de hierro.
- El índice de amplitud de los eritrocitos (RDW) mide la variación del tamaño del volumen de los eritrocitos.

Una de sus ventajas es que se determina de forma automática por la mayoría de analizadores de hemograma y se calcula dividiendo la desviación estándar del volumen corpuscular medio (VCM) por la media del VCM, considerando valores normales entre 11 y 14%. Puntuaciones más altas reflejan variaciones en el tipo y composición de los eritrocitos, definida comúnmente como anisocitosis, y es indicativa de ferropenia. Existe una relación cercana entre RDW y los parámetros del hierro en recientes estudios, por lo que se sitúa como un prometedor biomarcador en el estudio del déficit de hierro (106,107).

- La hemoglobina corpuscular media (MHC) es el contenido de hemoglobina en los eritrocitos maduros y nos informa de una eritropoyesis restringida al hierro.

### **Prevalencia del déficit de hierro**

El déficit de hierro es una de las comorbilidades más frecuentes en IC, con una prevalencia estimada del 50%. La prevalencia de déficit de hierro es más alta en estados avanzados de la enfermedad (NYHA III-IV), en mujeres y en pacientes con niveles elevados de marcadores inflamatorios, sin embargo, en aquellos pacientes de menor riesgo, la prevalencia sigue siendo superior al 30% (99,108,109). La **tabla 2** muestra un resumen de varios trabajos donde se ha estudiado la prevalencia del déficit de hierro (110).

Es importante destacar la serie de Nanas et al. en la que a pesar de tener unos parámetros aparentemente normales en sangre periférica, hasta un 73% de los pacientes presentaban déficit de hierro valorado directamente en aspirado de médula ósea (111), método considerado *gold standard*.

Los primeros datos relevantes sobre la importancia del déficit de hierro fueron publicados en 2010 por Jankowska et al., con una primera serie de 546 pacientes con disfunción ventricular, en los que se valoró el déficit de hierro con los criterios recomendados por las guías actuales (109). La prevalencia de déficit de hierro fue del 37% en la serie global, siendo de un 57% en pacientes anémicos y de un 32% en pacientes no anémicos.

En un estudio posterior en una cohorte internacional de pacientes, establecimos una mayor prevalencia de déficit de hierro, que alcanzó hasta un 50%. Esta cohorte incluyó 1506 pacientes de diferentes países tanto con FEVI reducida como FEVI preservada (99).

Estudio	Nº de pac.	Criterios de inclusión	Definición de déficit de hierro	Prevalencia de déficit de hierro
Nanas et al. (111), 2006	37	Hospitalización por descompensación de IC avanzada, Hb < 120 g/L (hombres) o <115 g/L (mujeres)	Ausencia de depósitos de hierro en aspiración de médula ósea	73%
Okonko et al (112), 2011	157	FEVI ≤ 45%, >6 meses de síntomas	IST < 20%	43% (todos) 64% (pacientes anémicos) 30% (no anémicos)
Jankowska et al (109), 2010	546	Historia de IC ≥ 6 meses, FEVI ≤ 45%, medicación estable ≥ 1 mes	Ferritina < 100 µg/L o Ferritina 100-299 µg/L e IST < 20%	37% (todos) 57% (pacientes anémicos) 32% (no anémicos)
Parikh et al. (108), 2011	574	Historia autorreferida de IC	Ferritina < 100 µg/L o Ferritina 100-299 µg/L e IST < 20%	61% (todos) 73% (pacientes anémicos) 56% (no anémicos)
Kasner et al. (113), 2013	26	IC estable con fracción de eyección preservada, no anémicos	Ferritina < 100 µg/L o Ferritina 100-299 µg/L e IST < 20%	58%
Klip et al. (99), 2013	1506	IC con FEVI reducida o preservada	Ferritina < 100 µg/L o Ferritina 100-299 µg/L e IST < 20%	50% (todos) 61% (pacientes anémicos) 46% (no anémicos)

**Tabla 2.** Estudios que describen la prevalencia del déficit de hierro en pacientes con IC crónica. Reproducido de (110). Hb: hemoglobina

Al analizar la etiología de una comorbilidad tan prevalente, podemos observar que las causas del déficit de hierro y los mecanismos implicados propuestos son múltiples:

- Dieta deficiente en hierro
- Alteración en la absorción intestinal por edema de pared
- Interacción con fármacos inhibidores de la bomba de protones
- Pérdidas hemáticas gastrointestinales en relación al uso de fármacos anticoagulantes o antiagregantes y lesiones ulcerativas de pared o toma concomitante de AINES.
- Estado proinflamatorio

En la mayoría de los pacientes, existe un componente de déficit de hierro funcional, secundario al estado proinflamatorio que conlleva la propia IC. Se ha postulado que mecanismos inflamatorios relacionados con la IL-6 y la hepcidina promoverían un secuestro del hierro a nivel del sistema retículo endotelial, que comportaría una depleción de hierro a nivel sistémico y celular.

En esta línea, varios estudios han investigado los factores independientes que determinan la presencia del déficit de hierro en IC. El sexo femenino y clase funcional avanzada son los principales factores clínicos identificados. A nivel analítico los péptidos natriuréticos elevados, anemia, volumen corpuscular medio (VCM) bajo y proteína C reactiva elevada también se consideran factores que se asocian a esta patología (99,114).

## **5.2. Déficit de hierro en IC: influencia clínica y pronóstica**

En los últimos años, diversos grupos de investigación han explorado el impacto clínico y pronóstico de la deficiencia de hierro. La **tabla 3** muestra un resumen de los principales estudios observacionales realizados hasta la fecha en IC sobre esta comorbilidad.

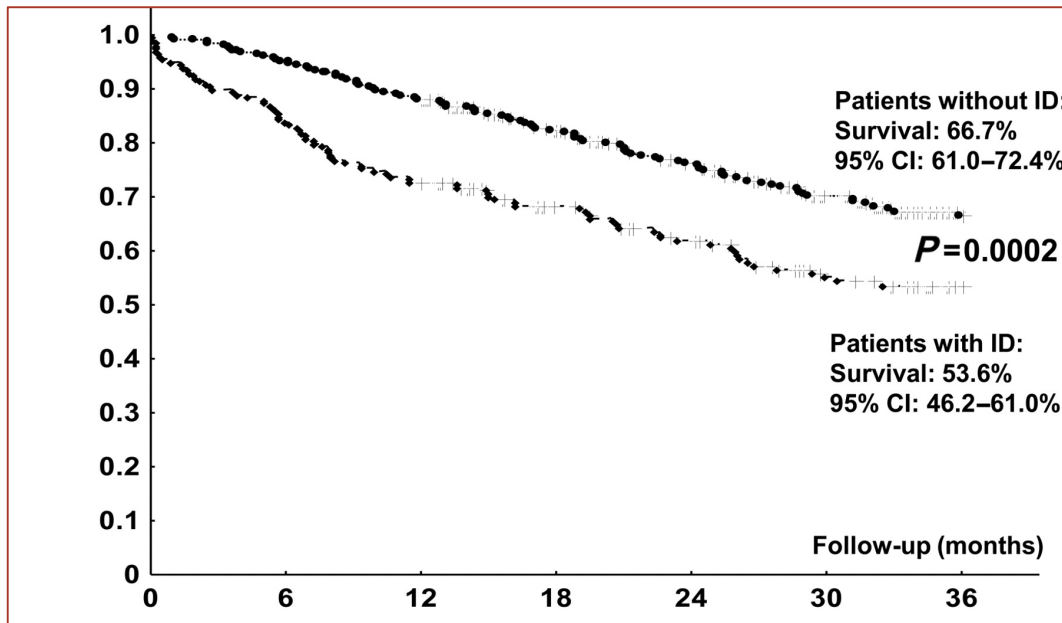
### **El déficit de hierro es un marcador independiente de morbimortalidad en IC**

En el estudio publicado por Jankowska et al. de gran relevancia clínica, se evalúa por primera vez el déficit de hierro como un factor pronóstico independiente de mortalidad en IC (114). El **gráfico 2** muestra la supervivencia de los pacientes a 3 años, en función del estado del hierro. Como se ha comentado previamente, confirmamos estos datos posteriormente en un estudio con una gran cohorte internacional de pacientes (99).

El déficit de hierro también se asocia a reingreso hospitalario. El grupo de Núñez et al. han mostrado en una publicación reciente de una serie de 626 pacientes con IC, que el riesgo de reingreso a 30 días post alta es mayor en pacientes con déficit de hierro absoluto, comparado con pacientes con déficit de hierro funcional o sin déficit de hierro (19.9%, 13% y 13.5% respectivamente,  $p=0.005$ ). Los datos se confirmaron en el análisis multivariado, donde el déficit de hierro absoluto se asocia con mayor riesgo de hospitalización (HR:1.72, 95% del IC 1.13-2.60,  $p=0.011$ ) (115).

### **El déficit de hierro está relacionado con alteración de la capacidad de esfuerzo**

Estudios realizados en animales y humanos sugieren una fuerte relación causal entre el déficit de hierro a todos los niveles (incluso en ausencia de anemia) y el grado de actividad física (116). Los datos de estudios realizados en ratas anémicas con deficiencia de hierro muestran una mejora substancial en la capacidad de caminar a las 15-18 horas de la administración de hierro, incluso con niveles de Hb normales (117).



**Gráfico 2.** Curvas de Kaplan-Meier que reflejan la supervivencia libre de eventos a los 3 años en pacientes con IC y disfunción sistólica con y sin déficit de hierro. Reproducido de (114).

En pacientes con IC también existen evidencias de que la deficiencia de hierro, y no la anemia, es un predictor independiente de la intolerancia al ejercicio en pacientes con IC. Un estudio prospectivo evaluó la capacidad funcional máxima mediante el consumo máximo de oxígeno ( $VO_2$ ) y la respuesta ventilatoria al ejercicio ( $VE-VCO_2$ ) en 443 pacientes con insuficiencia cardíaca estable (NYHA clase I-IV) y FEVI media del 26% (118).

Los resultados mostraron una reducción estadísticamente significativa en la capacidad de esfuerzo máxima en los pacientes con déficit de hierro al comparar con los pacientes con estado del hierro normal. El estudio muestra como el déficit de hierro por sí solo, predice una alteración en la capacidad de ejercicio, expresado en términos de consumo máximo de oxígeno, de forma independiente a la anemia.

Otro estudio posterior, de Núñez et al. realizado con 40 pacientes con FEVI preservada también mostró relación entre capacidad funcional y déficit de hierro. Se observó una relación entre los parámetros estándar del déficit de hierro y la capacidad funcional del paciente evaluada por consumo pico de oxígeno ( $p=0.0035$  para IST y  $p=0.0057$  para ferritina, en un análisis ajustado por factores confusores incluyendo hemoglobina) (119).

### 5.3. El déficit de hierro como objetivo terapéutico: evidencias

Dada la prevalencia del déficit de hierro y su impacto negativo en pacientes con IC, existe un interés creciente en el tratamiento del déficit de hierro. Hasta la fecha, son varios los ensayos clínicos publicados con suplementación con hierro, sus principales resultados se resumen en la **tabla 4**.

#### Hierro intravenoso

La evidencia disponible en el momento de realización de esta tesis y la más relevante en términos de diseño del estudio y de resultados fue la aportada por el estudio FAIR-HF (*Ferinject assessment in patients with Iron Deficiency and chronic Heart Failure*) (68). Este primer gran estudio sobre el tratamiento con hierro parenteral en pacientes con déficit de hierro e IC fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo diseñado para evaluar si el tratamiento con hierro carboximaltosa mejoraba la sintomatología en pacientes con IC. La inclusión total fue de 459 pacientes en situación estable y el objetivo primario del estudio fue la mejoría sintomática en la semana 24. Como objetivos secundarios se valoró además la distancia recorrida en el T6M, calidad de vida, hospitalización por IC y mortalidad. Se incluyeron pacientes en clase funcional NYHA II-III, con ferritina < 100 µg/l o entre 100-300 µg/l si el IST era menor al 20%, con FEVI menor del 40% o menor al 45% en pacientes con una hospitalización previa y una hemoglobina entre 9,5 y 13.5 g/dl.

Al analizar los resultados, se objetivó que el 50% de los pacientes tratados con hierro intravenoso presentaron una mejoría moderada en los síntomas medida con el *Patient Global Assessment*, comparado con una mejoría del 28% en el grupo placebo (OR 2,51; IC:95% 1,75-3,61). La clase funcional también mejoró en la semana 24 en el grupo que recibió tratamiento 47% vs 30% respectivamente (OR 2.4; IC 95% 1.55-3.71). En cuanto a los objetivos secundarios, la distancia recorrida en el T6M fue superior en los pacientes tratados con hierro (313 vs 277m; p< 0.001) y también se objetivó una mejoría en calidad de vida. Estos resultados fueron independientes del estado anémico y no se observaron diferencias significativas en eventos adversos.



Parámetro	Diseño	Características de la población	Nº de pacientes	Definición de déficit de hierro	Hallazgos
Mortalidad	Prospectivo, dos centros (114)	FEVI $\leq$ 45%, NYHA I-IV	546	Ferritina <100 o Ferritina < 100-300 + IST<20%	El déficit de hierro se asocia de forma significativa con mortalidad en el análisis multivariado (HR 1,74, IC 95% 1,30-2,33, P <0,001).
	Análisis de agrupación de cohortes (3 países) (99)	NYHA clase I-IV, fracción de eyección reducida o preservada	1506	Ferritina <100 o Ferritina < 100-299 + IST<20%	El déficit de hierro se asocia de forma significativa con mortalidad en el análisis multivariado (HR 1,42, IC 95% 1,14-1.77, P=0.002).
	Estudio unicéntrico retrospectivo (120)	FEVI $\leq$ 45%, NYHA I-IV	274	La progresión de la deficiencia de hierro se definió como aumento del RDW con disminución VCM	La progresión del déficit de hierro se asoció de forma significativa a mortalidad (HR 2,78, IC 95% 1,64-4.73, P<0.001)
	Registro de base comunitaria (121)	Pacientes de la comunidad que refieren diagnóstico de IC	574	Ferritina <100 o Ferritina < 100-299 + IST<20%	No asociación estadísticamente significativa entre el déficit de hierro y mortalidad cardiovascular o por cualquier causa en análisis multivariados.
	Estudio prospectivo, dos centros (112)	FEVI $\leq$ 45%, NYHA I-IV	157	IST < 20%	La anemia por deficiencia de hierro presenta un riesgo de mortalidad doble al déficit de hierro sin anemia.
Morbilidad	Estudio prospectivo unicéntrico (115)	Fracción de eyección reducida o preservada hospitalizados por IC aguda	626	Déficit absoluto: ferritina <100 Déficit funcional: ferritina < 100-299 + IST<20%	El déficit de hierro absoluto (no el funcional), se asocia con mayor riesgo de reingreso precoz post alta de IC.
Capacidad de ejercicio	Estudio prospectivo, dos centros (118)	NYHA I-IV	155	Ferritina <100 o Ferritina < 100-300 + IST<20%	Se observa una asociación significativa entre el déficit de hierro y una reducción del consumo pico de oxígeno (p<0.05) y una mayor respuesta ventilatoria al ejercicio en el análisis multivariado.
	Estudio prospectivo, dos centros (112)	FEVI $\leq$ 45%, NYHA I-IV	27	IST < 20%	El déficit de hierro se asocia de forma significativa con un consumo pico de Oxígeno disminuido (p=0.03)
	Estudio unicéntrico prospectivo (119)	NYHA $\geq$ II, fracción de eyección preservada	40	Ferritina, IST	Se observa una relación entre los biomarcadores de déficit de hierro (Ferritina e IST) con la capacidad de esfuerzo medida por consumo pico de oxígeno, ajustando por parámetros confusores incluyendo hemoglobina.

**Tabla 3.** Estudios observacionales en resultados clínicos según la presencia de déficit de hierro en pacientes con IC. RDW: anchura de distribución celular, VCM: volumen corpuscular medio.

Estudio	Diseño	Tipo de hierro administrado	Nº de pacientes	Principales criterios de inclusión	Duración del seguimiento	Resultados relevantes
Bolger 2006(122)	Abierto	Hierro sacarosa	16	Hb < 120 g/L Ferritina ≤ 400µg/L	3 meses	↑ Hb (112 vs 126 g/L)*** Mejoría en calidad de vida (puntuación MLWH: 33 vs19)* ↑ distancia T6M (242 vs 286 m)*
Toblli 2007 (123)	Doble ciego	Hierro sacarosa	40	Hb < 125 g/L Ferritina < 100µg/L IST < 20% CrCl<90ml/min FEVI ≤ 35%	6 meses	↑ Hb (98 vs 118 g/L) ** Mejoría en calidad de vida (puntuación MLWH: 59 vs41)** ↑ distancia T6M (185 vs 240 m)** ↓ NT-proBNP (450 vs 117pg/ml)** Mejoría en clase funcional NYHA (3.3 vs 2)**
FERRIC-HF 2008(124)	ciego simple	Hierro sacarosa	35	NYHA II-III Hb < 145g/L FEVI ≤ 45% Ferritina <100 o Ferritina < 100 + IST<20%	18 semanas	↑ Consumo de oxígeno (13.5 vs 15.4 ml/kg/min) ** Mejoría en clase funcional NYHA (2.6 vs 2.1)***
Usmanov 2008(125)	Abierto	Hierro sacarosa	32	Hb <110g/L Cr<354µmol/L NYHA III/IV	6 meses	↑ Hb en 3 g/dL** En pacientes en NYHA III: 47% de los pacientes mejoran a NYHA II.** ↑ FEVI (34.8 a 39.3%)**
FAIR-HF 2009(68)	Doble ciego	Hierro carboximaltosa	459	NYHA II-III Hb ≥95, < 135g/L FEVI ≤ 40-45% Ferritina <100 o Ferritina < 100-299 + IST<20%	24 semanas	Mejoría de síntomas: PGA (OR: 2.51***) Mejoría en clase funcional (OR:2.4***) ↑ distancia T6M (277 vs 313 m)*** Mejoría en calidad de vida: puntuación KCCQ (59 vs 66)*** y EQ-5D (57 vs 63)*** No diferencias significativas en eventos adversos
Gaber 2012 (126)	Abierto	Hierro dextrano	40	FEVI < 40% Hb < 120g/L Ferritina < 100 + IST<20%	12 semanas	Mejoría en clase funcional NYHA (3 vs 2.1) ↑ distancia T6M (322 vs 377 m) Mejoría parámetros ecocardiográficos: ↑ S' (3 vs 6)***, ↓ E/E' (22vs 13)*** y ↓ pico sistólico strain rate (-0.72 vs -1.09 s)**; ↑ FEVI (32 vs 34 p:ns)

IRON-HF 2013(127)	Doble ciego	Hierro sacarosa Hierro oral	23	NYHA ≥II FEVI < 40% Hb ≥ 90, ≤ 120g/L Ferritina <500µg/L + IST < 20%	3 meses	Mejoría en el consumo de oxígeno pico (4.3 ml/kg/min comparado con hierro oral (p:ns)
CONFIRM-HF 2014(70)	Doble ciego	Hierro carboximaltosa	304	NYHA II-III FEVI ≤ 45% BNP <100pg/ml o NT- proBNP >400 Hb < 150g/L Ferritina <100 o Ferritina < 100-299 + IST<20%	1 año	↑ Δ distancia T6M (+14 vs -22 m)*** Mejoría de síntomas: PGA **; Mejoría score fatiga Δ (-0.7 vs 0.1)** Mejoría NYHA *** Mejoría en calidad de vida: puntuación Δ KCCQ ( 6.8 vs 2.3)* Reducción de rehospitalización (HR.0.39)**
Toblli 2015(128)	Doble ciego	Hierro sacarosa	60	FEVI ≤35% NYHA ≥ II Hb<125g/L (hombres) o < 115 g/L (mujeres) ClCr≤90 ml/min Ferritina <100 o IST <20%	6 meses	Mejoría en FEVI (28,1% vs 35.2) ** ↓ ProBNP (527 vs 126 pg/ml)** ↑ ClCr (31.4 vs 45 ml/min)**
IRONOUT-HF 2016(129)	Doble ciego	Hierro oral	225	NYHA II-IV FEVI ≤ 40% Hb 9-13,5 en mujeres y 9- 15 en hombres Ferritina 15- 100 o Ferritina < 100-299 + IST<20%	16 semanas	Δ en el consumo de oxígeno pico (+23 ml en el grupo de hierro oral vs -2 ml en el grupo placebo; p:ns)
EFFECT-HF 2016(130)	Abierto	Hierro carboximaltosa	174	NYHA II-III FEVI ≤ 45% Hb < 15 g/dL BNP <100pg/ml o NT- proBNP >400 Consumo pico O2 10- 20mL/kg/min reproducibile Ferritina <100 o Ferritina < 100-300 + IST<20%	24 semanas	Discreta mejoría (+0.2 ml/kg/min) del consumo pico de oxígeno en pacientes que recibieron hierro endovenoso comparado con tratamiento estándar (-1ml/kg/min).

**Tabla 4:** Principales estudios con hierro en pacientes con IC y déficit de hierro. Adaptado de Wong CY (110).CrCl: aclaramiento de creatinina,

FEVI:fracción de eyección de VI, T6M: test de 6 minutos, PGA: *patient global assessment*, . \* p<0.05; \*\* p < 0.01, \*\*\*p<0.001.

Cabe destacar que el beneficio con hierro carboximaltosa se evidenció desde la semana 4 de tratamiento, se mantuvo durante las 24 semanas del estudio y fue consistente en todos los grupos predefinidos. De manera que las principales conclusiones del estudio FAIR-HF es que el tratamiento con hierro carboximaltosa en pacientes con déficit de hierro e IC mejora síntomas, capacidad funcional y calidad de vida, de forma independiente a la presencia de anemia (68), todos ellos, objetivos centrados en el paciente.

El otro gran estudio a gran escala en déficit de hierro es el estudio CONFIRM-HF (*Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with iron deficiency in combination with chronic heart failure*), multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo diseñado para evaluar los beneficios y seguridad de tratamiento con hierro intravenoso a largo plazo. El objetivo primario de eficacia fue el cambio en la distancia del T6M basal y la semana, como *end-point* secundario se evaluó la clase funcional NYHA, el *Patient Global Assessment*, calidad de vida, score de fatiga y hospitalizaciones por empeoramiento de la IC (70).

El hierro intravenoso prolongó significativamente la distancia recorrida en el T6M (+33m en pacientes tratados con hierro vs placebo;  $p=0.002$ ), siendo consistente el efecto en todos los subgrupos y sostenido en la semana 52 (+36 m  $p<0.001$ ). También se observó una mejoría en la clase funcional NYHA, en el *Patient Global Assessment*, en la calidad de vida y en el score de fatiga en los pacientes tratados con hierro intravenoso. Además, el tratamiento con hierro se asoció con una reducción en las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC (HR 0.39 IC 95% 0.19-0.82,  $p=0.009$ ) y no hubo diferencias de mortalidad ni eventos adversos en ambos grupos.

Los hallazgos del estudio CONFIRM-HF son consistentes con los del estudio FAIR-HF, pero con los pacientes seguidos al año y utilizando dosis únicas pero más altas de hierro. Un 75% de los pacientes obtuvieron beneficio clínico con sólo dos dosis de hierro intravenoso.

Hasta la fecha, sólo un estudio ha comparado la eficacia y la seguridad del hierro oral vs hierro intravenoso en pacientes con IC (127). Se trata de un ensayo doble ciego de 23 pacientes, que fueron asignados al azar a hierro endovenoso (200 mg de hierro por semana durante 5 semanas), hierro oral (200 mg tres veces al día durante 8 semanas) o placebo. Los datos de seguimiento sólo estaban disponibles en 18 pacientes. El *end-point* primario fue el efecto del tratamiento con hierro (oral o intravenoso) en el consumo de oxígeno a los 3 meses de seguimiento. Los resultados mostraron un incremento en la ferritina (de  $167 \pm 149$  a  $293 \pm 270$  ng/mL en el grupo de hierro intravenoso y de  $115 \pm 141$  a  $218 \pm 189$  ng/mL en el grupo de hierro oral).

Sin embargo, el aumento en la disponibilidad de hierro evaluado con el IST, fue menor en el grupo de hierro oral. Esto podría explicar porqué se observó un incremento en el VO<sub>2</sub> pico de 3,5 ml/kg/min en los pacientes tratados con hierro intravenoso y de -0,86 mL/kg/min en el grupo de hierro oral. Cabe señalar que se trataba de un pequeño estudio que no dio lugar a diferencias significativas entre los grupos.

Podemos concluir que la reposición con hierro intravenoso en pacientes con déficit de hierro e IC, mejora capacidad de esfuerzo, síntomas, calidad de vida y clase funcional de forma independiente al estado anémico (47,68,70). La evidencia acumulada en los últimos años justifica que las guías de práctica clínica en IC apoyen con el máximo nivel de recomendación el estudio sistemático de las diferentes comorbilidades, en el que se incluyen ya los parámetros diagnósticos del déficit de hierro. Esto se complementa con la reciente indicación de corrección del déficit de hierro con hierro intravenoso en los pacientes con IC que están sintomáticos con un nivel de recomendación IIa y nivel de evidencia A (40) con la finalidad de mejorar síntomas, capacidad de ejercicio y calidad de vida.

## **Hierro oral**

A pesar de que el hierro oral sigue siendo el tratamiento de elección para muchos profesionales, la evidencia de esta terapia en IC en ausencia de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) es limitada. El estudio IRONOUT (*Oral Iron Repletion effects on oxygen uptake in Heart Failure*), fue diseñado para evaluar si el hierro oral mejora la capacidad funcional en IC. Los resultados preliminares de este estudio no muestran diferencias significativas entre la ferritina al final del tratamiento en el grupo de hierro comparado con el grupo placebo, lo que traduce que el hierro oral no es una estrategia adecuada en pacientes con IC en base a su mala absorción y al bloqueo funcional debido al estado inflamatorio subyacente y justifica que no se alcanzara significación estadística en el end-point primario del estudio (129).

## **5.4. Bases fisiopatológicas y mecanismos implicados en el impacto clínico del DH en la IC**

### **5.4.1. Hierro sistémico, hierro celular y metabolismo energético: aspectos clave.**

El hierro es un micronutriente activo a nivel metabólico, que cambia entre sus dos estados oxidativos de su forma ferrosa ( $\text{Fe}^{+2}$ ) a su forma férrica ( $\text{Fe}^{+3}$ ), lo que le confiere unas propiedades únicas. También actúa como cofactor enzimático y participa en gran parte de reacciones bioquímicas como catalizador.

El hierro es un elemento básico en la eritropoyesis, donde tiene su misión fundamental en la generación del grupo hemo de la hemoglobina durante el proceso de formación de eritrocitos (131). La mayor parte del hierro es destinada al proceso de hematopoyesis, donde los eritroblastos y eritrocitos captan el hierro para la síntesis de hemoglobina. Aproximadamente, un 80% del hierro total del organismo se encuentra formando parte de la hemoglobina en los eritrocitos, por lo que el déficit de hierro constituye un factor limitante en la eritropoyesis y se establece como una de las causas más frecuentes de anemia aunque también altera el proceso de maduración y diferenciación de todos los tipos de células hematopoyéticas (132).

A pesar de su papel incuestionable en la eritropoyesis con el transporte de oxígeno, el hierro también juega un papel fundamental en la función muscular (116,133). Es un cofactor enzimático de la cadena respiratoria en la producción de adenosin-tri-fosfato (ATP) de las mitocondrias, lo que lo convierte en un factor clave en la producción energética a nivel celular (134) sobretodo en células caracterizadas por un intenso metabolismo y una alta demanda energética como son el músculo esquelético y el músculo cardíaco (135). Todas estas otras funciones del hierro en el organismo explican que las consecuencias del déficit del hierro no se limiten a la eritropoyesis y al desarrollo de anemia.

#### **Déficit de hierro a nivel local: miocardio y músculo esquelético**

El hierro es esencial para aquellas células con alto requerimiento energético como el miocardio y el músculo esquelético. Se postula que el hierro juega un papel importante en el funcionamiento de los miocardiocitos y que esta relación podría justificar en parte el negativo impacto pronóstico del déficit de hierro en los pacientes con IC.

En este sentido se han realizado estudios experimentales con animales que muestran que el déficit de hierro se asocia a disfunción ventricular izquierda progresiva y fibrosis cardíaca (136). Estos datos se contrastaron en humanos en un estudio de Maeder T. et al. donde se estudiaron los niveles de hierro en muestras de tejido miocárdico. Se observó una reducción en el contenido de hierro miocárdico en los pacientes con IC frente a los pacientes sin cardiopatía ( $0,49 \pm 0,07 \mu\text{g/gvs}$  a  $0,58 \pm 0,09 \mu\text{g/g}$ , respectivamente  $p < 0,05$ ) y también se objetivó en los pacientes con IC una reducción significativa ( $p < 0,05$ ) en la expresión del mRNA miocárdico de Tfr1, que desempeña un papel clave en el transporte de hierro celular. Este estudio sugiere que la depleción de hierro miocárdico, juega un papel en el deterioro de la función sistólica y podría justificar el impacto negativo del déficit de hierro en esta entidad (137).

También se ha postulado que el déficit de hierro o la anemia crónica pueden contribuir a la fisiopatología de la IC mediante un aumento del gasto cardíaco, activación simpática crónica o dilatación ventricular izquierda considerando que la corrección del metabolismo del hierro podría activar vías moleculares en la prevención del remodelado miocárdico (138).

En esta línea de investigación, Gaber et al. publicaron en 2011 que la corrección con hierro intravenoso, además de mejorar la clase funcional y la distancia recorrida en el T6M, también mejoraba de forma significativa los parámetros ecocardiográficos de función sistólica (pico sistólico *strain rate*:  $-0.72 \pm 11/s$  vs  $-1.09 \pm 0.37/s$ ,  $p < 0.005$ ) y función diastólica (onda S' *doppler* tisular:  $0 \pm 0.8 \text{ cm/s}$  vs  $6.0 \pm 1.2 \text{ cm/s}$ ,  $p < 0.05$ ) (126). Asimismo, el grupo de Toblli et al. mostró que el tratamiento con hierro intravenoso tenía un impacto favorable en términos de mejoría del remodelado cardíaco, con reducción de diámetros ventriculares y mejoría de la FEVI a los seis meses del tratamiento (128).

En el campo de experimentación básica, existen varias publicaciones a destacar en esta misma línea. Existe un trabajo reciente con cultivos celulares de cardiomiocitos y miocitos de rata donde exponen las células a concentraciones óptimas, reducidas o aumentadas de hierro. Se estudió la expresión de proteínas relacionadas con el transporte y el almacén de hierro así como la viabilidad celular en las diferentes situaciones. Los resultados mostraron, en ambos tipos celulares, un descenso en la expresión de ferritina, mioglobina, ferroportina tipo 1 (excretor de hierro) y un aumento del receptor de transferrina tipo 1 (importador de hierro) en las células sometidas a concentraciones bajas de hierro, con resultados inversos en las concentraciones de hierro elevadas. Tanto las concentraciones bajas de hierro como elevadas, dañaron la viabilidad celular. Los autores concluyen que los cardiomiocitos y miocitos de rata

contienen el conjunto de genes implicados en el metabolismo intracelular del hierro y que tanto la sobrecarga como el déficit de hierro es perjudicial para las células (139).

Otro interesante estudio es el realizado por Haddad et al. que estudia las implicaciones funcionales del déficit de hierro a nivel celular. La disponibilidad de hierro intracelular está asegurada por dos proteínas reguladoras de hierro (IRP1 e IRP2). Los investigadores trabajaron con modelos de ratón con déficit de hierro miocárdico (delección IRP1 e IRP2). En los resultados se pudo observar que este modelo de ratón, presenta una reducción del contenido en hierro a nivel miocárdico, sin presentar anemia concomitante. Al someter a los ratones a una perfusión de dobutamina, éstos no incrementaron la función ventricular, mientras que tras un IAM, desarrollaron mayor disfunción ventricular y presentaron mayor tasa de mortalidad al comparar con ratones control. Tras administrar una dosis de hierro intravenoso, mejoró el contenido de hierro miocárdico, la capacidad respiratoria mitocondrial y la reserva contráctil y también se pudo observar una atenuación del remodelado adverso en pacientes post-IAM. Además se observó una reducción de la actividad de las IRP en muestras de tejido miocárdico con bajo contenido de hierro, extraídas de corazones explantados de pacientes con IC avanzada (140). Estos dos trabajos sientan las bases de una potencial relación entre el hierro celular y la viabilidad miocárdica.

En esta línea, también se ha observado que la falta de remodelado inverso tras la terapia de resincronización puede estar asociada con el déficit de hierro. Destacamos un estudio prospectivo de 48 pacientes con disfunción ventricular sistólica que recibieron terapia de resincronización cardíaca. A los seis meses de seguimiento tras el implante, 24 pacientes (50%) fueron etiquetados de no respondedores, de éstos un 71% tenían déficit de hierro comparado con un 29% con parámetros de hierro normal ( $p=0.003$ ). El déficit de hierro se mantuvo en el análisis multivariado como factor predictor independiente de no respuesta a la terapia, con un OR calculado de 4.1 (1.02-15.61,  $p=0.03$ ) (141). Estos estudios se confirmaron más adelante en una serie de 547 pacientes sometidos a terapia de resincronización. Los pacientes con déficit de hierro presentaron menor remodelado inverso que los pacientes con hierro normal (incremento de FEVI: +10,9% vs +14,6%,  $p=0.001$  y reducción de diámetro ventricular izquierdo: -3.1mm vs -6,2 mm,  $p=0.011$ , respectivamente) y el déficit de hierro también se mantuvo como predictor independiente de menor remodelado inverso en el análisis multivariado (142).



El déficit de hierro también juega un papel crucial en el correcto funcionamiento del músculo esquelético, ya que interviene en el metabolismo oxidativo energético dirigido a la formación de moléculas de ATP. Estos procesos oxidativos tienen lugar en la mitocondria en la conocida cadena respiratoria, compuesta por cuatro complejos transmembrana que contienen hierro en su interior. Existen estudios de base animal y realizados in vitro que muestran que el músculo esquelético en presencia de déficit de hierro presenta una disminución en la capacidad oxidativa para la producción de energía a diferentes niveles (134). Existe un cambio en el sustrato energético, con preferencia hacia un metabolismo anaeróbico por un incremento de la lactato deshidrogenasa, con la finalidad de maximizar la capacidad energética muscular. También se han objetivado trastornos a nivel de la morfología mitocondrial, con una disminución de las crestas mitocondriales en las células musculares de ratones con déficit de hierro (143).

#### **5.4.2. Déficit de hierro y/o anemia: evidencias y controversias**

La anemia constituye un predictor independiente de mortalidad en IC y también condiciona un empeoramiento de los síntomas y de la clase funcional, peor capacidad de ejercicio y calidad de vida (144) y se relaciona con un incremento en las hospitalizaciones (145). Tradicionalmente y hasta hace poco, la presencia de déficit de hierro solo se consideraba clínicamente relevante en presencia de anemia (111).

El perfil más común de anemia en IC, especialmente cuando existe un componente cardiorenal, está marcado por un déficit de eritropoyetina endógena y una inadecuada disponibilidad de hierro para una eritropoyesis eficaz. En base a estos hallazgos y de manera lógica, muchos estudios establecieron la propuesta inicial de tratar la anemia en la IC con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) y hierro.

En estudios iniciales en los que se combinó el uso de AAE y hierro intravenoso en pacientes con IC y síndrome de anemia cardiorenal, Silverberg et al. y Comín-Colet et al. demostraron beneficios funcionales, neurohormonales y reducción de eventos clínicos en los pacientes que recibieron esta terapia (146,147). Los estudios mencionados previamente combinaron el uso de AAE y hierro intravenoso. Para establecer específicamente el rol de los AEE en la corrección de la anemia en estos pacientes se llevó a cabo el estudio RED-HF en el que pacientes con IC sistólica y anemia sin datos sugerentes de deficiencia de hierro se aleatorizaron a darbepoetina alfa o placebo (148).

En este estudio, a pesar de que la darbepoetina alfa corrigió la anemia, esta mejoría no se asoció a una mejoría de los objetivos clínicos del estudio. Así, por una parte, la publicación del estudio FAIR-HF que mostró beneficios clínicos claros mediante la corrección de déficit de hierro con hierro carboximaltosa endovenoso (68) y por otra, la publicación posterior del estudio RED-HF (148), que mostró resultados neutros en la corrección de anemia con darbepoetina en términos de supervivencia, fundamentó el cambio de paradigma actual por el cual se separan conceptualmente la anemia y el déficit de hierro (100). Este paradigma considera el déficit de hierro por sí sólo como un objetivo terapéutico en IC, y sitúa el descenso en la hemoglobina como una mera consecuencia del déficit de hierro en la mayoría de los casos, entendiendo pues la caída de hemoglobina como reflejo de un proceso gradual de depleción de hierro que afecta primero a los depósitos, posteriormente al compartimento de transporte y finalmente a las proteínas funcionales (100).

La **figura 4** representa el concepto actual de ambos términos desde un punto de vista fisiopatológico con la simplificación del hierro en una doble función: la que interviene en la vía de liberación de oxígeno y en su capacidad de transporte y la que interviene en la utilización del oxígeno, directamente relacionada con la producción de energía a nivel celular.

## **5.5. Déficit de hierro e IC: necesidades no cubiertas**

El manejo del paciente con IC crónica supone un reto para el profesional sanitario, que viene condicionado por el perfil de elevada comorbilidad y requiere disponer de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a cubrir objetivos centrados en el paciente.

Los datos expuestos con anterioridad ponen de manifiesto la necesidad de continuar progresando en la optimización del manejo de los pacientes con IC, siendo la mejoría de los síntomas, clase funcional y calidad de vida, una de las principales prioridades.

Algunos estudios han mostrado que la corrección del déficit de hierro en pacientes con IC con hierro endovenoso mejora calidad de vida, capacidad de esfuerzo y clase funcional y estas mejorías son independientes de la anemia (47,68,70) lo que sugiere que pueda existir asociación entre el déficit de hierro y objetivos de eficacia centrados en el paciente. Sin embargo, desconocemos los mecanismos intrínsecos y no existen estudios que hayan relacionado estos factores directamente.

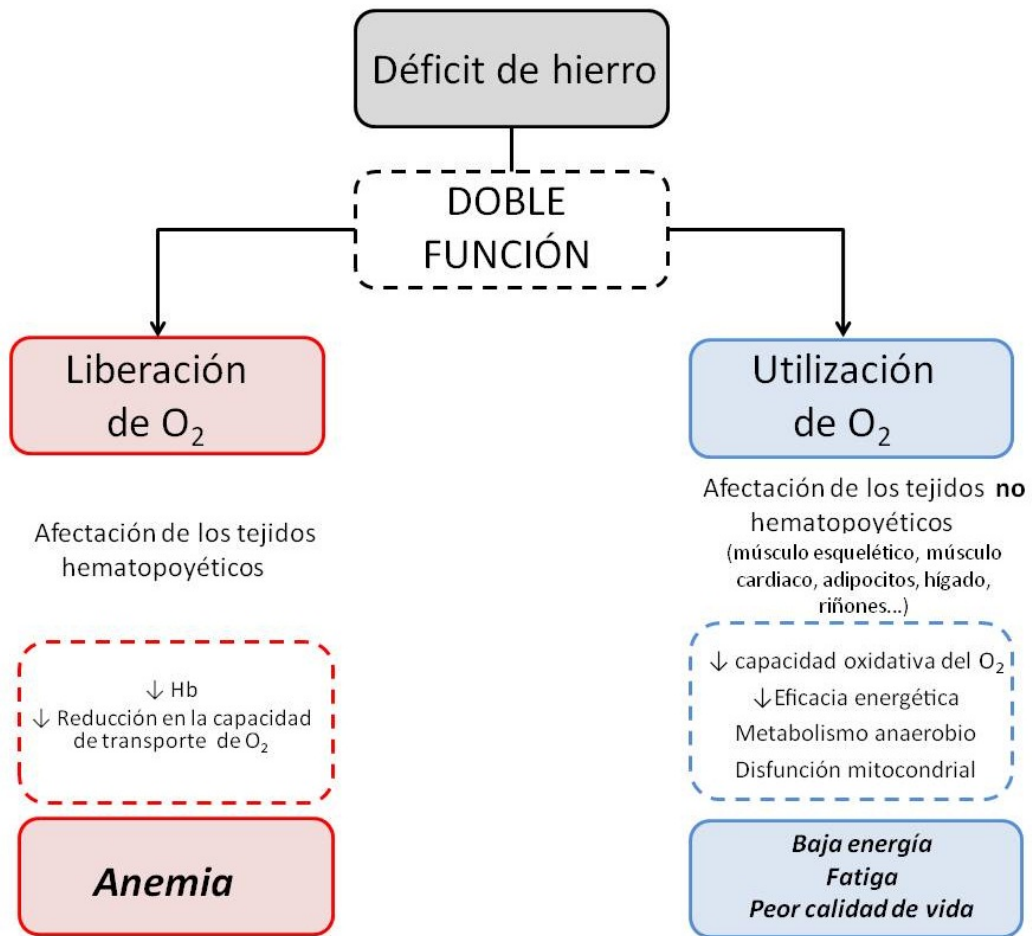


Figura 4. Consecuencias fisiopatológicas del déficit de hierro.

# Justificación

La hipótesis de trabajo de esta tesis, esquematizada en la **figura 5**, se fundamenta en el impacto que ocasiona el déficit de hierro a nivel de disfunción energética en el músculo esquelético y cardiaco. Esta alteración condicionaría la intolerancia al esfuerzo y la presencia de disnea y fatiga y consecuentemente una alteración en la capacidad funcional con limitación para realizar las actividades de la vida diaria. Esta limitación funcional impacta a su vez en una peor calidad de vida relacionada con la salud.



**Figura 5.** Hipótesis de trabajo

La ampliación de los conocimientos e implicaciones fisiopatológicas del déficit de hierro en aspectos como calidad de vida, capacidad funcional y síntomas constituye un factor clave para el manejo de los pacientes con IC. Este trabajo doctoral, presentado como compendio de publicaciones, se articula en tres proyectos diferentes diseñados para dar respuesta a diferentes necesidades no cubiertas y se justifica por la necesidad de ampliar la evidencia científica en este campo, para estudiar la contribución de una comorbilidad emergente como el déficit de hierro en aspectos centrados en el paciente.

En este sentido, los dos primeros trabajos (149,150) se fundamentan en el interés creciente que existe en explorar los determinantes de la calidad de vida en IC, particularmente en lo referente a las comorbilidades, que pueden ser potencialmente tratables. Los datos que provienen de estudios de intervención sugieren que el déficit de hierro juega un papel importante en la calidad de vida, sin embargo no disponemos de estudios que hayan evaluado directamente esta comorbilidad en términos de resultados centrados en el paciente.

El **proyecto 1** analiza el impacto del déficit de hierro en la calidad de vida de los pacientes con IC y su relación con la anemia.

El **proyecto 2** se diseñó con la finalidad de confirmar los hallazgos del primer estudio unicéntrico en una cohorte mayor de pacientes representando diversos entornos geográficos y culturales y abarcando un espectro de pacientes más amplio del incluido en la muestra de un solo centro inicial. La confirmación en un entorno cultural y geográfico distinto está avalada por la evidencia que en diferentes entornos geográficos o culturales pueden existir diferencias en el estado de salud percibido (151,152). El poder confirmar que los determinantes de calidad de vida observados en el estudio inicial eran trasladables a otros entornos geográficos era fundamental. Adicionalmente la evaluación de la reproducibilidad de los hallazgos unicéntricos en una cohorte de pacientes multicéntrica permitiría estudiar la generalización de resultados del estudio inicial en un espectro más amplio de pacientes tanto en rango de edad, perfil de función ventricular y nivel de pronóstico. Con tal objetivo se propuso un estudio internacional multicéntrico para explorar estos aspectos desde la perspectiva del estudio del déficit de hierro basada en un perfil diagnóstico multimarcaador.

A partir de los resultados de los proyectos 1 y 2, se concluyó que la deficiencia de hierro en la IC afecta la calidad de vida y que tal afectación se produce fundamentalmente a expensas del componente físico de la misma, que se traduce en limitaciones funcionales con impacto negativo directo en las actividades físicas cotidianas que requieren esfuerzos submáximos. En este contexto se planteó el tercer trabajo.

El **proyecto 3** explora de forma directa si efectivamente el déficit de hierro es un factor determinante de los síntomas del paciente y de su capacidad de esfuerzo submáxima, evaluadas mediante la realización del T6M (153).

La planificación del tercer trabajo se justificó tras objetivar en la primera parte de la tesis que los pacientes con déficit de hierro presentan peor calidad de vida sobre todo a expensas de una limitación física. También se fundamenta por estudios previos que sugieren que el déficit de hierro juega un papel relevante en la capacidad funcional (68,70) y por el desconocimiento de los mecanismos intrínsecos que participan en la alteración de la capacidad funcional.

# Hipótesis

## **Proyecto 1:**

El déficit de hierro juega un papel relevante en la calidad de vida en los pacientes con insuficiencia cardiaca de forma independiente a la anemia.

## **Proyecto 2:**

El déficit de hierro se confirma como un factor determinante de calidad de vida en IC en una cohorte más amplia con pacientes de otros países.

Los hallazgos son independientes de la anemia o las cifras de hemoglobina.

## **Proyecto 3:**

El déficit de hierro es un factor determinante de los síntomas del paciente, de la clase funcional y de la capacidad de esfuerzo submáxima evaluada mediante la realización del T6M.

# Objetivos por proyectos

## Proyecto 1

**Objetivos:** evaluar la influencia del DH en la calidad de vida de los pacientes con IC y su relación con la anemia.

**Artículo publicado:** Comín-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, Ribas N, Ruiz S, Gómez M, Verdú JM, Bruguera J. 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;15:1164-1172.

## Proyecto 2

**Objetivos:** confirmar el impacto del déficit de hierro en la calidad de vida en una gran cohorte compuesta por diferentes países. Estudiar si la potencial influencia del déficit de hierro está modulada o no por la presencia de anemia, todo ello basado en una estrategia de aproximación al diagnóstico con varios biomarcadores.

**Artículo publicado:** Enjuanes C, Klip I, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, van Veldhuisen D, van der Meer P, Jankowska E, Comín-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268-75.

## Proyecto 3

**Objetivos:** valorar el papel del déficit de hierro en la capacidad de esfuerzo submáxima (medida con la distancia recorrida en el T6M), en la clase funcional y los síntomas de pacientes con IC.

**Artículo publicado:** Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, Moliner-Borja P, Verdú JM, Farré N, Comín-Colet J. Estado del hierro en la insuficiencia cardíaca crónica: impacto en síntomas, clase funcional y capacidad de ejercicio submáxima. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69 (3):247-255.

# Métodos y resultados

## Proyecto 1

Comín-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, Ribas N, Ruiz S, Gómez M, Verdú JM, Bruguera J. 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; 15:1164-1172.





## Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status

Josep Comín-Colet<sup>1,2,3\*</sup>, Cristina Enjuanes<sup>1,2,3</sup>, Gina González<sup>1,2,4</sup>, Ainhoa Torrens<sup>1,2,3</sup>, Mercè Cladellas<sup>2,3</sup>, Oona Meroño<sup>1,2,3</sup>, Nuria Ribas<sup>1,2,3</sup>, Sonia Ruiz<sup>1</sup>, Miquel Gómez<sup>1,2,3</sup>, José Maria Verdú<sup>2,3,5</sup>, and Jordi Bruguera<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Heart Failure Programme, Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Heart Diseases Biomedical Research Group, Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Department of Cardiology, Fundación Santa Fe, Bogotá, Colombia; and <sup>5</sup>Jordi Gol Primary Care Research Institute, Catalan Institute of Health, Barcelona, Spain

Received 3 February 2013; revised 9 April 2013; accepted 26 April 2013; online publish-ahead-of-print 22 May 2013

<b>Aims</b>	To evaluate the effect of iron deficiency (ID) and/or anaemia on health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic heart failure (CHF).
<b>Methods and results</b>	We undertook a post-hoc analysis of a cohort of CHF patients in a single-centre study evaluating cognitive function. At recruitment, patients provided baseline information and completed the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (MLHFQ) for HRQoL (higher scores reflect worse HRQoL). At the same time, blood samples were taken for serological evaluation. ID was defined as serum ferritin levels <100 ng/mL or serum ferritin <800 ng/mL with transferrin saturation <20%. Anaemia was defined as haemoglobin $\leq$ 12 g/dL. A total of 552 CHF patients were eligible for inclusion, with an average age of 72 years and 40% in NYHA class III or IV. The MLHFQ overall summary scores were $41.0 \pm 24.7$ among those with ID, vs. $34.4 \pm 26.4$ for non-ID patients ( $P = 0.003$ ), indicating worse HRQoL. When adjusted for other factors associated with HRQoL, ID was significantly associated with worse MLHFQ overall summary ( $P = 0.008$ ) and physical dimension scores ( $P = 0.002$ ), whereas anaemia was not (both $P > 0.05$ ). Increased levels of soluble transferrin receptor were also associated with impaired HRQoL ( $P \leq 0.001$ ). Adjusting for haemoglobin and C-reactive protein, ID was more pronounced in patients with anaemia compared with those without ( $P < 0.001$ ).
<b>Conclusion</b>	In patients with CHF, ID but not anaemia was associated with reduced HRQoL, mostly due to physical factors.
<b>Keywords</b>	Iron deficiency • Anaemia • Health-related quality of life

### Introduction

Health-related quality of life (HRQoL) is impaired in chronic heart failure (CHF), resulting in considerable impact on patients' daily activities.<sup>1</sup> The impact of CHF on HRQoL is at least comparable with that of other chronic diseases.<sup>2</sup> Not surprisingly, HRQoL has become an important consideration in the evaluation and management of CHF patients.<sup>3</sup>

The functional limitations imposed by CHF have traditionally been measured using clinical tools such as the NYHA functional classification and the 6 min walk test (6MWT), but these measures may correlate only weakly or moderately with patient perceptions.<sup>4,5</sup> In contrast, HRQoL instruments provide a means of exploring patient perceptions of the effects of CHF on daily living and thus provide additional information that cannot be directly extrapolated from clinical measures.<sup>4,5</sup>

\* Corresponding author. Heart Failure Programme, Department of Cardiology, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Passeig Marítim, 25–29, 08003 Barcelona, Spain. Tel: +34 932483118, Fax: +34 932483398, Email: josepcomin@gmail.com

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

Recent evidence suggests that iron deficiency (ID) in CHF patients may be associated with impaired exercise capacity, more severe disease (higher NYHA class), and poorer outcomes, although this latter observation remains controversial.<sup>5–8</sup> ID is also associated with fatigue and impaired exercise capacity in otherwise healthy populations.<sup>9</sup> Several trials of CHF patients with ID have revealed that correction of ID with i.v. iron can rapidly improve HRQoL, exercise capacity, NYHA class, and other parameters of disease severity,<sup>10–12</sup> and these improvements appear to be independent of anaemia status.<sup>10</sup> Although data from interventional studies with i.v. iron suggest that ID has a determining role in the HRQoL of patients with CHF, no study to date has directly evaluated patients with and without this co-morbidity in terms of patient-centred outcomes. Thus, given the limited data, further study is required into ID as a possible independent co-morbidity and as a cause of anaemia in typical CHF patients. The aim of the present study was to evaluate the influence of ID on HRQoL in CHF and to explore its influence according to anaemia status.

## Methods

### Study population and recruitment

The data presented are from a post-hoc analysis of a prospective single-centre study to evaluate the prevalence of cognitive impairment and the determinants of cognitive function in CHF patients (J. Comin-Colet *et al.*, unpublished results), and the study population consisted of 805 consecutive CHF patients followed in a multidisciplinary heart failure programme. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the local committee of ethics for clinical research, and all patients gave written informed consent after recruitment. For inclusion in the study, patients had to be in a stable condition and diagnosed with CHF with either reduced or preserved ( $\geq 45\%$ ) EF, according to the European Society of Cardiology diagnostic criteria. Exclusion criteria for the study were: significant primary valvular disease, haemoglobin (Hb) levels  $< 8.5$  g/dL, clinical signs of fluid overload, pericardial disease, restrictive cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, active malignancy, and chronic liver disease. Patients without iron status or HRQoL evaluation available at screening were also excluded. According to these criteria, the final cohort consisted of 552 patients.

At recruitment, all patients provided peripheral blood samples and relevant clinical and demographic information, including NYHA functional class, current medical therapy, and the most recent LVEF evaluation. Medical and nursing personnel involved in recruitment and data collection were blinded to patients' ID and anaemia status.

### Iron status and anaemia

Iron deficiency was defined using the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines criteria: ferritin level  $< 100$  ng/mL or the percentage of transferrin saturation (TSAT)  $< 20\%$  when ferritin is  $< 800$  ng/mL.<sup>13</sup> Serum iron ( $\mu\text{g/dL}$ ) was measured using spectrophotometry; serum ferritin (ng/mL) and transferrin (mg/dL) were measured using immunoturbidimetry. TSAT was estimated using the formula:  $\text{TSAT} = \text{serum iron } (\mu\text{g/dL}) / [\text{serum transferrin } (\text{mg/dL}) \times 1.25]$ .<sup>14</sup> Iron status was also assessed by measuring serum soluble transferrin receptor (sTfR) levels using an enzyme immunoassay. Anaemia was defined as  $\text{Hb} \leq 12$  g/dL.<sup>10</sup> Hb was measured using impedance laser colorimetry.

### Evaluation of health-related quality of life

The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) is a self-administered questionnaire consisting of 21 individual items. In

addition, it provides an overall measure of health [overall summary score (OSS)] and summary scores of the physical and emotional dimensions of health, based on eight and five items, respectively. The MLHFQ has been validated for use in Spain and was self-administered by all patients at inclusion in the study.<sup>15</sup> This heart failure-specific questionnaire has shown similar metric properties compared with other specific questionnaires widely used in clinical research such as the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.<sup>4</sup>

For each item in the MLHFQ, responses were scored from 0 (no impact on HRQoL) to 5 (maximum impact on HRQoL). Summary scores were obtained by summing responses to each item, giving an OSS of 0–105, a physical dimension score of 0–40, and an emotional dimension score of 0–25.

### Statistical analysis

Demographic and other background data were summarized with basic descriptive statistics in the total cohort and for ID and non-ID groups. For quantitative variables, the arithmetic mean ( $\pm$  standard deviation) or median (interquartile range) were calculated as appropriate, and *P*-values were derived from a two-sample *t*-test (Mann–Whitney *U*-tests were used for skewed data). For qualitative variables, percentages within specified groups were calculated and *P*-values were derived using  $\chi^2$  tests.

The preliminary comparisons for HRQoL between levels of background variables were performed using the descriptive methods stated above. For  $\chi^2$  tests, HRQoL scores were expressed as less than, or greater than or equal to, the median, and unadjusted odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated.

Simple (univariate) linear regression analyses were undertaken to explore the influence of key demographic and clinical variables, including measures of iron and anaemia status, on HRQoL (summary and composite scores). To evaluate the effect of ID and anaemia together on HRQoL, multivariable linear regression models were constructed. For each of the summary scores of the MLHFQ, two models were developed. The first model included ID according to the K/DOQI definition<sup>13</sup> and anaemia ( $\text{Hb} \leq 12$  g/dL), whereas the second model included sTfR (iron status) and Hb as continuous variables. Multivariate models were adjusted for all covariates that showed an association with the relevant HRQoL score ( $P < 0.1$ ) in univariate linear regression analyses, as well as age, gender, and LVEF. Given the differences between patients with and without ID, these models were also adjusted by covariates associated with iron status.

A general linear model (GLM) was used to explore interactions between ID and anaemia in their effects on HRQoL (adjusted marginal means). Further GLMs were used to investigate the relationship between HRQoL and Hb or sTfR levels expressed as quintiles (adjusted for sTfR or Hb, respectively). Similar models were constructed for ferritin, TSAT, and serum iron. All GLMs were adjusted for factors associated with HRQoL in univariate linear regression analyses as well as age, gender, and LVEF. In all models, skewed variables were transformed to fit the normal distribution.

All statistical tests and CIs were constructed with a type I error (alpha) level of 5% with no adjustments for multiplicity, and *P*-values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant. SPSS<sup>®</sup> version 18.0 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for statistical analyses.

## Results

Between January 2005 and December 2010, 805 patients with CHF were screened. A total of 253 patients were excluded from the analysis because of unavailability of iron status measures ( $n = 177$ ),

**Table 1** Demographics and baseline characteristics of the total population and according to iron status

Variables	Overall (n = 552)	Patients with ID (n = 349)	Patients without ID (n = 203)
Age, years	72 ± 11	73 ± 10**	70 ± 12
Female gender, n (%)	239 (43)	162 (46)	77 (38)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29 ± 6	29 ± 6	29 ± 6
Systolic BP, mmHg	127 ± 22	127 ± 22	126 ± 22
Heart rate, b.p.m.	73 ± 14	73 ± 13	72 ± 14
NYHA class (I/II/III/IV), n (%)	98/236/187/31 (18/43/34/6)	51/135/141/22 (15/39/40/6)*	47/101/56/9 (23/50/23/4)
LVEF (%)	45 ± 16	47 ± 17**	43 ± 15
LVEF ≥ 45%, n (%)	263 (48)	175 (50)	88 (43)
Ischaemic aetiology of CHF, n (%)	220 (40)	145 (41)	75 (37)
Co-morbidities			
Hypertension, n (%)	430 (78)	279 (80)	151 (74)
Diabetes mellitus, n (%)	238 (43)	163 (47)§	75 (37)
CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), n (%)	302 (55)	197 (56)	105 (52)
Anaemia, n (%)	206 (37)	153 (44)*	53 (26)
Dependency (Barthel index < 90)	108 (20)	80 (23)§	28 (14)
Medications			
ACEIs or ARBs, n (%)	433 (80)	267 (78)	166 (83)
Beta-blockers, n (%)	506 (92)	318 (91)	188 (93)
MRAs, n (%)	197 (36)	116 (33)	81 (40)
Digoxin, n (%)	60 (11)	33 (9)	27 (13)
Loop diuretics, n (%)	479 (87)	299 (86)	180 (89)
Laboratory values			
Haemoglobin, g/dL	12.6 ± 1.8	12.3 ± 1.8*	13.1 ± 1.9
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	60 ± 24	59 ± 23	62 ± 26
Ferritin, ng/mL, median (IQR)	132 (178)	82 (112)**	232 (162)
Transferrin, mg/dL	249 ± 47	257 ± 49*	236 ± 41
Serum iron, µg/dL	64 ± 29	51 ± 23*	86 ± 27
% TSAT	21 ± 10	16 ± 7*	29 ± 8
sTfR, mg/L	1.87 ± 1.0	2.08 ± 1.09*	1.50 ± 0.68
NT-proBNP, pg/mL, median (IQR)	1619 (2814)	1778 (2813)§	1178 (2520)
C-reactive protein, mg/dL, median (IQR)	0.8 (1.8)	1.1 (2.2)**	0.7 (1.3)

Data for continuous variables are presented as mean ± SD unless stated otherwise.

ACEIs, ACE inhibitors; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ID, iron deficiency; IQR, interquartile range; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; sTfR, soluble transferrin receptor; TSAT, transferrin saturation.

\*P < 0.001; \*\*P < 0.01; §P < 0.05.

\*Ferritin, NT-proBNP, and C-reactive protein are presented as median (IQR) and compared using Mann-Whitney tests.

HRQoL evaluation (n = 35), or both (n = 41). Thus, 552 patients met the inclusion criteria and were enrolled in the study (Table 1). Excluded patients, compared with those included, tended to be younger (P = 0.06) and had worse LVEF and NYHA class (both P < 0.05). Patients meeting the K/DOQI definition of ID<sup>13</sup> represented 63% of the studied cohort and had lower levels of ferritin, TSAT, and serum iron, and higher levels of sTfR compared with non-ID patients (P < 0.001).

Unadjusted HRQoL was significantly worse (i.e. higher scores) among the patients with ID compared with those without ID (P = 0.003), mostly due to differences in the physical dimension (Table 2). Unadjusted OSS was also associated with significantly reduced HRQoL among anaemic patients (44.2 ± 23.1) compared with non-anaemic patients (35.2 ± 26.3; P < 0.0001, respectively).

In the univariate binary logistic regression analysis, a range of demographic and clinical factors were associated with worse overall HRQoL (Figure 1). Body mass index did not show an association with HRQoL (P > 0.1). For the physical dimension score, ID (OR 1.7, 95% CI 1.2–2.4; P = 0.004), anaemia (OR 1.8, 95% CI 1.3–2.6; P = 0.001), and sTfR ≥ 1.62 mg/L (OR 2.0, 95% CI 1.4–2.8; P < 0.001) were all significantly associated with worse unadjusted HRQoL. Similar results were obtained using univariate linear regression analyses.

Adjusting for the significant factors identified in the univariate analyses, we performed multivariate linear regression models using either the K/DOQI ID definition and anaemia defined as Hb ≤ 12 g/dL (model 1) or sTfR and Hb as continuous variables (model 2). In both multivariable models, measures of ID but not anaemia

**Table 2 Health-related quality of life, according to iron status, assessed using the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire overall summary, composite, and individual item scores (data presented as mean  $\pm$  SD)**

	ID (n = 349)	Non-ID (n = 203)
Overall summary score (minimum: 0, maximum, 105)	41.0 $\pm$ 24.7**	34.4 $\pm$ 26.4
Composite scores		
Physical dimension (minimum: 0, maximum, 40) (sum of items 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13)	23.3 $\pm$ 13.5*	20.0 $\pm$ 14.3
Emotional dimension (minimum: 0, maximum, 25) (sum of items 17, 18, 19, 20, 21)	6.7 $\pm$ 5.8	6.0 $\pm$ 6.1
Individual items of the MLHFQ (minimum: 0, maximum, 5)		
1. Swelling of legs	3 (5)	2 (5)
2. Having a rest during the day	4 (4)**	3 (5)
3. Walking or climbing stairs	4 (3)**	3 (5)
4. Housekeeping or gardening	4 (5)**	2 (5)
5. Going away	4 (4)**	3 (5)
6. Sleep	2 (5)§	1 (4)
7. Friends family	1 (3)§	0 (3)
8. Earning profession	0 (1)	0 (1)
9. Hobbies	2 (3)	1 (3)
10. Sexual activity	0 (3)	0 (2)
11. Appetite	2 (4)**	1 (3)
12. Feeling short of breath	4 (4)**	3 (5)
13. Feeling fatigued	4 (3)*	4 (5)
14. Stay in hospital	3 (5)§	1 (4)
15. Cost of medical care	0 (0)	0 (0)
16. Side effects drugs	0 (0)	0 (0)
17. Burden for relatives	0 (2)	0 (2)
18. Loss of control	0 (2)	0 (2)
19. Worried	3 (4)§	2 (3)
20. Concentration	0 (2)	0 (2)
21. Depression	1 (3)	0 (2)

Individual item scores are presented as median (interquartile range) and were compared between groups using Mann-Whitney U-tests. Sixty-three per cent of ID patients scored  $\geq 4$  on question 13 compared with 51% of non-ID patients ( $P < 0.01$ ). ID, iron deficiency; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. \* $P < 0.001$ ; \*\* $P < 0.01$ ; § $P < 0.05$ .

were associated with impaired overall and physical HRQoL (Table 3). Both models also showed that the association of ID or sTfR levels with the OSS was independent of LVEF. In a separate multivariate linear regression analysis of patients according to LVEF, we found that elevated sTfR levels were associated with worse overall HRQoL in patients with both reduced (standardized  $\beta$  coefficient = 0.21,  $P < 0.001$ ) and preserved LVEF (standardized  $\beta$  coefficient = 0.15,  $P = 0.007$ ). Hb levels were not associated with the OSS in either LVEF group ( $P > 0.1$ ). In further sensitivity analyses, substitution of the K/DOQI ID definition by the ID definition used in the

Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF) trial (ferritin  $< 100$  ng/mL or ferritin 100–300 ng/mL and TSAT  $< 20\%$ )<sup>10</sup> did not alter the OSS results (standardized  $\beta$  coefficient = 0.098,  $P < 0.012$ ) or the physical dimension score result (standardized  $\beta$  coefficient = 0.116,  $P = 0.003$ ) in model 1.

In multivariable general linear models, ID was significantly associated with worse adjusted OSS ( $P = 0.008$ ) and the adjusted physical dimension score ( $P = 0.002$ ; Figure 2), whereas anaemia was not ( $P = 0.941$  and  $P = 0.798$ , respectively; Figure 2). The interaction between ID and anaemia was not significant for OSS, physical dimension score, or emotional dimension score ( $P = 0.274$ , 0.206, and 0.442, respectively).

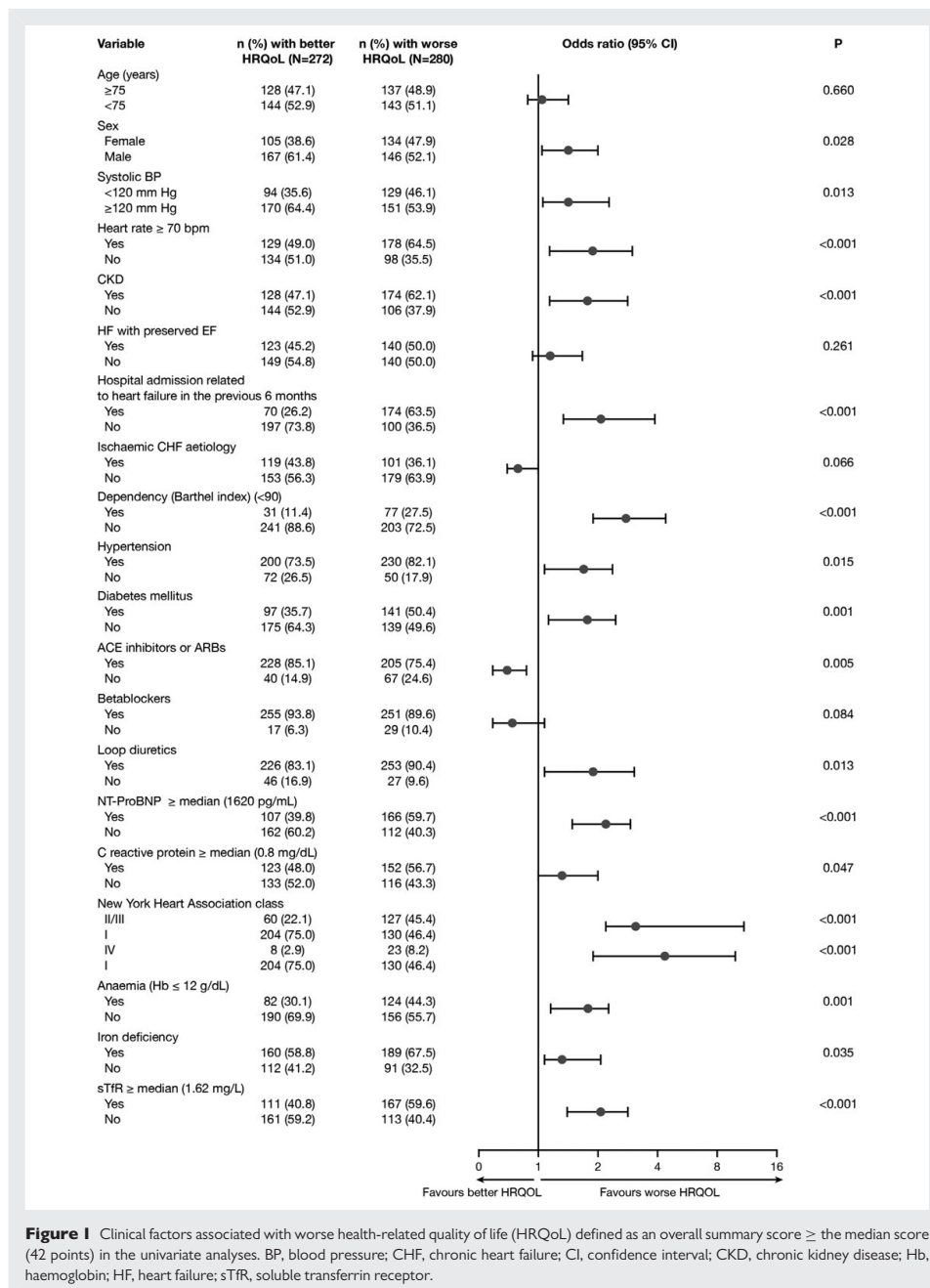
As represented in Figure 3A–C, sTfR divided into quintiles was associated with impaired overall HRQoL ( $P < 0.001$ ) as well as the physical ( $P < 0.001$ ) and emotional ( $P = 0.012$ ) dimensions, and these relationships were linear. There was also a significant trend to worse HRQoL represented by overall summary and physical dimensions scores with low TSAT ( $P = 0.002$  and  $P = 0.001$ , respectively), serum iron (both  $P = 0.03$ ), and ferritin ( $P = 0.03$  and  $P = 0.02$ , respectively). Hb divided into quintiles revealed no association with any adjusted MLHFQ scores (all  $P > 0.1$ ; Supplementary material, Figure S1a–c).

Interestingly, we noticed that sTfR (adjusted for Hb and C-reactive protein) was higher in the patients with ID and anaemia than in those with ID without anaemia ( $2.0 \pm 0.1$  and  $1.6 \pm 0.1$ , respectively;  $P < 0.001$ ). This may suggest that iron depletion was more pronounced in the former cohort compared with the latter regardless of Hb level or inflammation.

## Discussion

In this study, we have shown that HRQoL reported by CHF patients in a multidisciplinary heart failure programme was adversely affected by ID (ferritin/TSAT or sTfR levels) independent of anaemia, and that the impairment was mostly due to elements of the MLHFQ physical domain rather than the emotional domain. Furthermore, although anaemia and Hb levels were associated with HRQoL in univariate analyses (Figure 1), in multivariable models (Figure 2, Table 3) they had no statistically significant effect on HRQoL when the effects of ID and other variables were taken into account. Interestingly, anaemia in the presence of ID was associated with greater iron depletion than in ID alone.

Iron is physiologically important for erythropoiesis and oxygen transport, and, as such, ID is one of the main causes of anaemia.<sup>16</sup> It also plays a vital role in muscle function and exercise capacity that is independent of anaemia.<sup>9,16</sup> Specifically in the context of CHF, there is accumulating evidence that ID may contribute to myocardial alterations, to fatigue and reduced exercise capacity, and to increased risk of mortality.<sup>6,8,17–19</sup> In clinical trials, i.v. iron treatment can improve CHF symptoms, increase exercise capacity, and improve HRQoL in patients with ID with or without anaemia.<sup>10–12</sup> These aspects have been confirmed in a recent meta-analysis.<sup>20</sup> We observed that in patients with ID, sTfR concentrations were higher (indicating more pronounced ID) in anaemic compared with non-anaemic patients and that ID but not anaemia was independently associated with HRQoL. From this, we could hypothesize that ID is



**Figure 1** Clinical factors associated with worse health-related quality of life (HRQoL), defined as an overall summary score ≥ the median score (42 points) in the univariate analyses. BP, blood pressure; CHF, chronic heart failure; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; Hb, haemoglobin; HF, heart failure; sTfR, soluble transferrin receptor.

**Table 3** Multivariate linear regression evaluation of the association between of clinical variables (including markers of iron deficiency and anaemia status) and health-related quality of life

Variable	Model 1: ID and anaemia*			Model 2: sTfR and Hb**		
	MLHFQ			MLHFQ		
	Overall dimension score	Physical dimension score	Emotional dimension score	Overall dimension score	Physical dimension score	Emotional dimension score
	Sβc	Sβc	Sβc	Sβc	Sβc	Sβc
Age, 1 year	-0.18*	-0.12**	-0.13§	-0.17*	-0.11§	-0.15**
Gender, female vs. male	-0.02	0.01	0.08	-0.01	0.01	0.09§
Systolic BP, 1 mmHg	-0.22*	-0.21*	-0.19*	-0.21*	-0.20*	-0.18*
Heart rate, 1 b.p.m.	0.05	0.07	0.05	0.03	0.06	0.02
NYHA class, I/II vs. III/IV	0.20*	0.20*	0.17*	0.20*	0.20*	0.15**
LVEF (%)	0.05	0.05	0.02	0.06	0.06	-0.01
Hypertension, yes vs. no	0.08	0.09§	0.05	0.08	0.09§	0.05
Diabetes mellitus, yes vs. no	0.15*	0.09§	0.17*	0.14*	0.09§	0.16*
eGFR, 1 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	-0.21*	-0.18*	-0.21*	-0.19*	-0.17*	-0.18*
Barthel index, 1 point	0.01	0.03	-0.07	0.01	0.03	-0.06
Time since last HF admission, 1 day <sup>a</sup>	-0.29*	-0.30*	-0.18*	-0.30*	-0.31*	-0.19*
ACEIs or ARBs, yes vs. no	-0.05	-0.07	-0.02	-0.07	-0.08	0.04
Beta-blockers, yes vs. no	-0.05	-0.05	-0.02	-0.06	-0.05	-0.02
Loop diuretics, yes vs. no	0.19*	0.15*	0.15**	0.17*	0.14*	0.14**
Antiplatelet agents, yes vs. no	-	-	0.02	-	-	0.05
Iron deficiency, yes vs. no	0.11**	0.12**	-	-	-	-
Haemoglobin, g/dL	-	-	-	0.01	-0.01	0.07
Anaemia, yes vs. no	0.01	0.04	-0.04	-	-	-
sTfR, mg/L	-	-	-	0.16*	0.13**	0.14**
NT-proBNP, 1 pg/mL <sup>a</sup>	0.10	0.10§	0.02	0.10§	0.10§	0.02
C-reactive protein, 1 mg/dL <sup>a</sup>	0.07**	0.09§	-0.01	0.06	0.09	-
Adjusted r <sup>2</sup> for each model	0.38	0.39	0.229	0.39	0.39	0.25

ACEIs, ACE inhibitors; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Hb, haemoglobin; ID, iron deficiency; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure questionnaire; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; Sβc, standardized β coefficient; sTfR, soluble transferrin receptor.

\*P < 0.001; \*\*P < 0.01; §P < 0.05.

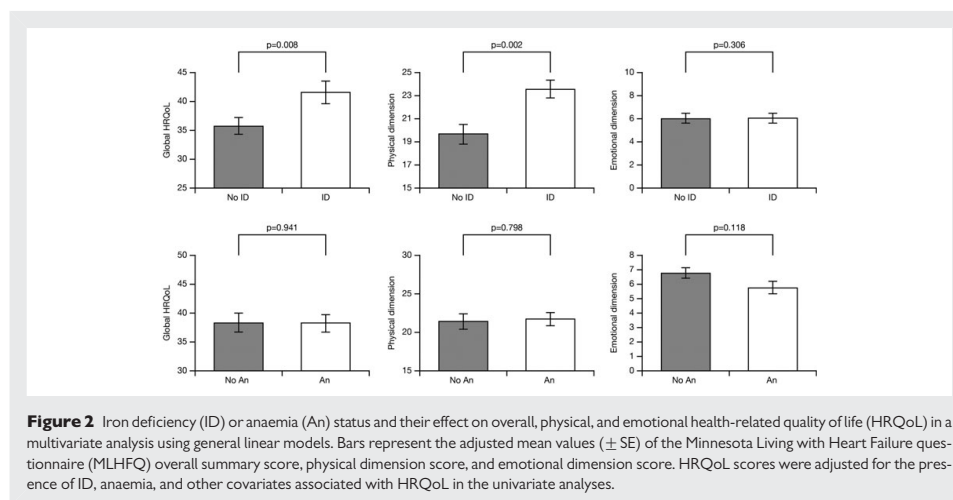
<sup>a</sup>Variables were log-transformed to fit the normal distribution.

the key factor affecting self-perceived health status, and anaemia would merely be a marker of more pronounced iron depletion. Hypothetically, ID would impair submaximal exercise capacity, which in turn affects the performance of usual activities, a crucial determining factor in HRQoL. Further studies are needed to confirm this hypothesis.

Chronic heart failure severity itself is known to correlate with HRQoL.<sup>2</sup> In multivariate analyses, we observed that a number of clinical variables were independently associated with impaired HRQoL, including CHF-related factors (NYHA class, time since last hospital admission for CHF, and administration of loop diuretics), as well as systolic blood pressure, presence of diabetes, renal function, and level of C-reactive protein (Table 3). However, neither LVEF, anaemia (Hb ≤ 12 g/dL), nor Hb as a continuous variable were independent predictors of impaired HRQoL, although anaemia might be associated with increased iron depletion in patients with ID. Interestingly, the effect of ID on HRQoL was also independent of the level of functional limitation determined with the NYHA class. This

underscores the multidimensional nature of HRQoL since other factors besides dyspnoea, such as fatigue or pain, may entail a limitation of submaximal exercise capacity which in turn would interfere with usual activities, affecting the self-perceived health status of chronic patients.<sup>5</sup> Regarding this, data coming from the FAIR-HF study show that i.v. iron repletion improved the domain of the EQ5D measuring the impact on pain and discomfort of patients with ID and CHF compared with placebo.<sup>12</sup> Further study is required to understand the implications of these associations and their role in CHF management.

Despite the negative impact of ID on CHF, there is no currently accepted definition of ID in this area. Therefore, we took the definition of the nephrology K/DOQI guidelines (ferritin levels <100 ng/mL, or < 800 ng/mL with TSAT < 20%) as a starting point, but we acknowledge that the choice of markers and cut-offs in nephrology might not be suitable in CHF. For example, the presence of inflammation may disturb iron metabolism and complicate the interpretation of traditional markers such as ferritin or TSAT.<sup>21</sup>



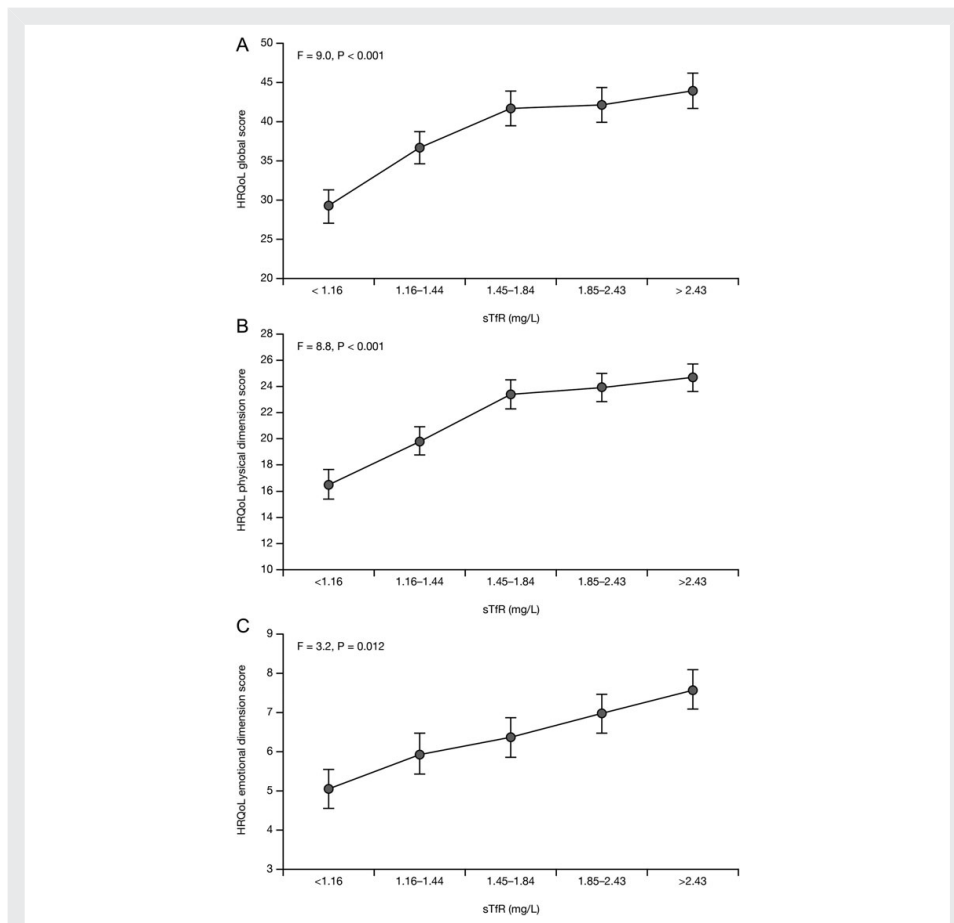
Therefore, we considered measurement of sTfR, the truncated fragment of the membrane receptor of transferrin, which is unaffected by inflammation or gender. Several studies using bone marrow examination as a gold standard for iron status evaluation have shown that the sTfR level is an accurate measure of iron demand in patients with or without anaemia.<sup>22,23</sup> It also offers the opportunity to evaluate iron levels as a continuum from normal through to absolute depletion, which might accurately reflect the pathophysiological mechanisms involved in the development of abnormal iron status in patients with chronic diseases such as CHF.<sup>21–23</sup> Some authors suggest that the ferritin index (sTfR/log<sub>10</sub>[ferritin]) would also be an ideal marker for evaluating iron metabolism in patients with chronic conditions. This index combines information about iron demand (sTfR) and availability of iron (log<sub>10</sub>[ferritin]) for erythropoiesis and for other functional proteins.<sup>21–23</sup> In our study, we focused on sTfR and, thus, further studies of the role of the ferritin index in the evaluation of iron metabolism in CHF are warranted.

We found that impaired HRQoL, adjusted for the effects of other variables identified in univariate analyses, correlated strongly with elevated sTfR when expressed in quintiles ( $P < 0.001$ ). On the other hand, a similar analysis for Hb levels revealed no statistically significant relationship with HRQoL. This was expected given the absence of an association between anaemia and HRQoL in this cohort. We therefore recommend further study to assess the suitability of sTfR as a marker of ID in CHF, given the potential of this biomarker to express iron status as a spectrum of severity of iron depletion rather than a dichotomous state as in the K/DOQI definition.

These results add to the emerging understanding of the role of ID in CHF, and may help explain the results of clinical trials showing the benefits of i.v. iron treatment in CHF patients. However, the study is subject to some limitations. This was a post-hoc analysis of data from a single centre, so it is unclear how applicable the findings are to other

countries and ethnicities, although a study in Poland has also shown the negative impact of ID on CHF independently of anaemia.<sup>6</sup> This was a cross-sectional study, thus, assumptions about a causative role of ID in impaired HRQoL can only be hypothesized. However, interventional studies showing improvement of HRQoL with i.v. iron in patients with ID and CHF support this hypothesis. Patients excluded from this analysis differ from the analysed cohort in terms of age, LVEF, and NYHA class. We cannot ascertain the effect of including the 253 excluded patients on the final results of this analysis. However, in our multivariable analyses, the influence of ID on HRQoL was independent of these factors and thus we may hypothesize that the results would not significantly differ from those presented. Given these limitations, and the lack of power to detect differences between groups, prospective, appropriately powered, multicentre studies are necessary to confirm the results. Although specific questionnaires, such as the MLHFQ, are superior to generic questionnaires to describe self-perceived health status in CHF patients, generic questionnaires allow comparisons between chronic conditions and provide additional information about important aspects in CHF that may be missed using specific tools.<sup>15</sup> Thus, it would be desirable to include these generic tools in future research. Despite the limitations mentioned here, we have studied typical CHF patients, who are not always represented in clinical trials. Therefore, our observations may more closely reflect the real world than a controlled trial with rigorous inclusion and exclusion criteria. Finally, the analysis represents a single time point in the lives of these patients, and as such does not capture dynamic effects of the disease or the impact of treatment, including i.v. iron. Future studies would be desirable to analyse the changes of indices of iron status over time and the impact of these changes on measures of HRQoL.

In conclusion, we have shown that CHF patients with ID suffer impaired HRQoL and that the effects are not due to the role of iron in erythropoiesis. In patients with ID, anaemia itself had no



**Figure 3** Association of soluble transferrin receptor (sTfR) with health-related quality of life (HRQoL) adjusted for covariates and haemoglobin. Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (MLHFQ) overall summary (A), physical dimension (B), and emotional dimension (C) adjusted scores per quintiles of sTfR. Data are represented as the adjusted mean  $\pm$  SE. P-values are for the association of sTfR with HRQoL. There was a significant linear trend (polynomial contrast) between sTfR quintiles and the overall summary, physical dimension, and emotional dimension adjusted scores (all  $P < 0.01$ ).

effect on HRQoL, though reduced Hb levels could be associated with increased levels of iron depletion. Further study is required to deepen our understanding of the role iron plays in CHF aetiology and severity.

### Supplementary material

Supplementary material is available at *European Journal of Heart Failure* online.

### Funding

Editorial support was funded by Vifor Pharma Ltd, Switzerland.

### Acknowledgements

Joan Vila helped with the statistical analyses, and Dr David Floyd provided editorial support.



**Conflict of interest:** J.C.C. was a member of the FAIR-HF steering committee (sponsored by Vifor Pharma Ltd), has received honoraria for speaking from Vifor Pharma Ltd, and currently sits on the steering committee of the CONFIRM-HF trial sponsored by Vifor Pharma Ltd. All other authors have no conflict to declare.

## References

1. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:243–251.
2. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002;**87**: 235–241.
3. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:433–443.
4. Comin-Colet J, Garin O, Lupon J, Manito N, Crespo-Leiro MG, Gomez-Bueno M, Ferrer M, Artigas R, Zapata A, Elosua R. Validation of the Spanish version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Rev Esp Cardiol* 2011;**64**:51–58.
5. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail* 2006;**12**: 439–445.
6. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadziejka L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;**31**:1872–1880.
7. 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.
8. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadziejka L, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;**17**:899–906.
9. Brownlie TT, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004;**79**:437–443.
10. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;**361**:2436–2448.
11. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:1657–1665.
12. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Luscher TF, Mori C, Willenheimer R, Ponikowski P, Anker SD. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 2013;**34**:30–38.
13. KDOQI. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;**50**:471–530.
14. Wu A. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. 4th ed. St Louis, MO: Saunders Elsevier; 2006. p56–61.
15. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont A, Alonso J, Permanyer G. [Validation of the Spanish version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire]. *Rev Esp Cardiol* 2008;**61**:251–259.
16. Haas JD, Brownlie T 4th. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;**131**:676S–688S; discussion 688S–690S.
17. Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin* 2010;**6**:295–304.
18. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:474–480.
19. Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, van Veldhuisen DJ, Anker SD. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:882–886.
20. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:423–429.
21. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol* 2011;**154**:289–300.
22. Suominen P, Mottonen T, Rajamaki A, Irjala K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:1016–1020.
23. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor–ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998;**92**:2934–2939.

**Proyecto 2**

Enjuanes C, Klip I, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, van Veldhuisen D, van der Meer P, Jankowska E, Comín-Colet J. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268-75.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)



## Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study



Cristina Enjuanes<sup>a,b,1</sup>, IJsbrand T. Klip<sup>c,1</sup>, Jordi Bruguera<sup>a,1</sup>, Merce Cladellas<sup>a,b,1</sup>, Piotr Ponikowski<sup>d,e,1</sup>, Waldemar Banasiak<sup>d,1</sup>, Dirk J. van Veldhuisen<sup>c,1</sup>, Peter van der Meer<sup>c,1</sup>, Ewa A. Jankowska<sup>d,e,f,1</sup>, Josep Comín-Colet<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Heart Diseases Biomedical Research Group, Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>d</sup> Center for Heart Diseases, Military Hospital, Wrocław, Poland

<sup>e</sup> Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Poland

<sup>f</sup> Laboratory for Applied Research on Cardiovascular System, Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 30 August 2013

Received in revised form 10 March 2014

Accepted 26 March 2014

Available online 3 April 2014

#### Keywords:

Iron deficiency

Health related quality of life

Anaemia

### ABSTRACT

Patients affected by chronic heart failure (CHF) present significant impairment of health-related quality of life (HRQoL). Iron deficiency (ID) is a common comorbidity in CHF with negative impact in prognosis and functional capacity. The role of iron in energy metabolism could be the link between ID and HRQoL. There is little information about the role of ID on HRQoL in patients with CHF. We evaluate the impact of ID on HRQoL and the interaction with the anaemia status, iron status, clinical baseline information and HRQoL, measured with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (MLHFQ) was obtained at baseline in an international cohort of 1278 patients with CHF. Baseline characteristics were median age  $68 \pm 12$ , 882 (69%) were males, ejection fraction was  $38\% \pm 15$  and NYHA class was I/II/III/IV (156/247/487/66). ID (defined as ferritin level  $< 100 \mu\text{g/L}$  or serum ferritin  $100\text{--}299 \mu\text{g/L}$  in combination with a TSAT  $< 20\%$ ) was present in 741 patients (58%), 449 (35%) patients were anaemic. Unadjusted global scores of MLHFQ (where higher scores reflect worse HRQoL) were worse in ID and anaemic patients (ID+:  $42 \pm 25$  vs. ID-:  $37 \pm 25$ ; p-value = 0.001 and A+:  $46 \pm 25$  vs. A-:  $37 \pm 25$ ; p-value  $< 0.001$ ). The combined influence of ID and anaemia was explored with different multivariable regression models, showing that ID but not anaemia was associated with impaired HRQoL. ID has a negative impact on HRQoL in CHF patients, and this is independent of the presence of anaemia.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

In addition to the negative impact of chronic heart failure (CHF) in their prognosis, patients affected by this syndrome report a substantial impairment of their health-related quality of life (HRQoL) compared to normal populations and to patients with other chronic conditions [1]. The current profile of “real-world” heart failure patients (advanced age, the presence of multiple comorbidities) and a certain ceiling effect in the improvement of mortality and morbidity with current treatments [2] have generated great interest in emerging comorbidities and HRQoL as potential therapeutic targets [3–6].

Health-related quality of life can therefore be seen as a patient-centred outcome that shows association with prognostic and other markers of severity in patients with CHF [7]. Due to its multidimensional nature, it enables the health care provider and the researcher to obtain additional information on the impact of the disease from the patients' perspective, information that could not be fully obtained by other conventional methods usually used to diagnose and/or monitor the course of this syndrome [8]. Thus, from the point of view of patients and caregivers, HRQoL can be viewed per se as a patient-centred measure of efficacy better representing their interests and preferences [9,10]. In this respect, a substantial proportion of patients with CHF would trade better HRQoL for survival at some point in their evolution [11]. In consequence, HRQoL has become an extremely important subject to build the foundations of the new concept person-centred care [4,5].

There is a growing interest in exploring the determinants of HRQoL particularly for comorbidities that would be potentially treatable translating these interventions into improvements [5]. In recently published studies in the field of CHF, iron deficiency has emerged as a common

\* Corresponding author at: Heart Failure Programme, Department of Cardiology, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25–29, 08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 932483118; fax: +34 932483398.

E-mail address: [josepcomin@gmail.com](mailto:josepcomin@gmail.com) (J. Comín-Colet).

<sup>1</sup> This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

comorbidity with a negative impact on both prognosis and functional capacity [12–15]. Furthermore, there is evidence that the correction of iron deficiency with intravenous iron can improve symptoms, functional capacity and HRQoL in these patients, regardless of the presence or absence of anaemia [6,16–19]. These findings suggest that iron deficiency might be a key modifiable determining factor of functional limitation and impaired HRQoL. The crucial role that iron plays in energy metabolism in cardiac and skeletal muscles could give support to the rationale of the hypothesis linking iron with HRQoL and symptoms in CHF [16, 20].

Despite this, information [21] about the role of iron deficiency on HRQoL in patients with CHF is scarce. To elucidate this question, we conducted a multicentre international descriptive cross-sectional study with 1278 patients with CHF to evaluate the impact of iron deficiency on HRQoL and consider whether the potential influence of iron deficiency is modulated by the anaemic status of patients.

## 2. Methods

### 2.1. Component studies

The studied cohort comprised 1278 patients with chronic HF and reduced or preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) from 4 different cohorts recruited in Poland, Spain and the Netherlands. Preserved left ventricular systolic function was defined as LVEF > 45%, as proposed in previous studies [22]. The inclusion and exclusion criteria per participating study cohort have been published previously by our group [14]. For the evaluation of the influence of ID and/or anaemia on HRQoL, only patients with available HRQoL, iron indices and anaemia status evaluation were included. The Spanish cohort consisted in 714 chronic HF patients with reduced or preserved ejection fraction in stable condition referred to the outpatient heart failure unit [21]. The Polish cohort comprised 279 patients with chronic HF and reduced LVEF in stable condition who were attending outpatient clinics or admitted electively to one tertiary referral cardiology centre [12,13]. Finally, two Dutch patient cohorts comprising 285 stable chronic HF patients with reduced or preserved LVEF were included in the present analysis [23,24]. All study protocols were approved by local ethics committees and all patients gave written informed consent for the present study. A proportion of patients had been enrolled in other studies, for which they had given consent before. These patients were consented separately again. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### 2.2. Pooled methodology

This methodology has been published previously by our group [14]. The pooled data in the present study were all assessed at a patient level. All 4 cohorts were chosen for the present analysis because they had comparable clinical information available. This included standard demographic information, New York Heart Association (NYHA) functional classification, current medical therapy, physical examination, results of plasma and serum chemistry tests and LVEF, assessed via echocardiography or radionuclide ventriculography. None of the patients received blood transfusions, erythropoietin therapy or intravenous iron therapy at the time of inclusion.

### 2.3. Iron status and other laboratory measurements

Peripheral venous blood samples were collected from all patients. Hematologic indices were assessed from fresh venous blood using EDTA. After centrifugation, the remainder was frozen and stored prior to analysis. Anaemia was defined as a haemoglobin level < 12 g/dL in women and < 13 g/dL in men [25].

The following blood biomarkers reflecting iron status were measured: ferritin ( $\mu\text{g/L}$ ), serum iron ( $\mu\text{g/L}$ ), total iron binding capacity ( $\mu\text{g/L}$ ) and transferrin ( $\text{mg/dL}$ ). Transferrin saturation was reported as a ratio of  $0.7217 \times$  serum iron and transferrin, multiplied by 100 [26]. When transferrin was not available, transferrin saturation (TSAT) was reported as a ratio of serum iron ( $\mu\text{g/L}$ ) and TIBC ( $\mu\text{g/L}$ ) multiplied by 100. There was a strong correlation between both TSAT measurements ( $R^2 = 0.89$ ,  $p < 0.001$ ). ID was defined as a ferritin level < 100  $\mu\text{g/L}$  or serum ferritin 100–299  $\mu\text{g/L}$  in combination with a TSAT < 20%. Similar definitions of ID have been used in recent observational and intervention trials in chronic HF [6,12,13]. Additional markers of iron status were also measured: mean corpuscular haemoglobin (MCH) and red cell distribution width (RDW). MCH is the content of haemoglobin in the mature red cells and is a measure of iron-restricted erythropoiesis [27]. RDW is a measurement of the size of variation of erythrocyte volume [28,29]. It is determined automatically by most haematology analysers and calculated by dividing the standard deviation of erythrocyte volume [mean corpuscular volume (MCV)] by the mean of MCV [28]. Normal reference values for RDW are considered to be between 11% and 14%, and a greater RDW indicates variations in erythrocyte size and composition, which is defined as anisocytosis. A close relationship between RDW and circulating iron parameters has been found in recent studies and consequently this new parameter has been postulated as a promising measure of iron status [29,30]. Concentrations of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP,  $\text{pg/mL}$ ) were measured using an immunoassay based on electrochemiluminescence on the Elecsys System (Roche

Diagnostics). Renal function was assessed by using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation to estimate the glomerular filtration rate (eGFR,  $\text{mL/min/1.73 m}^2$ ). Serum concentrations of high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP,  $\text{mg/L}$ ) or C-reactive protein were assessed at each institution using standard methods. In 185 patients from Holland both measures were available and showed a highly significant correlation ( $r = 0.950$ ;  $p$ -value < 0.001). In univariate and multivariate analysis the standardized value of hs-CRP or CRP per centre was used.

### 2.4. HRQoL evaluation

The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) [31] is a self-administered questionnaire consisting of 21 individual items. In addition, it provides an overall measure of health (global summary score) and summary scores of the physical and emotional dimensions of health, based on 8 and 5 items, respectively. The was self-administered by all patients at inclusion in the study [1,2]. For each item in the MLHFQ, responses were scored from 0 (no impact on HRQoL) to 5 (maximum impact on HRQoL). Summary scores were obtained by summing responses to each of the items, giving a summary score of 0–105. For the present study, summary scores of the physical and emotional dimensions were not available for all patients and thus, are not reported.

### 2.5. Statistical analyses

Data are expressed as means  $\pm$  SD (standard deviation) when normally distributed or as medians with interquartile range when non-normally distributed. Data presented from general linear models are expressed as marginal means  $\pm$  SE (standard error). Inter-group differences were tested using Student  $t$  test, or Mann–Whitney  $U$ -test when appropriate. For further analyses, logarithmic transformation was performed to achieve a normal distribution for skewed variables (NT-proBNP, ferritin, TSAT and CRP). Categorical variables were expressed as numbers and percentages. The inter-group differences were tested using the Pearson  $\chi^2$  tests.

Univariate linear regression analyses were undertaken to explore the influence of demographic and clinical variables, including measures of iron and anaemia status, on HRQoL. To evaluate the effect of ID and anaemia together on HRQoL, 5 multivariable linear regression models were constructed. The first model included ID according to the FAIR-HF definition [6] and anaemia, and the second model included haemoglobin as a continuous variable instead of anaemia. Models 3, 4 and 5 included TSAT, RDW and MCH respectively to express iron status and Hb, all of them as continuous variables. Multivariate models were adjusted for all covariates that showed association with the HRQoL score ( $p < 0.10$ ) in univariate analyses, as well as age, gender and LVEF.

To explore the influence on HRQoL of the combined state of ID and anaemia, a multivariable binary regression model was constructed using worse HRQoL as a dependent variable (defined as MLHFQ scores in the upper tertile). This model was adjusted for the variables associated with the dependent variable in univariate analyses.

General linear modelling adjusted for univariate associated variables was used to explore several aspects of the relationship between iron and anaemia status and HRQoL, particularly to evaluate the distribution of concentrations of TSAT or haemoglobin according to HRQoL scores (divided in quartiles).

Finally, to explore interactions between iron status and haemoglobin (divided in 5 categories) and their effects on HRQoL, 3 different general linear models were developed. The first, included ID (ferritin level < 100  $\mu\text{g/L}$  or serum ferritin 100–299  $\mu\text{g/L}$  in combination with a TSAT < 20%), the second included TSAT divided in 3 categories and the third included RDW > 15% (when MCV was  $\leq$  100 fL) as an indicator of iron-deficient anisocytosis. All models included haemoglobin divided in 5 categories, to analyse the interplay in terms of HRQoL between this variable and iron status with a special interest in the normal-to-low ranges of haemoglobin. All 3 models were adjusted for age, gender, centre as well as for covariates associated with the level of severity of CHF (including systolic blood pressure, diabetes, aetiology of HF, CRP, NT-proBNP, LVEF, left ventricular diastolic dimensions, presence of atrial fibrillation, body mass index, estimated glomerular filtration rate and NYHA functional class).  $p$ -Values < 0.05 were considered statistically significant. SPSS version 18.0 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for statistical analyses.

## 3. Results

### 3.1. Baseline characteristics

Baseline characteristics of the 1278 patients included into the study are shown in Table 1. ID was present in 741 (58%) patients. Up to 449 patients (35%) were anaemic. Distribution of patients according to the presence ( $A^+$ ) or absence ( $A^-$ ) of anaemia and the presence ( $ID^+$ ) or absence ( $ID^-$ ) of ID was:  $A^-/ID^-$  in 396 (31%),  $A^+/ID^-$  in 141 (11%),  $A^-/ID^+$  in 433 (34%) and  $A^+/ID^+$  in 308 (24%). Anaemic patients were more often iron-deficient compared to non-anaemic patients (69% vs 52% respectively;  $p < 0.001$ ). Patients with ID were older, had worse NYHA functional class, had higher NT-proBNP levels, were more often anaemic and had higher prevalence of diabetes and renal dysfunction. As expected, levels of haemoglobin and biomarkers of iron status were

**Table 1**  
Demographics and baseline characteristics of total population and according to iron status.

Variables	Overall (n = 1278)	Patients with ID (n = 741) <sup>a</sup>	Patients without ID (n = 537) <sup>a</sup>	p-Value
Centre (Holland/Poland/Spain), n (%)	285/279/714 (22/22/56)	185/117/439 (25/16/59)	100/162/275 (19/30/51)	<0.001
Age, years	68 ± 12	70 ± 11	66 ± 13	<0.001
Gender, male	882 (69)	462 (62)	420 (78)	<0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28 ± 5	28 ± 5	28 ± 5	0.2
Systolic BP, mm Hg	123 ± 21	124 ± 21	122 ± 21	0.1
Heart rate, bpm	74 ± 14	74 ± 14	74 ± 14	0.6
NYHA class (I/II/III/IV)	156/487/566/66 (12/38/45/5)	68/247/378/48 (9/33/51/6)	88/240/191/18 (16/44/36/3)	<0.001
QoL (global summary score) <sup>b</sup> , points	40 ± 25	42 ± 25	37 ± 25	0.001
LVEF, %	38 ± 15	39 ± 16	37 ± 14	0.1
Aetiology of CHF, ischaemic	676 (53)	406 (55)	270 (50)	0.06
<b>Comorbidities</b>				
Hypertension	756 (59)	446 (60)	310 (58)	0.2
Diabetes Mellitus	485 (38)	307 (42)	178 (34)	0.002
CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	375 (29)	237 (29)	138 (26)	0.008
Anaemia <sup>c</sup>	449 (35)	308 (42)	141 (26)	<0.001
<b>Treatment n (%)</b>				
ACEI or ARBs	1100 (86)	622 (85)	478 (90)	0.004
Betablockers	1119 (88)	644 (87)	475 (89)	0.5
Aldosterone antagonists	412 (32)	241 (39)	171 (37)	0.3
Digoxin	212 (17)	116 (17)	96 (19)	0.4
Statins	784 (61)	459 (62)	325 (61)	0.5
Loop diuretics	1015 (79)	618 (83)	397 (74)	<0.001
Antiplatelets	612 (48)	354 (48)	258 (48)	0.9
Anticoagulants	545 (43)	324 (48)	221 (44)	0.1
<b>Laboratory measurements</b>				
Haemoglobin, g/dL	13.2 ± 1.9	12.8 ± 1.8	13.7 ± 1.9	<0.001
Ferritin, µg/L	141 (181)	81 (82)	280 (248)	<0.001
TSAT %	21 ± 12	16 ± 9	28 ± 12	<0.001
NT-pro BNP, pg/mL	1399 (2968)	1659 (3353)	1123 (2421)	<0.001
eGFR-mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	93 ± 64	91 ± 66	96 ± 60	0.2

ID, iron deficiency; BMI, body mass index; BP, blood pressure; NYHA, New York Heart Association; LVEF, left ventricular ejection fraction; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; TSAT, transferrin saturation; NT-pro BNP, N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide. Data are presented as means ± SD (standard deviation), medians (with interquartile range), or numbers (with percentages) where appropriate. Percentages may not sum 100% because of rounding.

<sup>a</sup> Iron deficiency was defined as ferritin < 100 µg/L, or ferritin 100–299 µg/L and TSAT < 20%.

<sup>b</sup> QoL, Quality of life was measured using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, specific for heart failure.

<sup>c</sup> Anaemia was defined as haemoglobin level < 12 g/dL in women and < 13 g/dL in men.

more affected in patients with ID compared to those without ID. Interestingly the use of antiplatelet agents or anticoagulants was not associated with the presence of ID.

### 3.2. Health related quality of life: influence of iron status, anaemia and other clinical variables

Evaluation of HRQoL in this cohort showed that unadjusted global scores of the MLHFQ were significantly worse (i.e. higher scores) in patients with ID (ID<sup>+</sup>: 42 ± 25 vs. ID<sup>-</sup>: 37 ± 25; p-value = 0.001) and in patients with anaemia (A<sup>+</sup>: 46 ± 25 vs. A<sup>-</sup>: 37 ± 25; p-value < 0.001).

In a univariate linear regression model, several factors were associated with worse HRQoL (Table 2) including higher age, female gender, comorbidities such as diabetes, hypertension, and renal dysfunction and traditional clinical factors associated with poor prognosis such as low BMI, higher NYHA functional class, ischaemic aetiology, low systolic blood pressure, higher heart rate, higher natriuretic peptides levels and use of diuretics. Anaemia, low haemoglobin, ID, low MCH, high RDW, low TSAT and high levels of CRP were also associated with worse HRQoL in univariate analysis.

To explore the combined influence of ID and anaemia on HRQoL we developed 5 different models (Table 3) using multivariable stepwise forward linear regression. All models were adjusted for age, gender and LVEF along with the remaining significant factors identified in univariate linear regression analysis (Table 2). Iron and anaemia status were represented as ID and anaemia (model 1), ID and haemoglobin (model 2), log-transformed TSAT and haemoglobin (model 3), RDW

and haemoglobin (model 4) and MCH and haemoglobin (model 5), respectively. In all models, measures of ID but not anaemia or haemoglobin were associated with impaired HRQoL (Table 3). In a general linear model using the same predictive covariates, adjusted HRQoL was significantly worse in ID patients (ID<sup>+</sup>: 42.7 ± 1.1 vs. ID<sup>-</sup>: 38.4 ± 1.4; p = 0.016) but not in anaemic patients (A<sup>+</sup>: 40.6 ± 1.5 vs. A<sup>-</sup>: 40.6 ± 1.0; p-value = 0.996). In all 5 models, the impact of ID on HRQoL was independent from the LVEF category (preserved vs. reduced). As represented in Fig. 1, the proportions of patients with ID alone or ID anaemia were higher (p < 0.001) in the upper quartiles of scores of the MLHFQ (worse HRQoL).

In further modelling (Fig. 2), adjusting for univariate predictors of HRQoL, we investigated the predictive value of the combined state of ID or anaemia for worse HRQoL, defined as a global summary score of the MLHFQ in the upper tertile (≥55 points). Taking A<sup>-</sup>/ID<sup>-</sup> patients as a reference category, A<sup>-</sup>/ID<sup>+</sup> patients (OR 1.6; 95% CI 1.1–2.6; p = 0.025) and A<sup>+</sup>/ID<sup>+</sup> patients (OR 2.2; 95% CI 1.3–3.6; p = 0.002) but not A<sup>+</sup>/ID<sup>-</sup> patients (OR 1.1; 95% CI 0.6–2.1; p = 0.688) had significantly worse HRQoL.

### 3.3. Parameters of iron metabolism and haemoglobin: distribution according to HRQoL

In 2 consecutive multivariate general linear models (Fig. 3, panels a and b), patients with worse HRQoL had significantly lower adjusted levels of TSAT (suggesting more pronounced iron depletion) with a

**Table 2**  
Univariate linear regression analyses: association of clinical variables and indices of iron status with quality of life (overall summary score of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).

Determinants	Standardized B coefficient	R <sup>2</sup>	p-Value
Centres			
Poland vs Holland <sup>a</sup>	0.077	0.018	0.026
Spain vs Holland <sup>a</sup>	0.166	0.018	<0.001
Age, years	0.063	0.004	0.024
Gender, males vs females	-0.125	0.016	<0.001
BMI kg/m <sup>2</sup>	0.024	0.001	0.4
BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup> (underweight), yes vs no	0.067	0.005	0.018
Systolic BP, mm Hg	-0.129	0.017	<0.001
Heart rate, bpm	0.130	0.017	<0.001
NYHA class			
II–III vs I	0.344	0.115	<0.001
IV vs I	0.342	0.115	<0.001
LVEF, preserved <sup>b</sup> vs reduced	0.076	0.006	0.006
LVEDD > 55 mm, yes vs no	-0.064	0.004	0.025
Aetiology of HF, ischaemic vs non ischaemic	-0.077	0.006	0.006
Hypertension, yes vs no	0.096	0.009	0.001
Diabetes Mellitus, yes vs no	0.144	0.021	<0.001
Anaemia, yes vs no <sup>c</sup>	0.155	0.024	<0.001
Iron deficiency <sup>d</sup> , yes vs no	0.092	0.008	0.001
Atrial fibrillation, yes vs no	0.029	0.001	0.327
ACEI or ARBs, yes vs no	-0.093	0.009	0.001
Betablockers, yes vs no	-0.044	0.002	0.117
Aldosterone antagonists, yes vs no	0.067	0.004	0.029
Digoxin, yes vs no	0.043	0.002	0.142
Statins, yes vs no	-0.07	0.005	0.012
Loop diuretics, yes vs no	0.231	0.053	<0.001
Antiplatelets, yes vs no	-0.073	0.005	0.009
Anticoagulants, yes vs no	0.060	0.004	0.04
Haemoglobin, g/dL	-0.168	0.028	<0.001
Ferritin, µg/L (log transformed)	-0.026	0.001	0.360
TSAT % (log transformed)	-0.197	0.034	<0.001
RDW	0.265	0.070	<0.001
MCH	-0.208	0.043	<0.001
RDW > 15% + MCV ≤ 100 fL <sup>e</sup>	0.225	0.050	<0.001
NT-pro BNP, pg/mL (log transformed)	0.283	0.080	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	-0.076	0.006	0.007
CRP mg/L (log transformed)	0.229	0.053	<0.001

BMI, Body mass index; BP, blood pressure; NYHA, New York Heart Association; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; TSAT, transferrin saturation; sTfR, soluble receptor of transferrin; NT-pro BNP, N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide; RDW, red cell distribution width; MCV, mean corpuscular volume of the red cells; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C reactive protein.

<sup>a</sup> Holland was the reference centre for this variable.

<sup>b</sup> Preserved, LVEF > 45%.

<sup>c</sup> Anaemia was defined as haemoglobin level < 12 g/dL in women and < 13 g/dL in men.

<sup>d</sup> Iron deficiency was defined as ferritin < 100 µg/L, or ferritin 100–299 µg/L and TSAT < 20%.

<sup>e</sup> RDW > 15% + MCV < 100 was used to define iron-deficient-anisocytosis.

significant linear trend. In contrast, the adjusted levels of haemoglobin remained constant across the four HRQoL categories.

#### 3.4. Analysis of the combined influence of haemoglobin (as a measure of anaemia status) and other measures of iron status on HRQoL

Finally, we studied the combined effect of haemoglobin (as a measure of anaemia status) and iron status using 3 different parameters and generating 3 different models: ID (defined as ferritin < 100 µg/L or between 100 and 299 µg/L if TSAT was < 20%), TSAT divided in 3 categories (≤ 10%, 10–20% and > 20%) and RDW > 15% (when MCV was ≤ 100 fL, indicating iron-deficient anisocytosis). In simple, unadjusted

general linear models, there was no interaction between haemoglobin divided in 5 categories and ID (F = 1.7; p-value = 0.156), TSAT divided in 3 categories (F = 1.5; p-value = 0.129) or RDW > 15% (F = 1.4; p-value = 0.224). Finally, these 3 models were adjusted for age, gender, centre and covariates associated with HF severity. As shown in Fig. 4 panel A, ID was significantly associated with adjusted HRQoL while haemoglobin was not (ID: F = 5.5; p-value = 0.019; Hb: F = 1.8; p-value = 0.121). Similar findings were observed in the models shown in panel B (TSAT divided in 3 categories: F = 6.5; p-value = 0.001; Hb: F = 1.8; p-value = 0.127) and in panel C (RDW > 15%: F = 13.9; p-value < 0.001; Hb: F = 1.5; p-value = 0.214). In all three models, iron status measures showed a significant linear trend with adjusted HRQoL (ID, p-value = 0.019; TSAT and RDW > 15%, p-value < 0.001 for both). According to these findings, the effects on HRQoL were independently driven by iron status at each level of haemoglobin. However, despite the fact that haemoglobin was not independently associated with adjusted HRQoL, this variable showed a significant quadratic relationship with the adjusted scores of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (the p-values for polynomial contrasts in the 3 models were < 0.05).

#### 4. Discussion

In this descriptive, cross-sectional, multicenter international study we have shown that ID has a negative impact on HRQoL in patients with CHF and that this effect is independent of the presence or absence of anaemia. Thus, in line with a previous single-centre study [21], our investigations confirm that iron status is a key determinant of patient-reported outcomes regardless of haemoglobin concentration and replicates these findings in a wider range of patients from several countries with different cultural characteristics and geographic environments. Compared to previous studies [21] we have also demonstrated the negative impact of ID on HRQoL using different alternative biomarkers to assess iron status and including a diverse population of patients with CHF in terms of severity and LVEF. Additionally, we provide new information about the interaction between haemoglobin and iron status since we describe in a greater detail the effects on HRQoL of normal-to-low ranges of haemoglobin at different levels of ID.

Using the current cut-offs to define anaemia, haemoglobin would not exert a significant influence on HRQoL by itself but rather by the associated level of iron deficiency. In other words, iron status discriminates the level of HRQoL at patient level independently from anaemia status or level of haemoglobin. However, we also observed that levels of haemoglobin in the range of moderate to severe anaemia may exert an additional deleterious effect in terms of self-perceived health status. These findings give further support to the conception of ID as a primary comorbidity in chronic HF and underscore the complex relationship between haemoglobin, iron status and HRQoL in these patients. Consequently, the assessment of iron status in patients with chronic HF may provide crucial information to define the factors underlying impaired self-perceived health status in the clinical evaluation of these patients and may help to define their therapeutic plan. In this analysis, as in our previous work, ID was very common and generally associated with HF severity [14,15].

The concept of iron depletion or unavailability at the functional level causing iron-restricted erythropoiesis and restriction of other functional proteins, even before anaemia develops, is known as tissue ID [32]. In this setting, ID is the substrate for iron-restricted erythropoiesis in which anaemia is only part of the overall syndrome of iron deficiency.

Since iron is an essential component of haemoglobin, myoglobin, oxidative enzymes and respiratory chain proteins involved in the process of transport and storage of oxygen and energy metabolism in skeletal and heart muscles, restriction of iron delivery to these systems may impair erythropoiesis and energy metabolism of skeletal and myocardial muscles and, consequently, tissue ID per se may affect functional capacity regardless of the presence of anaemia [32–34].

**Table 3**  
Multivariable regression models. Relationship between clinical variables and indices of iron status to quality of life.

Determinants	Model 1 (ID <sup>a</sup> /anaemia)	Model 2 (ID <sup>a</sup> /Hb)	Model 3 (TSAT % <sup>b</sup> /Hb)	Model 4 (RDW/Hb)	Model 5 (MCH/Hb)
	Standardized B coefficient	Standardized B coefficient	Standardized B coefficient	Standardized B coefficient	Standardized B coefficient
Centre					
Poland vs Holland <sup>c</sup>	−0.007	−0.007	0.022	0.021	0.02
Spain vs Holland <sup>c</sup>	0.007	0.007	−0.022	−0.021	−0.02
Age, years	−0.117***	−0.117**	−0.119**	−0.066	−0.127**
Gender, males vs females	−0.037	−0.037	−0.34	−0.02	−0.019
BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup> , yes vs no	0.047	0.047	0.045	0.040	0.041
Systolic BP, mm Hg	−0.096**	−0.096**	−0.088**	−0.089***	−0.091**
Heart rate, bpm	0.031	0.031	0.032	0.05	0.031
NYHA class					
II–III vs I	0.374*	0.374*	0.377*	0.37*	0.383*
IV vs I	0.339*	0.339*	0.336*	0.369*	0.353*
LVEF, preserved <sup>d</sup> vs reduced	0.020	0.020	0.016	−0.013	0.001
LVEDD > 55 mm, yes vs no	−0.064	−0.064	−0.052	−0.036	0.053
Aetiology of HF, ischaemic vs non ischaemic	−0.075***	−0.075***	−0.065***	−0.039	−0.078**
Hypertension, yes vs no	0.084***	0.084***	0.075***	0.052	0.083**
Diabetes Mellitus, yes vs no	0.092**	0.092**	0.086**	0.109**	0.082**
ACEI or ARBs, yes vs no	−0.046	−0.046	−0.047	−0.039	−0.054
Aldosterone antagonists, yes vs no	−0.046	−0.046	−0.044	−0.043	−0.061
Statins, yes vs no	0.039	0.039	0.037	0.029	0.041
Loop diuretics, yes vs no	0.091**	0.091**	0.083**	0.110**	0.098**
Antiplatelets, yes vs no	0.017	0.017	0.014	−0.022	0.015
Anticoagulants, yes vs no	−0.001	−0.001	−0.007	−0.014	−0.015
NT-pro BNP, pg/mL (log transformed)	0.110**	0.110**	0.101**	0.062	0.134*
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	−0.036	−0.036	−0.044	−0.035	−0.036
Anaemia, yes vs no <sup>e</sup>	0.019	−	−	−	−
Iron deficiency, yes vs no <sup>a</sup>	0.085**	0.085**	−	−	−
Haemoglobin, g/dL	−	−0.018	0.006	0.045	0.03
TSAT % (log transformed)	−	−	−0.115**	−	−
RDW, %	−	−	−	0.161*	−
MCH, fL	−	−	−	−	−0.133*
CRP mg/L (log transformed)	0.125*	0.125*	0.1**	0.111**	0.094***
R square for the model	0.297	0.297	0.301	0.296	0.315

BMI, Body mass index; BP, blood pressure; NYHA, New York Heart Association; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; NT-pro BNP, N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C reactive protein; Hb, haemoglobin; RDW, red cell distribution width; MCV, mean corpuscular volume of the red cells.

<sup>a</sup> Iron deficiency was defined as ferritin < 100 µg/L or ferritin 100–299 µg/L and TSAT < 20%.

<sup>b</sup> TSAT %, percentage of transferrin saturation as a measure of iron status (log transformed).

<sup>c</sup> Holland was the reference centre for this variable.

<sup>d</sup> Preserved, LVEF > 45%.

<sup>e</sup> Anaemia was defined as haemoglobin level < 12 g/dL in women and < 13 g/dL in men.

\* p < 0.001.

\*\* p < 0.01.

\*\*\* p < 0.05.

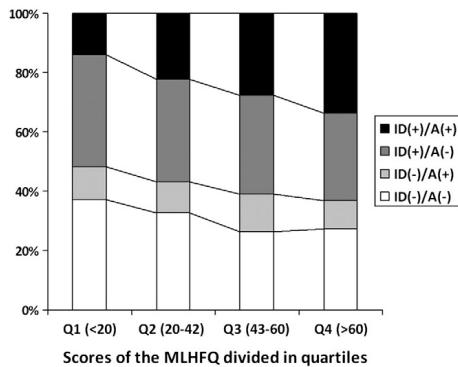
Moreover, tissue ID is common in patients with systolic HF at the myocardial level [20,35,36] and is associated with a reduced functional capacity and a worse prognosis regardless of haemoglobin concentration [12–14].

The impairment of HRQoL in chronic HF is multidimensional, although the available evidence points to physical limitation as one of the most affected domains in these patients [16,37]. In this regard, the suggested hypothesis linking tissue ID and HRQoL is that regardless of haemoglobin concentration, an abnormal iron status would disturb energy metabolism at both, skeletal and myocardial muscle levels. This would limit the functional capacity of patients to perform their usual activities of daily living and in turn, translate into an abnormal self-perceived health status by patients. In support of this, recent research has shown that ID particularly affects the domains of HRQoL questionnaires measuring physical limitations [21] and that administration of intravenous iron can promote improvements in systolic and diastolic left ventricular function indices [38–40] and a marked improvement in symptoms and HRQoL [6,16]. It is worth mentioning that improvements in patient-reported outcomes with intravenous iron administration were more remarkable in those domains that measure the impact of the disease regarding symptoms (burden and frequency) and physical

limitation. Interestingly, these positive treatment effects were equally observed in anaemic and non-anaemic patients [16,17].

In line with previously published studies [7] several demographic and clinical markers of disease severity were associated with a worse self-perceived health status in this large cohort of European patients, such as age, gender, renal function, level of inflammation, NYHA functional class, presence of diabetes and levels of natriuretic peptides. In contrast to a recently published study [41], showing that the impact of ID on cardiac performance and exercise capacity may be different according to the ejection fraction, in our study and in previous studies [21] it has been observed that the effect of ID on HRQoL is not affected by ventricular function (multivariable regression models 1 to 5). These apparent discrepancies may be related to the differences in the populations studied. Moreover, although exercise capacity has been shown to be associated with HRQoL, the relationship between these two measures is far from perfect: previous studies have shown that the associations between objectively measured exercise capacity and HRQoL are only modest [8]. This apparent discrepancy may be related to the multidimensional nature of the determinants of HRQoL. Since the correlation between objective functional capacity and HRQoL is not perfect, patient-centred outcomes provide additional and valuable information not

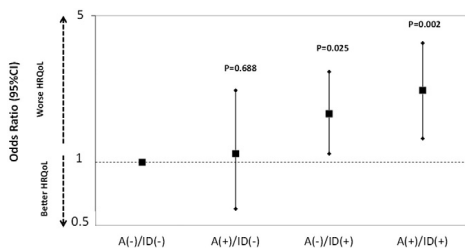




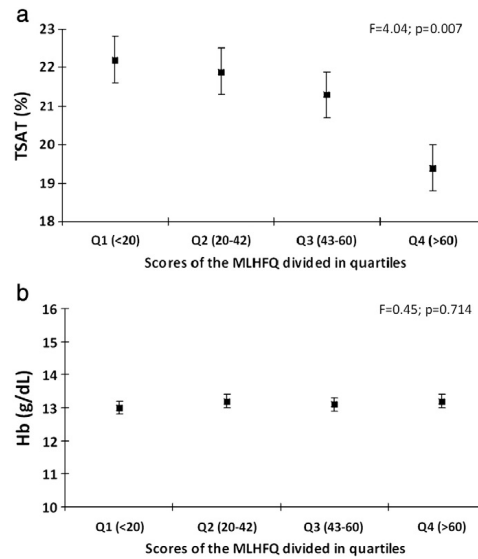
**Fig. 1.** Percentage of patients with iron deficiency and/or anemia stratified per quartiles of health-related quality of life. Scores of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire were divided in quartiles (higher quartiles indicate worse quality of life). ID<sup>+</sup>, iron deficiency. A<sup>+</sup>, anaemia. Contingency coefficient = 0.18; p-value for trend <0.001 (unadjusted analysis).

captured by more conventional ways of assessing physical limitation in patients with CHF. In addition to these observations we demonstrated in adjusted models that a greater level of iron depletion was associated with worse HRQoL even after adjusting for haemoglobin and other covariates associated with patient-reported outcomes. Giving support to this finding, we observed that patients that reported a greater impact in their HRQoL exhibited lower adjusted levels of TSAT whereas adjusted levels of haemoglobin did not differ according to the magnitude of HRQoL impairment.

We further explored the interactions between haemoglobin and several measures of iron status with a particular interest in their combined effects on HRQoL in the normal-to-low range of haemoglobin. In these analyses, adjusted for covariates associated with disease severity we observed a “J” shape relationship between haemoglobin and HRQoL. The influence of haemoglobin in terms of self-perceived health status was more notorious when patients had haemoglobin levels in the range of moderate to severe anaemia. In other words, haemoglobin did not affect HRQoL independently from iron status but inside each stratum of iron status, lower levels of haemoglobin had an additional negative impact on patient-reported outcomes. Thus, ID affects self-perceived health status of patients regardless of the presence of other well established markers of disease severity and only in patients with moderate or severe anaemia, haemoglobin may have an additional impact on HRQoL.



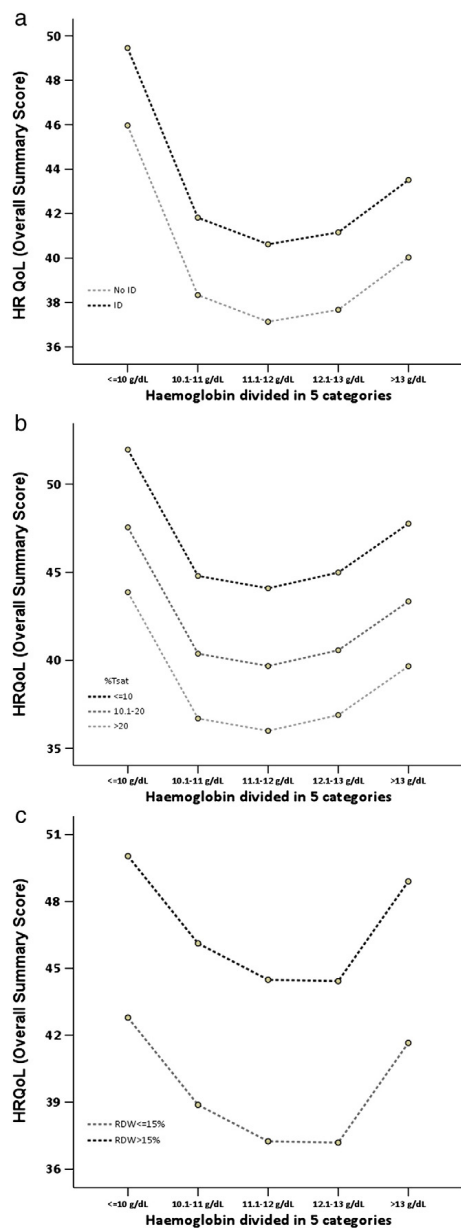
**Fig. 2.** Multivariate binary logistic regression model to predict overall health-related QoL score above the upper tertile ( $\geq 55$  points) adjusted for all univariate associated variables: A<sup>-</sup>/ID<sup>-</sup>: reference category; A<sup>+</sup>/ID<sup>-</sup>: 1.1 (0.6–2.1) p = 0.766; A<sup>-</sup>/ID<sup>+</sup>: 1.6 (1.1–2.6) p = 0.03; A<sup>+</sup>/ID<sup>+</sup>: 2.2 (1.3–3.6) p = 0.002.



**Fig. 3. Panel A.** Estimated marginal means of % of transferrin saturation (TSAT) values distributed according to the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire overall summary score (divided in 4 categories) adjusted for all univariate associated variables including haemoglobin. p-Value for linear trend (polynomial contrast) = 0.002. **Panel B.** Estimated marginal means of haemoglobin values distributed according to the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire overall summary score (divided in 4 categories) adjusted for all univariate associated variables including the % of the transferrin saturation. p-Value for linear trend (polynomial contrast) = 0.374.

To assess iron status, we applied the same definition of ID used in intervention studies in chronic HF [6] which is an evolution of the ID definition suggested for renal patients [42]. Since it has not been validated in HF and factors such as inflammation can affect the two components of this definition [42] its interpretability in chronic HF has not been fully established. Therefore, to assess iron status we additionally used other parameters such as TSAT, MCH or RDW as continuous variables. In all multivariable models, all these parameters assessing iron status were independently associated with HRQoL. TSAT is one of the components of the definition of ID used in this study and informs about the availability of iron for synthesis of haemoglobin and other functional proteins. MCH is the mean content of haemoglobin in the mature erythrocyte and is an indicator of iron restricted erythropoiesis. This parameter, determined automatically by most haematology analysers shows a good correlation with the reticulocyte haemoglobin content which is one of the most used indicators to assess the process of haemoglobinization of erythrocytes by haematologists [27]. RDW is a measurement of the size of variation of erythrocyte volume [28,29] and has been shown to be an independent prognosticator in patients with acute and chronic HF [43,44]. A close relationship between RDW and circulating iron parameters has been found in recent studies and since it is easily obtained from routine haematological evaluations, this measure has been postulated as a promising measure of iron status, particularly when RDW is >15% and MCV is normal or low [29,30]. Therefore, from our results and previous descriptive and intervention studies [6,16,21], abnormal iron status constitutes a common and treatable chronic condition with important implications regarding symptoms and HRQoL in patients with chronic HF.





#### 4.1. Study limitations

This study has got several limitations that need to be commented. First, this is a cross-sectional study, thus, iron status and HRQoL were only measured at a single moment. Therefore, we cannot provide information about their changes over time. Second, although patients included had not received erythropoietin therapy or intravenous iron therapy, we cannot provide information on how many of them had received oral iron supplements. In this regard, the effectiveness of oral iron therapy on iron status in patients with CHF is not well defined [18]. In this cross-sectional study we have shown that the impact on HRQoL is determined by the iron status itself (being the latter the resultant of having received or not oral iron). Thus, the previous use or not of oral iron supplements may not affect the observed results. Third, although this study evaluated HRQoL in patients with chronic HF from 3 different countries in Europe, the findings could not necessarily be extrapolated to patients of other geographic areas or to patients with other degrees of disease severity. However, the broad spectrum of patients included in the study in terms of cultural background, age, aetiology, systolic function and functional capacity suggests that the observed data provide relevant information on the current knowledge about the factors influencing HRQoL in chronic HF and help to interpret the results from intervention studies with intravenous iron in patients with chronic HF.

#### 5. Conclusions

In this European study we have shown that patients with chronic HF experience a notable impairment of their HRQoL and that this self-reported outcome is strongly determined by ID regardless of how iron depletion affects the levels of haemoglobin. As a novel finding, levels of haemoglobin concordant with moderate or severe anaemia may additionally exert a deleterious influence in patient-reported outcomes. This study provides additional and valuable information for understanding the factors influencing HRQoL and the benefits observed in the correction of iron deficiency with intravenous iron in terms of patient-centred outcomes. In this regard, this study places ID as a key modifiable determining factor of functional limitation and impaired HRQoL in these patients and may add important information for the patient-centred care approach in chronic care management. More studies are needed to determine the exact mechanisms linking ID with impaired HRQoL, the complex interplay between haemoglobin, iron status and HRQoL and to investigate other relevant therapeutic targets to improve self-perceived health status of patients with chronic conditions such as heart failure.

#### Disclosures and potential conflicts of interest

C.E.G.: none; J.C.C.: has received speaker fees from Vifor Pharma; P.v.d.M.: has received speaker fees and an unrestricted grant from Vifor Pharma; and E.A.J.: has received speaker fees from Vifor Pharma. E.A.J.: reports receiving honoraria for lectures and participation in advisory boards from Vifor Pharma and related travel/accommodation expenses covered by Vifor Pharma. P.P.: reports receiving consulting fees from Vifor Pharma and Amgen, Inc., and honoraria from Vifor Pharma, and travel/accommodation expenses covered by Vifor Pharma and Amgen, Inc. Wroclaw Medical University received an unrestricted grant from Vifor Pharma.

**Fig. 4.** Estimated marginal (adjusted) means of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire overall summary score distributed according to haemoglobin levels and iron deficiency according to the FAIR-HF criteria (ID, **panel A**), % of saturation of transferrin (%Tsat, **panel B**) and abnormal red cell distribution width (RDW, **panel C**) defined as RDW > 15% and normal or low mean corpuscular volume (MCV ≤ 100 fl.) of the red cells.

### Acknowledgements

This study was financially supported by a grant from the National Science Centre (Poland) no 6543/B/T02/2011/40 (application no N N519 654340). The authors are solely responsible for the design and conduct of this study, study analyses, manuscript drafting and editing, and final manuscript contents.

### References

- [1] Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002;87(3):235–41.
- [2] Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348(20):2007–18.
- [3] Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8):882–6.
- [4] Ekman I, Wolf A, Olsson LE, et al. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. *Eur Heart J* 2012;33(9):1112–9.
- [5] Cowie MR. Person-centred care: more than just improving patient satisfaction? *Eur Heart J* 2012;33(9):1037–9.
- [6] Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361(25):2436–48.
- [7] Sullivan MD, Levy WC, Russo JE, Crane B, Spertus JA. Summary health status measures in advanced heart failure: relationship to clinical variables and outcome. *J Card Fail* 2007;13(7):560–8.
- [8] Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail* 2006;12(6):439–45.
- [9] Heo S, Lennie TA, Okoli C, Moser DK. Quality of life in patients with heart failure: ask the patients. *Heart Lung* 2009;38(2):100–8.
- [10] Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11(5):433–43.
- [11] Stevenson LW, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Changing preferences for survival after hospitalization with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(21):1702–8.
- [12] 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):1872–80.
- [13] 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(11):899–906.
- [14] Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165(4):575–82.
- [15] 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(12):1241–51.
- [16] Comin-Colet J, Lánczak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 2013;34(1):30–8.
- [17] Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15(11):1267–76.
- [18] Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3439–42.
- [19] Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):103–12.
- [20] Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin* 2010;6(3):295–304.
- [21] Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez-Robledo 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):1164–72.
- [22] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362(9386):777–81.
- [23] Bruggink-Andre de la Porte PW, Lok DJ, van WJ, et al. Heart failure programmes in countries with a primary care-based health care system. Are additional trials necessary? Design of the DEAL-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005;7(5):910–20.
- [24] Willemssen S, Hartog JW, Hummel YM, et al. Effects of alagebrium, an advanced glycation end-product breaker, in patients with chronic heart failure: study design and baseline characteristics of the BENEFICIAL trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12(3):294–300.
- [25] Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5–37.
- [26] Beilby J, Olynyk J, Ching S, et al. Transferrin index: an alternative method for calculating the iron saturation of transferrin. *Clin Chem* 1992;38(10):2078–81.
- [27] Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48(7):1066–76.
- [28] Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrobe's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol* 2013;20(3):222–30.
- [29] Weiss G. Monitoring iron therapy in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15(7):711–2.
- [30] Van Craenenbroeck EM, Conraads VM, Greenlaw N, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on red cell distribution width: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2013;15(7):756–62.
- [31] Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. *Heart Fail* 1987;3:198–209.
- [32] Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):437–43.
- [33] Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116(23):4754–61.
- [34] Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001;131(25-2):6765–88S.
- [35] Leszek P, Sochanowicz B, Szepeł M, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2012;159(1):47–52.
- [36] Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(5):474–80.
- [37] Comin-Colet J, Garin O, Lupon J, et al. Validation of the Spanish version of the Kansas city cardiomyopathy questionnaire. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(1):51–8.
- [38] Gaber R, Kotb NA, Ghazy M, Nagy H, 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):13–8.
- [39] Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di GF. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(17):1657–65.
- [40] Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol* 2008;21(2):236–42.
- [41] Kasner M, Aleksandrov AS, Westermann D, et al. Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2013;168(5):4652–7.
- [42] Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006(Suppl. 1):S4–8.
- [43] Aung N, Ling HZ, Cheng AS, et al. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2013;168(3):1997–2002.
- [44] van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi Jr JL. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(2):129–36.

### **Proyecto 3**

Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, Moliner-Borja P, Verdú JM, Farré N, Comín-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 (3):247-255.

## Original article

## Iron Status in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms, Functional Class and Submaximal Exercise Capacity

Cristina Enjuanes,<sup>a,b,c,\*</sup> Jordi Bruguera,<sup>a,b</sup> María Grau,<sup>d</sup> Mercè Cladellas,<sup>b,c</sup> Gina Gonzalez,<sup>a</sup> Oona Meroño,<sup>b</sup> Pedro Moliner-Borja,<sup>a,b</sup> José M. Verdú,<sup>b,c</sup> Nuria Farré,<sup>a,b</sup> and Josep Comín-Colet<sup>a,b,c</sup><sup>a</sup> Programa de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, Spain<sup>b</sup> Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, Spain<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain<sup>d</sup> Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, Spain<sup>e</sup> Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol, Instituto Catalán de la Salud, Barcelona, Spain

## Article history:

Received 3 March 2015

Accepted 14 August 2015

Available online 10 December 2015

## Keywords:

Iron deficiency

Heart failure

Soluble transferrin receptor

Submaximal exercise capacity

6-minute walk test

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** To evaluate the effect of iron deficiency and anemia on submaximal exercise capacity in patients with chronic heart failure.**Methods:** We undertook a single-center cross-sectional study in a group of stable patients with chronic heart failure. At recruitment, patients provided baseline information and completed a 6-minute walk test to evaluate submaximal exercise capacity and exercise-induced symptoms. At the same time, blood samples were taken for serological evaluation. Iron deficiency was defined as ferritin < 100 ng/mL or transferrin saturation < 20% when ferritin is < 800 ng/mL. Additional markers of iron status were also measured.**Results:** A total of 538 heart failure patients were eligible for inclusion, with an average age of 71 years and 33% were in New York Heart Association class III/IV. The mean distance walked in the test was 285 ± 101 meters among those with impaired iron status, vs 322 ± 113 meters ( $P = .002$ ). Symptoms during the test were more frequent in iron deficiency patients (35% vs 27%;  $P = .028$ ) and the most common symptom reported was fatigue. Multivariate logistic regression analyses showed that increased levels of soluble transferrin receptor indicating abnormal iron status were independently associated with advanced New York Heart Association class ( $P < .05$ ). Multivariable analysis using generalized additive models, soluble transferrin receptor and ferritin index, both biomarkers measuring iron status, showed a significant, independent and linear association with submaximal exercise capacity ( $P = .03$  for both). In contrast, hemoglobin levels were not significantly associated with 6-minute walk test distance in the multivariable analysis.**Conclusions:** In patients with chronic heart failure, iron deficiency but not anemia was associated with impaired submaximal exercise capacity and symptomatic functional limitation.

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Estado del hierro en la insuficiencia cardíaca crónica: impacto en síntomas, clase funcional y capacidad de ejercicio submáxima**

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Evaluar el efecto del déficit de hierro y la anemia en la capacidad de esfuerzo submáxima de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal unicéntrico en un grupo de pacientes estables con insuficiencia cardíaca crónica. En el momento de incluirlos en el estudio, los pacientes aportaron información basal y realizaron una prueba de marcha de 6 minutos para evaluar la capacidad de ejercicio submáxima y los síntomas desencadenados por el esfuerzo. Al mismo tiempo, se obtuvieron muestras de sangre para la evaluación serológica. El déficit de hierro se definió como un valor de ferritina < 100 ng/ml o una saturación de transferrina < 20% cuando la ferritina era < 800 ng/ml. Se efectuaron también determinaciones de otros marcadores del estado del hierro.**Resultados:** Se consideró aptos para la inclusión en el estudio a 538 pacientes con insuficiencia cardíaca. La media de edad era 71 años y el 33% se encontraba en las clases III/IV de la *New York Heart Association*. La distancia media recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos por los pacientes con alteración del estado del hierro fue 285 ± 101 m, en comparación con los 322 ± 113 m del otro grupo ( $p = 0,002$ ). Los

## Palabras clave:

Déficit de hierro

Insuficiencia cardíaca

Receptor de transferrina soluble

Capacidad de ejercicio submáxima

Prueba de 6 minutos de marcha

## SEE RELATED ARTICLE:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2015.11.019>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:237-8.\* Corresponding author: Programa de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.  
E-mail address: [cristinaenjuanes@gmail.com](mailto:cristinaenjuanes@gmail.com) (C. Enjuanes).<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2015.08.018>

1885-5857/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

síntomas durante la prueba fueron más frecuentes en los pacientes con déficit de hierro (el 35 frente al 27%;  $p = 0,028$ ) y el síntoma registrado con más frecuencia fue la fatiga. Los análisis de regresión logística multivariados mostraron que el aumento de la concentración de receptor de transferrina soluble, que indica un estado anormal del hierro, se asociaba de manera independiente con una clase avanzada de la *New York Heart Association* ( $p < 0,05$ ). En el análisis multivariado realizado empleando modelos aditivos generalizados, el receptor de transferrina soluble y el índice de ferritina, biomarcadores que miden el estado del hierro, mostraron una asociación lineal, significativa e independiente con la capacidad de ejercicio submáxima ( $p = 0,03$  en ambos casos). En cambio, en el análisis multivariado los valores de hemoglobina no mostraron una asociación significativa con la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos.

**Conclusiones:** En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el déficit de hierro, pero no así la anemia, se asoció con deterioro de la capacidad de ejercicio submáxima y limitación funcional sintomática.

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

#### Abbreviations

6MWT: 6-minute walk test  
CHF: chronic heart failure  
HRQoL: health-related quality of life  
ID: iron deficiency  
NYHA: New York Heart Association  
sTfR: serum soluble transferrin receptor

#### INTRODUCTION

Despite the introduction of new therapies and recent developments in the management of chronic heart failure (CHF), functional limitation and the presence of limiting symptoms are common in optimally treated patients. Dyspnea and fatigue are the main symptoms, leading to impaired exercise capacity.<sup>1</sup> These factors promote the inability to perform daily activities and impact patients' self-perceived health status. Thus, impaired health-related quality of life (HRQoL) and the occurrence of symptoms such as dyspnea or fatigue leading to advanced New York Heart Association (NYHA) functional class have become important patient-centered outcomes that need to be addressed.<sup>2</sup>

The objective assessment of functional status has been commonly undertaken by measuring peak exercise capacity using the cardiopulmonary gas exchange exercise test.<sup>3</sup> However, functional limitations in performing daily activities imposed by CHF may also be estimated when submaximal exercise capacity is studied. As an alternative to the cardiopulmonary gas exchange exercise test, the 6-minute walk test (6MWT) or corridor test is an easy method to objectively measure patients' submaximal functional capacity and thus gain a more realistic insight into patients' ability to perform daily activities.<sup>4,5</sup>

The underlying mechanisms of impaired exercise capacity in CHF are numerous and not fully understood. This may explain why therapeutic options with good impact on prognosis, such as beta-blockers, have failed to show benefits in terms of functional capacity.<sup>6</sup> Recent evidence suggests that iron deficiency (ID) is a common comorbidity<sup>7</sup> and may be associated with impaired peak exercise capacity,<sup>8</sup> worse HRQoL,<sup>9,10</sup> and poorer outcomes<sup>11</sup> in CHF patients, regardless of the presence of anemia. Furthermore, several trials have shown that intravenous iron administration can improve functional capacity and symptoms of patients with CHF and ID.<sup>12,13</sup> Data from these studies suggest that iron status may play a role in submaximal exercise capacity. However, these studies focused only on selected patients with ID and thus had a limited power to assess the influence of iron status and/or the presence of anemia on submaximal exercise capacity and the occurrence of symptoms in a broader spectrum of patients. Therefore, we aimed to investigate the impact of iron status on

submaximal exercise capacity estimated with the distance walked in the 6MWT. We also wanted to explore the influence of iron status on NYHA functional class and the occurrence of symptoms in a cohort of CHF patients seen in daily clinical practice.<sup>14</sup>

#### METHODS

##### Study Population and Recruitment

For the purpose of this study, we analyzed the association of submaximal exercise capacity and iron/anemia status in a cohort of stable euvoletic patients with CHF. The methodology of this study has been previously reported.<sup>9</sup> The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the local clinical research ethics committee, and all patients gave written informed consent after recruitment. For inclusion in the study, patients had to be in a stable condition and diagnosed with CHF with either reduced or preserved ( $\geq 45\%$ ) LVEF (left ventricular ejection fraction), according to the European Society of Cardiology diagnostic criteria.<sup>15</sup> Exclusion criteria for the study were: inability to perform the 6MWT, significant primary valvular disease, hemoglobin levels  $< 8.5$  g/dL, clinical signs of fluid overload, pericardial disease, restrictive cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, active malignancy, and chronic liver disease. Patients without iron status evaluation or 6MWT available at screening were also excluded. According to these criteria, the final cohort consisted of 538 patients. At recruitment, all patients provided peripheral blood samples and relevant clinical and demographic information, including NYHA functional class, current medical therapy, and the most recent LVEF evaluation.

Medical and nursing personnel involved in recruitment and data collection were blinded to patients' ID and anemia status.

##### Iron Status and Other Laboratory Measurements

Iron deficiency was defined using the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines criteria: ferritin  $< 100$  ng/mL or transferrin saturation (TSAT)  $< 20\%$  when ferritin is  $< 800$  ng/mL.<sup>16</sup> Serum iron was measured using spectrophotometry; serum ferritin and transferrin were measured using immunoturbidimetry. The TSAT was estimated using the formula:  $\text{TSAT} = \frac{\text{serum iron } (\mu\text{g/dL})}{\text{serum transferrin } (\text{mg/dL})} \times 1.25$ .<sup>17</sup> Additional measures of iron status were: red cell distribution width,<sup>18</sup> where values  $> 15\%$  are indicative of ID anisocytosis, serum soluble transferrin receptor (sTfR) (measured using an enzyme immunoassay),<sup>19</sup> and ferritin index. Ferritin index has been proposed as a useful tool in the diagnosis of ID states, where ratios  $> 2$  suggest ID. The ferritin index is calculated by dividing sTfR (expressed in nmol/L or mg/L) by  $\log_{10}$  ferritin (measured in ng/mL) and is thus

increased whenever sTfR is raised and or ferritin is reduced.<sup>20</sup> Anemia was defined as hemoglobin level < 12 g/dL in women and < 13 g/dL in men.<sup>21</sup> Hemoglobin was measured using impedance laser colorimetry. None of the patients were receiving blood transfusions, erythropoietin therapy, or intravenous iron therapy at the time of inclusion.

### Submaximal Exercise Capacity

Submaximal exercise capacity was assessed using the 6MWT. Each patient performed a single 6MWT using a standardized protocol as described in previous studies and guidelines.<sup>22</sup> The test was performed by a trained nurse who would ask the patient to walk the longest distance possible in an interval of 6 minutes across a 24-meter corridor. The patient could stop or slow down at any time and then resume walking, depending on the degree of fatigue. The exercise test was stopped at the patient's request. The total distance covered in 6 minutes, early interruption of the test, and the presence of symptoms during the test were reported. Symptoms including dyspnea, fatigue, angina, intermittent claudication, and low output symptoms (defined as fainting, weakness, and reduced blood pressure) were evaluated according to a questionnaire and reported at the end of the test. If several symptoms were reported, the most limiting was chosen. To classify patients into 2 exercise capacity categories (impaired or preserved), we chose a cutoff point of 300 meters. This threshold has been reported previously as a predictor of mortality and morbidity in CHF with left ventricular dysfunction.<sup>23</sup>

### Statistical Analyses

Demographic and other background data were summarized with basic descriptive statistics for iron status groups. For quantitative variables, arithmetic mean  $\pm$  standard deviation or median [interquartile range] were calculated as appropriate, and *p*-values were derived from a 2-sample Student *t* test (the Mann-Whitney U-test was used for skewed data). For qualitative variables, percentages within specified groups were calculated and *P*-values were derived using the chi-square test.

The preliminary analysis of functional capacity on impaired or nonimpaired iron status groups was performed using descriptive methods stated above.

The associations between submaximal exercise capacity (preserved,  $\geq$  300 meters and impaired < 300 meters) in the 6MWT and baseline characteristics were evaluated with simple (univariate) unadjusted logistic regression analysis.

To explore the interactions between iron status and anemia on submaximal exercise capacity, several models were developed. These models were adjusted for covariates that showed a significant statistical association with functional capacity in the univariate analyses including age, sex, LVEF, heart rate, iron status, hemoglobin, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, use of angiotensin converting-enzyme inhibitor or angiotensin II receptor antagonists, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and C-reactive protein. The NYHA functional class is directly and strongly related to exercise intolerance in CHF patients and may be conceived as an alternative measure of submaximal exercise capacity.<sup>8</sup> Thus, we prospectively decided to exclude NYHA from these models in which the distance walked in the 6MWT was the dependent variable.

We used generalized additive models to regress anemia and ID biomarkers on distance walked in 6MWT. Generalized additive models are a more flexible modelling approach which allow for non-linearity in the relationship and contribute to a more accurate exploration of continuous variables, providing a pattern which

reflects the shape and trend of the association. The *P*-value for non-parametric effect (non-linearity test) and *P*-value for the association were measured for all of them. The models were adjusted for the abovementioned covariates.

A logistic regression model (adjusted for the abovementioned covariates, including hemoglobin) was performed to explore the interaction of iron status and NYHA functional class.

All statistical tests and intervals of confidence were constructed with a type I error ( $\alpha$ ) level of 5% with no adjustments for multiplicity, and *P*-values  $\leq .05$  were considered statistically significant. Analyses were done using R 2.15.1.

## RESULTS

Up to 538 stable CHF patients were included and enrolled in the study. Table 1 displays the baseline clinical characteristics of the entire cohort according to iron status. Up to 45% of the patients were anemic. The ID was present in 329 (61%) patients in the total cohort. Advanced NYHA functional class (III or IV) was more common in patients with ID and anemia. The mean distance walked in the total cohort was 304  $\pm$  109 meters; 288  $\pm$  103 meters for preserved LVEF vs 319  $\pm$  112 meters for reduced LVEF, *P* = .001. The percentage of patients with impairment on submaximal exercise capacity (distance walked in 6MWT < 300 meters) was more prominent in those with abnormal iron status (Table 1). Up to 505 patients (94%) completed the test, and 125 (23%) stopped during the test and then resumed walking.

Patients with impaired iron status had worse submaximal exercise capacity in the unadjusted analysis (Figure 1 A). The mean distance covered during the 6-minute period was 285  $\pm$  101 meters in the ID group compared with 322  $\pm$  113 meters in patients with normal iron status (*P* < 0.005). Moreover, the percentage of individuals with impaired exercise capacity was higher in the abnormal iron status group (59% vs 43%; *P* < .001, respectively) (Figure 1 B) and advanced NYHA functional class was more prevalent in the ID group (26% vs 36%; *P* < .05, respectively) (Figure 1 C). Impaired iron status was significantly associated with the presence of symptoms during the 6MWT. Symptoms were more common in the abnormal iron status group than in non-ID patients (35% vs 27%; *P* < 0.05, respectively) (Figure 1 D). The most frequent symptom experienced was fatigue, which was significantly associated with iron status. No significant differences were observed in the other symptoms, including dyspnea.

To explore the association between submaximal exercise capacity and baseline characteristics, a univariate binary logistic regression analysis was used (Figure 2). Several factors were associated with worse submaximal exercise capacity including higher age, female sex, and comorbidities such as hypertension, diabetes, and chronic kidney disease. Anemia and ID such as high sTfR, low TSAT, high ferritin index, and red cell distribution width > 15% were also associated with impaired exercise capacity in the unadjusted analysis.

In multivariable generalized additive models, adjusted for the significant factors identified in the univariate analysis, abnormal iron status assessed by sTfR (*P* = .023) and ferritin index (*P* = .019) was significantly associated with worse submaximal exercise capacity, whereas hemoglobin was not (*P* = .61) (Table 2). Interestingly, when we analyzed the impact on exercise capacity of the elements of ID definition (TSAT and ferritin) separately, none of these factors showed significant association.

All generalized additive models fitted to explore the association of ID biomarkers (sTfR and ferritin index) and hemoglobin did not reveal a nonlinear component of the relationships with distance walked in the 6MWT (*P*-value for non-parametric effect: *P* = .16, *P* = .49 and *P* = .29, respectively), which means we cannot assume

**Table 1**  
Baseline Characteristics According to Iron Status

	Iron status		P
	Preserved sTfR < 1.5 (n=264)	Impaired sTfR ≥ 1.5 (n=274)	
Age, y	71 ± 12	72 ± 11	.732
Female sex	101 (38)	104 (38)	.999
BMI	27 ± 6	29 ± 6	.005
SBP, mmHg	125 ± 24	123 ± 21	.168
Heart rate, bpm	72 ± 13	75 ± 14	.014
NYHA functional class			.002
I	71 (27)	42 (15)	
II	125 (47)	128 (47)	
III	62 (24)	94 (34)	
IV	6 (2)	10 (4)	
LVEF, %	45.8 ± 16	46.7 ± 17	.537
LVEF ≥ 45%	139 (53)	138 (50)	.657
Ischemic etiology of CHF	80 (30)	113 (41)	.011
Comorbidities			
Hypertension	207 (79)	225 (82)	.373
Diabetes mellitus	96 (37)	133 (49)	.007
CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	108 (41)	149 (54)	.002
Medications			
ACE inhibitors or ARB	211 (80)	185 (67)	.002
BB	239 (90)	243 (89)	.576
MRA	101 (38)	87 (32)	.161
Digoxin	36 (14)	31 (11)	.492
Loop diuretics	229 (87)	253 (93)	.034
Laboratory values			
Hemoglobin, g/dL	13.0 ± 2	12.6 ± 2	.027
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	66 [51-81]	57 [42-70]	< .001
Ferritin, ng/ml	192.5 [105-313]	124.5 [59-226]	< .001
Transferrin, mg/dL	242 [216-269]	258 [227-303]	< .001
Serum iron, pg/dL	73 [55-97]	53 [41-72]	< .001
TSAT	26.6 ± 14	19.0 ± 12	< .001
Ferritin index	0.5 ± 0.1	1.2 ± 0.8	< .001
RDW > 15%	58 (22)	164 (60)	< .001
NT-proBNP, pg/mL	1281 [504-2909]	1621 [764-3694]	.009
C-reactive protein, mg/dL	0.5 [0.2-1.4]	0.8 [0.3-1.6]	.007
6MWT			
Meters walked	322.1 ± 113	285.9 ± 101	< .001
< 300 meters walked	114 (43)	162 (59)	< .001

6MWT: 6-minute walk test; ACE, angiotensin converting-enzyme; ARBs, angiotensin receptor blockers; BB, beta blockers; BMI, body mass index; CHF, chronic heart failure; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricle ejection fraction; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; NT-proBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; RDW, cell distribution width; SBP, systolic blood pressure; sTfR, serum soluble transferrin receptor; TSAT: transferrin saturation.

Data are expressed as No. (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range].

Values of estimated glomerular filtration rate, ferritin, transferrin, serum iron, N-terminal pro-B type natriuretic peptide and C-reactive protein are compared using the Mann-Whitney test.

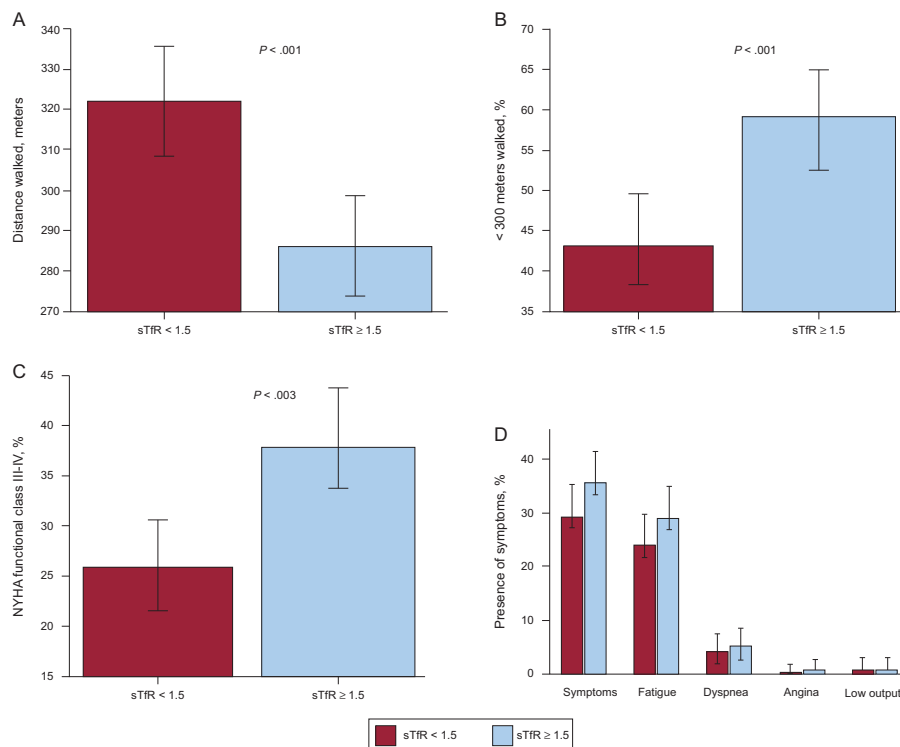
nonlinearity. However, the important issue of these models is the visual inspection of the plots. The pattern and the shape of the line reflect the trend of the association. This model also confirmed the strong association between iron biomarkers and submaximal exercise capacity ( $P = .027$  and  $P = .031$  respectively) whereas hemoglobin was not associated ( $P = .642$ ). As represented in model 1 and 2 (Figure 3), lower exercise capacity was related to higher values of ID biomarkers (reflecting more ID).

In further multivariable modelling (Figure 4), we investigated the influence of sTfR divided in quintiles as a measure of iron status for advanced heart failure functional class. In this adjusted

analysis, more pronounced iron depletion, as represented by higher levels of sTfR, was associated with advanced NYHA class, and this association was independent of anemia.

## DISCUSSION

The main novel finding of this descriptive study is that impairment of submaximal exercise capacity in CHF patients is associated with abnormal indices of iron metabolism, and this finding is independent of anemia status or hemoglobin. Impaired



**Figure 1.** Associations between submaximal exercise capacity, New York Heart Association functional class and symptoms according to iron status. A: Distance walked in the 6-minute walk test. B: Percentage of patients with impaired submaximal exercise capacity. C: Percentage of patients with advanced New York Heart Association functional class (III-IV). D: Patients' reported symptoms during the 6-minute walk test. 6MWT, 6-minute walk test; NYHA, New York Heart Association; sTfR, serum soluble transferrin receptor.

maximal exercise capacity in ID patients with CHF has been previously described,<sup>8</sup> using the cardiopulmonary gas exchange exercise test (measured with peak oxygen consumption); however, we evaluated a parameter which measures submaximal exercise capacity directly related to the patient's ability to perform daily activities and with implications for quality of life.

Furthermore, we have shown that ID patients report symptoms more frequently during submaximal exercise and that the predominant symptom is fatigue. Moreover, abnormal iron status was associated with advanced NYHA functional class and this association was independent of the presence of anemia on multivariable analysis.

Patients with CHF, despite optimal treatment,<sup>24</sup> have functional limitation, especially due to exercise intolerance. Cardinal symptoms in CHF are dyspnea and fatigue, but little is known about the exact mechanisms leading to them. In this regard, we observed that fatigue was the most frequent exercise-induced symptom in these patients and was more commonly reported in patients with abnormal iron status.

Iron deficiency has been recently noted as a new primary comorbidity in CHF patients with unfavorable effects in terms of prognosis,<sup>11</sup> HRQoL,<sup>9,10</sup> and peak exercise capacity.<sup>8</sup> Our data add further evidence of the primary role of iron on functional measures

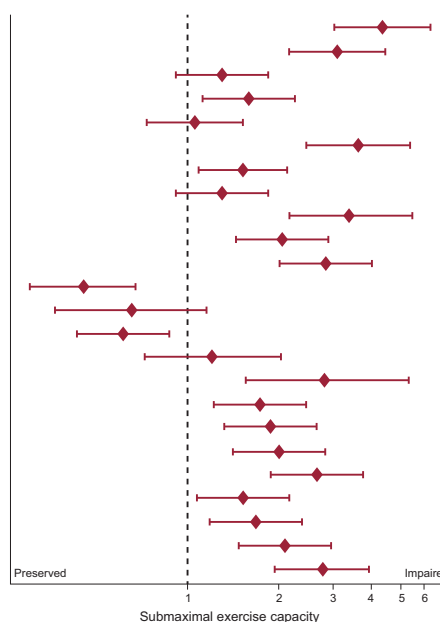
of performance in patients with CHF. The assessment of the clinical condition in CHF patients can be easily done with the 6MWT, which also provides information on the ability to perform daily activities.

Our results showed a lineal association between ID biomarkers and submaximal exercise capacity. This type of association has been previously reported between iron deficiency and quality of life.<sup>9</sup> Exercise intolerance is directly related to HRQoL in CHF patients.<sup>25,26</sup> Recent evidence shows that ID is a key determinant of HRQoL in CHF patients<sup>9,10</sup> and this association is well established with overall and physical dimension scores, irrespective of anemia status. In support of this association, our study provides the first evidence that ID itself predicts submaximal exercise capacity, reflecting inability to perform daily activities. Therefore, we can hypothesize that ID would impair submaximal exercise capacity and promote the presence of symptoms and secondarily affect the performance of daily activities, one of the major determining factors in HRQoL. However, it would be interesting to design new studies to confirm that the impact of ID on submaximal exercise capacity is the key element that connects ID with impaired HRQoL.

The definition of ID in CHF has not been totally validated and therefore we used a multiple biomarker strategy to better characterize iron status in CHF patients, as reported in previous



Variable	OR	95%CI
Age ≥ 75 years	4.36	3.04-6.29
Female gender	3.11	2.16-4.51
SBP < 120 mmHg	1.29	0.92-1.82
Heart rate > 70 bpm	1.59	1.12-2.26
BMI ≥ 30	1.06	0.74-1.53
NYHA functional class III-IV	3.62	2.46-5.40
LVEF ≥ 45%	1.51	1.08-2.13
Ischemic etiology of HF	1.29	0.91-1.85
Hypertension	3.39	2.14-5.50
Diabetes	2.03	1.43-2.88
Chronic kidney disease	2.83	2.00-4.03
ACE inhibitors or ARBs	0.45	0.30-0.67
Betablockers	0.65	0.37-1.15
MRAs	0.62	0.43-0.88
Digoxin	1.21	0.72-2.03
Loop diuretics	2.81	1.55-5.32
sTfR (median = 1.51 mg/l)	1.71	1.22-2.42
TSAT < 20%	1.85	1.31-2.61
Anaemia	2.00	1.42-2.83
RDW > 15%	2.66	1.87-3.81
Iron deficiency	1.51	1.07-2.15
Ferritin index (median = 0.70)	1.66	1.18-2.34
NT-proBNP (median = 1436 pg/ml)	2.07	1.47-2.93
CRP (median = 0.67 mg/dl)	2.76	1.94-3.95



**Figure 2.** Clinical factors associated with impaired submaximal exercise capacity defined as 6-minute walk test distance < 300 meters (univariate logistic regression analyses). 6MWT, 6-minute walk test; 95%CI, 95% confidence interval; ACE, angiotensin converting-enzyme; ARB, angiotensin receptor blockers; BMI, body mass index; CRP: C-reactive protein; HF, heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; NT-proBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; RDW, red cell distribution width; SBP, systolic blood pressure; sTfR, serum, soluble transferrin receptor; TSAT, transferrin saturation.

**Table 2**

Estimated Values of Different Iron Biomarkers and Hemoglobin Distributed According to the Distance Walked in the 6-minute Walk Test in Quintiles (Multivariate Analyses)

	Distance in the 6MWT (quintiles)					Coefficient (95%CI)	P
	1 (54-216 m)	2 (216-266 m)	3 (266-329 m)	4 (329-388 m)	5 (388-729 m)		
sTfR, mg/dL	2.11	1.87	1.77	1.69	1.47	-0.13 (-0.24 to -0.02)	.023
Log TSAT	2.93	2.87	3.03	2.96	3.13	0.00 (-0.03 to 0.04)	.864
Log ferritin, ng/ml	2.11	2.17	2.18	2.12	2.20	0.00 (-0.03 to 0.03)	.985
Ferritin index	1.03	0.94	0.86	0.85	0.72	-0.06 (-0.11 to -0.01)	.019
Hemoglobin, g/dL	12.14	12.42	12.95	13.17	13.47	0.03 (-0.10 to 0.17)	.618

6MWT, 6-minute walk test; 95%CI, 95% confidence interval; sTfR, serum soluble transferrin receptor; TSAT, transferrin saturation.

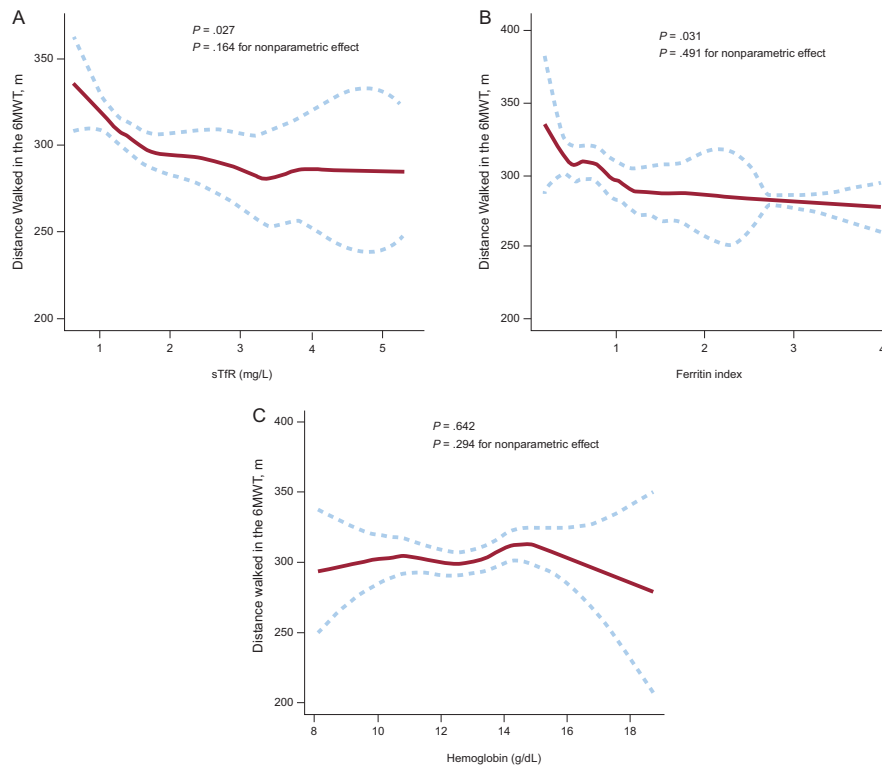
All models were adjusted for age, sex, heart rate, left ventricular ejection fraction, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, treatment with angiotensin converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, logarithm of N-terminal pro-B type natriuretic peptide and logarithm of C-reactive protein.

Iron status biomarkers have been adjusted as well as for hemoglobin, whereas the fifth model (hemoglobin) has been adjusted for serum soluble transferrin receptor as a measure of iron status.

studies.<sup>9</sup> We additionally used other parameters to evaluate iron status such as sTfR and ferritin index. These 2 biomarkers allow an accurate description of iron status in patients with chronic inflammatory conditions such as CHF. In adjusted analysis, we found that impaired submaximal exercise capacity, but not hemoglobin, correlated strongly with sTfR and ferritin index ( $P < .05$  for both) (Figure 3), suggesting that iron depletion and not anemia is a key determinant of submaximal exercise performance. Interestingly, when we analyzed the impact on exercise capacity of the elements of ID definition separately (TSAT and ferritin), none

of these factors showed a significant association. These results confirm the importance of using different parameters simultaneously to assess the effect of ID on CHF and of using more sophisticated ID parameters such as sTfR to reflect iron status as a spectrum of severity of iron depletion.

Measurement of sTfR has been shown to be a good marker of ID; however a cutoff point has not been well established in CHF patients. In this regard, when we analyzed the curve of the interaction between sTfR and exercise capacity in meters (generalized additive models), we interestingly observed that



**Figure 3.** Multivariate analysis using generalized additive models to evaluate the relationship between iron deficiency biomarkers (A and B), hemoglobin (C) and the distance walked in the 6-minute walk test in meters. 6MWT: 6-minute walk test; sTfR, serum soluble transferrin receptor. Dotted curves indicate 95% confidence interval for the smoothed hazard.

the turning point of 300 meters corresponded to a value of 1.6 mg/L for sTfR, which is close to some values previously described<sup>27</sup> in advanced CHF patients (assessed by NYHA functional class) with ID.

One hypothesis to explain this datum, which has been previously reported,<sup>9,10</sup> is that anemia is merely an indicator of greater ID. Iron plays an essential role in the oxygen transport, oxygen storage, oxidative enzymes, and respiratory chain proteins involved in skeletal and heart muscle energy metabolism.<sup>28</sup> The effects of ID are not only due to the role of iron on erythropoiesis.<sup>29</sup> To understand the role of iron on the presence of symptoms and functional impairment, tissue ID and oxygen transport deficiency should be considered separately. Experimental evidence suggests that iron itself improves muscle function and exercise capacity in animals,<sup>30</sup> and these findings emphasize the role of iron as a cofactor in skeletal and cardiac muscle function. Some authors support the hypothesis that ID may be behind mitochondrial dysfunction.<sup>29</sup>

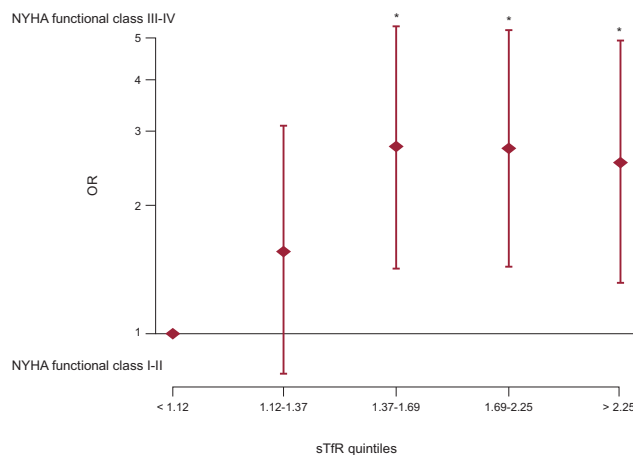
Additionally, and in support of this hypothesis, there is evidence on the effect of intravenous iron supplementation on ID anemic and nonanemic patients with CHF, increasing 6MWT distance, and improving functional capacity (NYHA functional class) and overall quality of life.<sup>12,25</sup> There are also new data from an interventional

study evaluating the benefits of intravenous iron therapy on ID patients,<sup>13</sup> showing an improvement on functional capacity, symptoms and HRQoL, which supports our hypothesis and results. However, the effects of iron supplementation directly on CHF specific symptoms such as fatigue or dyspnea have not yet been investigated.

#### Limitations

This study has several limitations that need to be mentioned. First of all, the distance walked in the 6MWT may vary according to the patient's motivation or other individual factors. This is a cross-sectional study and thus iron status and submaximal exercise capacity were only measured at a single moment and information about changes in time cannot be provided, so that a causal relationship cannot be established. Since this is a single center study, the applicability of our finding to other countries and ethnicities is unclear. Patients who were unable to perform the 6MWT were not included in the study; therefore, the association of ID and severe functional impairment will merit further evaluation.

A more detailed understanding of the integrated pathophysiology underlying the complex interaction between exercise response



**Figure 4.** Multivariate binary logistic regression model to evaluate the influence of iron status (estimated with levels of serum soluble transferrin receptor) on advanced New York Heart Association functional class (III or IV). NYHA, New York Heart Association; OR, odds ratio; sTfR, serum soluble transferrin receptor.  $P < 0.05$ .

and ID in CHF patients is needed. However, the contribution of ID to the generation of symptoms in CHF establishes iron as a potential treatment for patients, so that clinical evaluation with the 6MWT should be performed and could help in the decision to treat patients with proven submaximal impaired exercise capacity.

#### CONCLUSIONS

Patients with CHF and abnormal iron status have impaired submaximal exercise capacity irrespective of hemoglobin. This could explain the link between impaired HRQoL and ID in CHF patients. Consequently, assessment of iron status in patients with CHF may complete information about clinical status and may help to define the therapeutic plan.

#### FUNDING

Statistical support was funded by Vifor Pharma Ltd, Switzerland.

#### CONFLICTS OF INTEREST

J. Comin-Colet was a member of the FAIR-HF (Ferinject® Assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure) and CONFIRM-HF (Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with Iron deficiency in combination with chronic Heart Failure) steering committees and has received honoraria for speaking for Vifor Pharma Ltd.

#### REFERENCES

- Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):S36-9.
- Hoekstra T, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:94-102.

- Janicki JS, Weber KT, McElroy PA. Use of the cardiopulmonary exercise test to evaluate the patient with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl H:55-8.
- Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail*. 2006;12:439-45.
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132:919-23.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575-82.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:899-906.
- Comin-Colet J, Enjuanes C, González-Robledo G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, 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;15:1164-72.
- Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol*. 2014;174:268-75.
- 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.
- Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48.
- Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2014;36:657-68.
- Comin-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Clèries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardiaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:283-93.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:471-530.

17. Wu A. Tietz clinical guide to laboratory test. 4th ed. Sant Louis: Saunders Elsevier; 2006. p. 56-61.
18. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrob's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol.* 2013;20:222-30.
19. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010;116:4754-61.
20. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002;162:445-9.
21. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37.
22. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.
23. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al; SOLVD Investigators. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA.* 1993;270:1702-7.
24. Anguita M, Comin-Colet J, Formiga F, Almernar L, Crespo-Leiro M, Manzano L, et al. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica deprimida: situación actual en España. Resultados del estudio VIDA-IC. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:769-70.
25. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, Ponikowski P, Filippatos G, Mori C, et al. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168:3878-83.
26. Lord SR, Menz HB. Physiologic, psychologic, and health predictors of 6-minute walk performance in older people. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:907-11.
27. 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.
28. Maeder MT, Khammy O, Dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:474-80.
29. Jankowska EA, Von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013;34:816-29.
30. Willis WT, Gohil K, Brooks GA, Dallman PR. Iron deficiency: improved exercise performance within 15 hours of iron treatment in rats. *J Nutr.* 1990;120:909-16.

## Discusión conjunta

A pesar de la mejoría en el tratamiento de la IC en los últimos años, muchos pacientes siguen presentando síntomas que repercuten negativamente en las actividades de la vida diaria. Las comorbilidades podrían estar jugando un papel determinante en este aspecto. La anemia es una comorbilidad frecuente en IC que se asocia con la severidad de la enfermedad y condiciona peor pronóstico (144). El estudio de los mecanismos por los cuales la anemia contribuye a estos resultados, nos ha guiado al descubrimiento del déficit de hierro como una comorbilidad emergente potencialmente relacionada con aspectos clínicos de la IC. En esta misma línea, la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, nos muestra que el tratamiento con hierro endovenoso mejora síntomas, capacidad de ejercicio y calidad de vida en pacientes con IC (47,68), lo que sugiere la existencia de una potencial relación entre el déficit de hierro y estos objetivos centrados en el paciente.

### **El déficit de hierro es un factor clave en la calidad de vida de pacientes con insuficiencia cardíaca.**

El primer trabajo de investigación evalúa el efecto del déficit de hierro en la calidad de vida, así como su relación con la anemia (149). Los resultados de este primer estudio, realizado con una cohorte unicéntrica de 552 pacientes, muestran como la calidad de vida se ve claramente afectada por el déficit de hierro, de forma independiente a la anemia y este deterioro en la calidad de vida es sobre todo a expensas de una alteración en su dimensión física. En este trabajo es importante destacar que mientras que en los análisis univariantes sin ajustar la anemia mantenía una asociación con la calidad de vida, cuando los modelos se ajustaron por la presencia de déficit de hierro, el impacto de la anemia sobre la calidad de vida desapareció. Eso pone de relieve como en el caso de la anemia en pacientes con IC, es la deficiencia de hierro subyacente (y no la cifra de hemoglobina) el factor determinante sobre la calidad de vida.

Es interesante destacar que en esta muestra unicéntrica inicial, en los análisis ajustados, ni la anemia ni el déficit de hierro mostraron asociación con el componente emocional de la calidad de vida. Ello puede estar relacionado con el tamaño de la muestra y otros factores asociados a la población reclutada, dado que en estudios de intervención como el FAIR-HF (47,68), la corrección del déficit de hierro no sólo mejoró las dimensiones físicas sino también las emocionales.

Los resultados obtenidos en este primer proyecto aportan nueva información a la fisiopatología de la IC y contribuyen a la comprensión de los resultados de los diferentes ensayos clínicos que muestran los beneficios de la terapéutica con reposición de hierro (68,70). Sin embargo el primer trabajo también abre nuevos interrogantes que nos dirigen a un segundo proyecto. La confirmación de la aplicabilidad de los resultados en una población mayor, que incluya otros sustratos culturales y otros países es un factor clave cuando se evalúa calidad de vida.

El segundo proyecto, también de carácter descriptivo y transversal, confirma que el déficit de hierro es un factor clave en los resultados referidos por los pacientes independientemente de los niveles de hemoglobina y además replica estos resultados en una cohorte de 1278 pacientes donde se incluyen diferentes países con diferentes características culturales y entornos geográficos (150).

La limitación física, recogida como un componente específico en la puntuación final en la mayoría de cuestionarios y que engloba la presencia de síntomas, es uno de los componentes más afectados en la evaluación de la calidad de vida de los pacientes con IC (17,48). Estos datos se confirman en nuestros estudios (149,150).

Además, estos hallazgos están respaldados por publicaciones previas que muestran que el tratamiento con hierro intravenoso mejora la calidad de vida en los pacientes con IC (47,68). Es interesante destacar que la mejoría de calidad de vida tras el tratamiento con hierro intravenoso en estos trabajos, fue fundamentalmente a expensas de la mejoría en aquellos dominios que miden el impacto de la enfermedad en relación a los síntomas, la limitación física y las actividades de vida diaria. También es muy relevante recalcar que dichos beneficios se observaron en pacientes anémicos y no anémicos.

La calidad de vida relacionada con la salud es multidimensional y su afectación tiene un carácter multifactorial. A favor de este concepto, en el primer trabajo (149), se objetiva que la influencia del déficit de hierro en la calidad de vida es independiente de la clase funcional de la NYHA como estimación de la capacidad funcional del paciente desde la perspectiva del profesional. Esto nos conduce a pensar que otros factores como la fatiga o el dolor pueden contribuir a la percepción de una peor calidad de vida ya que estos factores también interfieren con la ejecución de actividades cotidianas, aspecto bien recogido en los instrumentos usados en los estudios para medir la calidad de vida relacionada con la salud.

El hierro juega un papel incuestionable en la eritropoyesis sin embargo también constituye un elemento clave para poder mantener el metabolismo energético celular de los tejidos no hematopoyéticos, donde actúa como cofactor enzimático y catalizador de reacciones metabólicas en la formación de moléculas de ATP en la mitocondria. Las células con un alta demanda energética como los cardiomiocitos o los miocitos son particularmente sensibles al déficit de hierro (134,137). La anormalidad en la generación de energía en el músculo cardíaco y en los tejidos periféricos como el músculo esquelético, contribuye a la fisiopatología de la IC, sin embargo los mecanismos intrínsecos a nivel celular y molecular por los cuales se establece una relación entre el déficit de hierro y sus efectos todavía son desconocidos (134).

La hipótesis planteada en este punto sobre la relación entre el déficit de hierro y la calidad de vida se establece porque el propio déficit de hierro a nivel tisular afectaría el metabolismo energético celular a nivel del músculo esquelético y miocárdico, con una alteración de la capacidad de esfuerzo submáxima y consecuentemente mayor dificultad para la realización de actividades básicas de la vida diaria con impacto en la calidad de vida, con un claro predominio en la dimensión física. El diseño del tercer trabajo se genera a raíz de esta hipótesis y va dirigido a buscar la relación existente entre el déficit de hierro y la alteración funcional submáxima.

### **El estado del hierro condiciona peor capacidad funcional submáxima y más síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca.**

La alteración de la capacidad funcional en la IC, junto con la intolerancia al esfuerzo y la presencia de síntomas, ha sido estudiada desde hace años (154) por su impacto en la limitación para realizar las actividades básicas de la vida diaria.

Existen varias teorías que ponen de relieve la anormal generación y utilización de la energía a nivel muscular, generalmente debido a una alteración en el metabolismo oxidativo (134). Esta alteración energética puede aparecer en el miocardio disfuncionante y en la musculatura periférica y parece ser uno de los elementos principales en la compleja fisiopatología de la IC que están por resolver.

El tercer proyecto de investigación evalúa el efecto del déficit de hierro en la capacidad funcional submáxima, así como su relación con la anemia (153).

Los resultados de este último estudio, realizado con 538 pacientes muestran como la capacidad de esfuerzo submáxima se ve afectada por el déficit de hierro, también de forma independiente a la anemia. En el análisis no ajustado, la distancia recorrida por los pacientes con alteración del estado del hierro según valores de sTfR fue menor que la distancia recorrida por los pacientes con estado del hierro normal ( $285 \pm 101$  m vs  $322 \pm 113$  m.  $p < 0.005$ ). El segundo hallazgo relevante es que los pacientes con déficit de hierro refieren con mayor frecuencia más síntomas durante el ejercicio submáximo (el 35% de los pacientes con alteración del hierro presentó síntomas vs un 27% en el grupo con hierro normal,  $p < 0.005$ ), siendo la fatiga el síntoma predominante.

Existen estudios previos que evalúan la capacidad funcional desde la perspectiva de capacidad de esfuerzo máximo (118), mediante el test de esfuerzo con consumo de oxígeno, sin embargo en este estudio se planteó el test de seis minutos como parámetro de medida de capacidad funcional submáxima, que lo consideramos más cercano a la evaluación de la capacidad de realizar las actividades básicas de la vida diaria.

La asociación entre déficit de hierro y capacidad de esfuerzo encontrada en este trabajo parece justificarse por el rol del hierro a nivel energético celular (134), que juega un factor clave en la disponibilidad de un metabolismo energético efectivo. La capacidad para la obtención de energía del músculo esquelético mediante un eficiente funcionamiento de fosforilación oxidativa y de la cadena de transporte de electrones, ambas localizadas en la mitocondria, determina en parte la capacidad de resistencia al esfuerzo (134).

La disfunción del músculo esquelético es probablemente multifactorial, sin embargo el déficit de hierro parece ser un importante factor a tener en cuenta en presencia de IC. La capacidad de resistencia al realizar esfuerzo va mermando a medida que progresa el déficit de hierro, con o sin la presencia de anemia. Siguiendo con la misma hipótesis, podemos asumir que la fatiga y la disnea, frecuentes en la IC, se correlacionan también con la disfunción del músculo esquelético y de los músculos respiratorios (134).

Los hallazgos de este trabajo (153) respaldan un concepto innovador en la forma de entender la alteración de la capacidad funcional en los pacientes con IC y déficit de hierro y su relación con la anemia. La alteración de la capacidad funcional submáxima y la presencia de síntomas estarían en relación con alteración en la capacidad oxidativa del músculo esquelético, mientras que en una fase más avanzada con aparición de anemia, la disminución del transporte de oxígeno también podría repercutir a nivel funcional en términos de capacidad de esfuerzo máxima.



Existen datos de ensayos clínicos que van a favor de esta hipótesis, que han demostrado que el tratamiento con hierro intravenoso en pacientes con déficit de hierro e IC, anémicos o no anémicos, mejora la capacidad funcional de los pacientes con un aumento de la distancia recorrida en el test de seis minutos y también con mejoría de la capacidad funcional (70).

### **Interacción entre la hemoglobina y los biomarcadores del estado del hierro: la anemia como marcador de déficit de hierro**

El hierro es fundamental para la síntesis del grupo hemo y por lo tanto de la hemoglobina. Por ello, la deficiencia de hierro es una de las causas más frecuentes de anemia. Sin embargo, la relación entre estos dos factores se puede explorar desde nuevas perspectivas que van más allá de la causalidad entre el déficit de hierro y la anemia.

Los análisis realizados en el primer proyecto de investigación apoyan este concepto, ya que podemos observar que en el grupo de pacientes con déficit de hierro, los valores de sTfR son más elevados en el grupo de pacientes anémicos que en no anémicos ( $2.0 \pm 0.1$  y  $1.6 \pm 0.1$ , respectivamente,  $p < 0.001$ ), lo que nos indica que la anemia en presencia de déficit de hierro se asocia con mayor depleción de hierro que el déficit de hierro por sí solo (149). En todos los proyectos encontramos asociación entre el déficit de hierro y el elemento en estudio (calidad de vida o capacidad funcional) pero los resultados son independientes de la anemia o las cifras de hemoglobina. De esta forma, podemos considerar que los valores bajos de hemoglobina pueden considerarse el resultado final de un proceso que se inicia con una depleción de los niveles de hierro, lo que afianza el concepto de la anemia como un marcador de mayor déficit de hierro. Para entender esta idea es fundamental concebir la deficiencia de hierro como un trastorno progresivo que puede afectar en diversos grados a cada fase donde el hierro está presente, desde el hierro de depósito siguiendo por el hierro en el compartimento de transporte y terminando en el hierro incorporado a las proteínas funcionales (la propia hemoglobina, los citocromos, etc.).

En esta línea de investigación, el proyecto 2 aporta nueva información relevante sobre la interacción entre hemoglobina y estado del hierro (150). En este estudio se exploró la interacción entre la hemoglobina y diferentes medidas del estado del hierro con el particular interés en el estudio de su efecto combinado sobre calidad de vida. Evaluamos en un análisis ajustado los efectos que tienen diferentes niveles de hemoglobina (de normal a bajo) sobre la calidad de vida en los diferentes rangos de déficit de hierro.

En los diferentes gráficos de la figura 4 del artículo 2, vemos como la hemoglobina no influye directamente sobre la calidad de vida por sí misma, más bien por el nivel de déficit de hierro asociado, de manera que es el estado del hierro el que discrimina en realidad el nivel de calidad de vida de cada paciente.

Podemos afirmar que el déficit de hierro afecta a la calidad de vida independientemente de la presencia de otros marcadores de severidad de esta patología, y que la hemoglobina sólo tiene un papel adicional en el impacto de calidad de vida en casos de anemia moderada o severa.

De esta manera, el déficit de hierro constituye el sustrato de una eritropoyesis restringida en hierro, y en este contexto, la anemia es solo una parte del síndrome global de déficit de hierro. De hecho, el porcentaje de pacientes anémicos con parámetros de hierro normal es bajo, estando en torno a un 26% nuestras publicaciones (155,156). Estos datos dan soporte al papel del déficit de hierro como una comorbilidad primaria en la IC.

#### **Estrategia diagnóstica multimarcador en el déficit de hierro: biomarcadores alternativos.**

La definición del déficit de hierro en la IC no está totalmente validada. En esta tesis aparecen diferentes definiciones de déficit de hierro, la definición según los criterios de K/DOQI (101) y la definición utilizada en ensayos clínicos (68), que es una evolución de la primera. Sin embargo no existe una validación de estas definiciones y sabemos que factores como la inflamación pueden afectar a los dos parámetros en los que se basa esta definición.

Otro aspecto relevante de esta tesis, que se mantiene a lo largo de los tres proyectos, es su aportación global en la aproximación diagnóstica de este trastorno mediante una estrategia multimarcador, lo que nos permite una mejor caracterización del estado del hierro en los pacientes con IC.

El proyecto 1 estudia el déficit de hierro desde la definición K/DOQI (101), asumiendo que los puntos de corte en IC difieren probablemente de los hallados en los pacientes con insuficiencia renal. El uso del sTfR, independiente del estado inflamatorio y del género, ofrece múltiples ventajas en la aproximación diagnóstica del déficit de hierro (104). En este primer trabajo se explora el diagnóstico del déficit de hierro más allá de la clásica visión dicotómica, valorando los niveles de hierro como un *continuum* desde la normalidad hasta el déficit de hierro absoluto, y se observa como la alteración de calidad de vida ajustada por variables, se correlaciona con elevación de sTfR expresados por quintiles ( $p < 0.001$ ). El análisis similar para valores de hemoglobina no muestra diferencias significativas (149).

La dificultad diagnóstica y conceptual del déficit de hierro podría verse facilitada en adelante con el empleo del sTfR, dada la potencial capacidad de este biomarcador de expresar el estado del hierro desde una perspectiva de espectro de severidad, que complementaría la valoración de los criterios clásicos.

El proyecto 2, confirma los resultados del estudio 1 desde una faceta multimarcador, utilizando nuevos biomarcadores como el MHC o el RDW como variables continuas y dicotómicas (150).

El último proyecto realiza la distinción entre el déficit de hierro según niveles de sTfR y añade como biomarcador el índice de ferritina.

Estos dos biomarcadores permiten obtener una descripción exacta del estado del hierro en los pacientes con trastornos inflamatorios crónicos, como la IC. En el análisis ajustado, el deterioro de la capacidad de ejercicio submáxima mostraba una intensa correlación con el sTfR y el índice de ferritina ( $p < 0.05$ ), pero no con la hemoglobina, lo que indica que es el agotamiento de hierro y no la anemia lo que determina la capacidad de ejercicio submáxima. Al analizar la influencia en la capacidad de ejercicio de los elementos que forman parte de la definición tradicional del déficit de hierro (IST y ferritina) por separado, ninguno de estos factores mostró una asociación significativa, y esto confirma la importancia de utilizar de forma simultánea diferentes parámetros para evaluar el estado del hierro en la IC (153). Los parámetros más sofisticados nos permiten situar al paciente dentro del espectro completo de gravedad de la deficiencia de hierro.

### **Integración de conceptos: impacto del déficit de hierro en el paciente con insuficiencia cardíaca**

La visión de la IC ha evolucionado con los años hacia una enfermedad multisistémica, en la que, además del empeoramiento en la función cardíaca, se ve afectada la funcionalidad de otros órganos como por ejemplo la musculatura esquelética.

La probabilidad de que un paciente con IC de nuestro entorno tenga déficit de hierro es elevada. Los datos de prevalencia publicados en grandes series se confirman también en esta tesis, con una prevalencia calculada entre 58-63%. Estos datos nos obligan a conocer y evaluar las diferentes repercusiones de esta comorbilidad en la IC, que se resumen en:

- Negativo impacto pronóstico (99)
- Afectación de la calidad de vida (149,150)

- Alteración en la capacidad de esfuerzo y mayor presencia de síntomas (118,153)

Los pacientes con IC pueden presentar déficit de hierro como resultado de diferentes mecanismos entre los que se incluyen una dieta pobre en hierro o pérdidas ocultas crónicas a nivel gastrointestinal que pueden causar una depleción casi completa de los depósitos de hierro (déficit absoluto). Sin embargo, en la mayoría de pacientes la depleción de hierro tiene lugar a nivel sérico y es relativa o funcional. En estos casos existe una hipoferremia sistémica, con depósitos reducidos pero no absolutamente agotados.

Los mecanismos que llevan a una deficiencia funcional de hierro no se conocen completamente. Algunos estudios postulan que mecanismos inflamatorios relacionados con la IL-6 y la hepcidina (proteína secretada principalmente por el hígado), promoverían un cierto grado de secuestro del hierro en los macrófagos que comportaría una deprivación de hierro a nivel sistémico y celular (157,158).

Por otro lado, la activación neurohormonal que tiene lugar en la IC podría contribuir a la depleción de hierro. En este sentido, estudios recientes en cardiomiocitos adultos han demostrado que tanto la exposición a la noradrenalina (mediador de la activación del SNS) como a la aldosterona (mediador de la activación del SRAA) por separado, promueven cambios a nivel transcripcional en el receptor de la transferrina (transportador de hierro) (137). La conexión entre la hipótesis neurohormonal de la IC y la depleción sistémica, miocárdica y muscular esquelética de hierro es una vía de investigación que ayudará a entender la elevada prevalencia del déficit de hierro y a evaluar si esta deficiencia, más allá de una comorbilidad, juega algún rol en la progresión del daño miocárdico y muscular en estos pacientes y por lo tanto forma parte de la fisiopatología de este síndrome.

Dos terceras partes del hierro del cuerpo humano se encuentran formando parte de la hemoglobina y una disminución del hierro disponible para la síntesis de la hemoglobina conduce a la forma más típica de anemia, la anemia por déficit de hierro.

Por otro lado, una tercera parte de este metal no está asociado a la hemoglobina, y tiene un papel importante en muchas funciones fisiológicas como son:

- la cadena respiratoria mitocondrial (metabolismo energético celular). El hierro participa en los citocromos y en los *clusters* de Fe-S (elementos esenciales de la cadena respiratoria y obtención de ATP) (160)
- la síntesis y degradación de proteínas y lípidos
- diferentes funciones en el sistema nervioso e inmunológico
- componente de algunas enzimas antioxidantes (159).

- formando parte de la mioglobina (hemo proteína muscular que transporta y almacena el oxígeno necesario para la contracción)
- participación de importantes enzimas antioxidantes como catalasas y peroxidasas.

La porción que no se usa de hierro se almacena unida a la proteína ferritina en los depósitos intracelulares, principalmente en hígado, músculo y macrófagos (161).

De todas estas funciones, cabe destacar el papel que juega el hierro en la función mitocondrial, ya que es crucial en la comprensión e integración fisiopatológica de las aportaciones de este trabajo. Estudios previos sobre función mitocondrial demuestran que el déficit de hierro puede afectar el correcto funcionamiento de la cadena respiratoria, causando una de las mayores fuentes de estrés nitro-oxidativo a nivel celular (99,160). Por otra parte se sabe que en la IC existe una disfunción mitocondrial y un aumento de estrés oxidativo, pese a que la causa iniciadora de este proceso no está establecida (8,99). Diversos estudios de experimentación animal han analizado que la inducción de déficit de hierro a nivel sistémico tiene implicaciones importantes a nivel miocárdico (137,162). A nivel ultra estructural se ha descrito el desarrollo de hipertrofia de cardiomiocitos, daño miocitario y alteraciones en la estructura mitocondrial, entre otros (137,162). En este sentido, el papel primordial del hierro en la mitocondria podría ser de gran importancia en la progresión de la IC.

Por este motivo el hierro es considerado un elemento crítico en aquellas células de alta demanda energética como son los cardiomiocitos y las células de la musculatura esquelética. Estos aspectos tienen especial relevancia al considerar la asociación entre el déficit de hierro y la alteración en la capacidad de esfuerzo, así como la plausible relación entre el déficit de hierro a nivel miocárdico y el impacto pronóstico de esta comorbilidad.

En estos trabajos hemos observado que la relación entre calidad de vida y déficit de hierro es lineal y lo mismo ocurre al estudiar el déficit de hierro y la capacidad funcional submáxima. Adicionalmente sabemos que la intolerancia al ejercicio está directamente relacionada con la calidad de vida en los pacientes con IC. En base a esto, los datos de estos tres proyectos de investigación sientan las bases de una nueva hipótesis en la cual el déficit de hierro es el factor clave que afectaría el estado de salud percibido en la evaluación de la calidad de vida, debido a su papel en el metabolismo energético muscular a nivel del músculo esquelético y del miocardio. La imposibilidad de realizar las actividades vitales diarias por la alteración en la capacidad de esfuerzo submáxima y la presencia de síntomas, condicionaría peor calidad de vida.

Las dos primeras publicaciones ponen de manifiesto el papel del hierro en la calidad de vida, esta asociación está bien establecida con las puntuaciones globales así como con la dimensión física, con independencia del estado anémico. La tercera publicación justifica esta asociación en cuanto que confirma que el déficit de hierro predice por si solo la capacidad de ejercicio submáxima, lo cual reflejaría la incapacidad de llevar a cabo las actividades de la vida diaria, uno de los principales factores determinantes de la calidad de vida. Sería interesante disponer de estudios que confirmen que la influencia del déficit de hierro en la capacidad de ejercicio submáxima es el elemento clave que relaciona el déficit de hierro con el deterioro de la calidad de vida (17).

La evaluación del estado del hierro en pacientes con IC puede aportarnos información muy relevante en la evaluación clínica rutinaria de cara a definir qué factores se asocian a peor calidad de vida, peor clase funcional o persistencia de síntomas, ya que esta información a su vez puede ayudarnos a definir el plan terapéutico.

## **Limitaciones metodológicas**

Los trabajos presentados tienen limitaciones metodológicas que requieren ser comentadas. La principal limitación, aplicable en los tres trabajos que componen esta tesis es inherente al diseño transversal del estudio. Los estudios transversales están dirigidos a describir las diferentes variables con sus patrones de distribución y examinan asociaciones entre diferentes variables en un momento del tiempo, por lo que permiten sugerir hipótesis, pero no establecer relaciones causales. Este análisis representa un único punto de tiempo en la vida de estos pacientes, y como tal no capta los efectos dinámicos de la enfermedad. Así que el rol del déficit de hierro en la limitación de la capacidad de esfuerzo submáxima y en la calidad de vida, constituye sólo una hipótesis de trabajo etiológica, sin poder establecer una relación causal. Sin embargo, los diferentes estudios de intervención con hierro intravenoso que han objetivado mejoría en estos objetivos centrados en el paciente, van a favor de esta hipótesis. Sería interesante realizar estudios que permitan analizar los cambios en los parámetros de hierro en el tiempo, así como el impacto de estos cambios en las medidas de calidad de vida y capacidad funcional.

El proyecto 1 está basado en un análisis post-hoc de una cohorte unicéntrica, lo que pone en duda si los hallazgos del estudio son aplicables a otros países o culturas. Esta limitación, junto con la falta de poder estadístico para detectar las diferencias entre grupos, justifica el planteamiento del segundo trabajo, de carácter multicéntrico y con mayor número de pacientes para confirmar los resultados. En cuanto al potencial riesgo de sesgo de selección de este primer estudio, también es importante destacar que si bien el análisis de los 253 pacientes excluidos mostró que difieren de la población final estudiada en edad, FEVI y NYHA, el estudio muestra que los hallazgos son consistentes e independientes de estas tres variables.

Como hemos mencionado en anterioridad, los cuestionarios específicos, como el MLHFQ, son superiores a los cuestionarios genéricos para describir el estado de salud auto percibido en los pacientes con IC. No obstante, los cuestionarios genéricos permiten comparaciones entre las condiciones crónicas y proporcionan información adicional sobre aspectos importantes que pueden faltar utilizando herramientas específicas. Por lo tanto, sería deseable incluir estos instrumentos genéricos en futuras investigaciones.

Es importante destacar que en el segundo trabajo, que confirma que el déficit de hierro es un determinante de la calidad de vida en tres países diferentes, los resultados pueden no ser necesariamente extrapolables al resto de pacientes de otras áreas geográficas o

a pacientes con otros grados de gravedad de enfermedad. Sin embargo, el amplio espectro de pacientes incluidos en el estudio en términos de antecedentes culturales, edad, etiología, función sistólica y capacidad funcional sugiere que los datos observados proporcionan información relevante sobre los conocimientos actuales de los factores que influyen en la calidad de vida en IC crónica y ayudan a interpretar los resultados de los estudios de intervención con hierro intravenoso en pacientes con IC crónica.

En relación a la metodología usada para valorar la capacidad de esfuerzo submáxima, es conocido que la distancia recorrida en el T6M puede variar de acuerdo con la motivación del paciente u otros factores individuales y este factor constituye una limitación a considerar. Los pacientes que no pudieron realizar el T6M por incapacidad y que por este motivo no fueron incluidos en el estudio, precisan estudios específicos para explorar la relación entre el déficit de hierro y el deterioro funcional severo.

A pesar de las limitaciones mencionadas todos los trabajos se caracterizan por la inclusión de pacientes de “vida real”, no siempre representados en ensayos clínicos. Por lo tanto, nuestras observaciones pueden reflejar más estrechamente la práctica clínica diaria que un ensayo controlado con rigurosos criterios de inclusión y exclusión.



# Conclusiones

La epidemiología de la IC está cambiando hacia una población de mayor edad y con un elevado porcentaje de comorbilidades. En este contexto, hemos observado que:

- Existe una nueva realidad epidemiológica en la IC que nos obliga a disponer de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a cubrir objetivos de eficacia centrados en el paciente.
- El déficit de hierro constituye una comorbilidad por sí misma en la IC, ya que tiene una elevada prevalencia y presenta un papel consolidado a nivel fisiopatológico, pronóstico y terapéutico de forma independiente a los niveles de hemoglobina.
- Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, han demostrado que la corrección del déficit de hierro con hierro intravenoso mejora calidad de vida, síntomas, capacidad funcional y reducción de rehospitalización en pacientes con IC y FEVI deprimida.

Las conclusiones de los resultados de los tres trabajos centrales de la tesis son las siguientes:

## **Proyecto 1:**

- El déficit de hierro juega un papel determinante en la calidad de vida de los pacientes con IC y este empeoramiento es sobre todo debido a la alteración en la dimensión física. Estos hallazgos son independientes de la hemoglobina o la presencia de anemia, es decir, no son debidos al papel del hierro en la eritropoyesis.

## **Proyecto 2:**

- El impacto del déficit de hierro en calidad de vida, de forma independiente a la anemia, se confirma en pacientes de varios países con diferentes características culturales y ámbitos geográficos y en un amplio espectro de severidad o función ventricular.

## **Proyecto 3:**

- Los pacientes con IC y alteración en el estado del hierro tienen una capacidad de ejercicio submáxima alterada independientemente de la hemoglobina y el síntoma más frecuente referido a un nivel de ejercicio submáximo es la fatiga.

**Conclusiones globales:**

- El vínculo entre la alteración de calidad de vida y el déficit de hierro en IC se establecería con la alteración de la eficiencia energética a nivel muscular, que produciría una alteración de la capacidad de esfuerzo submáxima y una limitación para las actividades básicas de la vida diaria.
- El déficit de hierro constituye un factor determinante clave y modificable de la limitación funcional, la presencia de síntomas y la calidad de vida alterada en pacientes con IC.
- La incorporación en la práctica diaria de objetivos centrados en la persona junto con la determinación del déficit de hierro en pacientes con IC, completan información sobre el estado clínico desde la perspectiva del paciente y puede ayudar a definir el plan terapéutico.
- La incorporación de nuevos biomarcadores a la estrategia diagnóstica del déficit de hierro, aporta alternativas para suplir las limitaciones de los biomarcadores clásicos en pacientes con IC. Esta perspectiva multimarcador nos permite explorar aspectos novedosos en los mecanismos implicados en el metabolismo del hierro.
- La evidencia científica aportada en esta tesis contribuye a la consolidación en las guías de práctica clínica del déficit de hierro como una comorbilidad relevante en IC y un importante objetivo terapéutico centrado en el paciente.

## **Aplicabilidad de los resultados**

En los últimos años, la deficiencia de hierro se ha convertido en una nueva y reconocida comorbilidad en IC, sin embargo, el diagnóstico y manejo esta entidad sigue siendo desconocido para una gran parte de los profesionales sanitarios. Las publicaciones de esta tesis han contribuido en parte a la ampliación y difusión del conocimiento en este campo.

En el panorama actual de la IC, con un escenario centrado en el paciente y que busca mejorar resultados con impacto en la percepción de la enfermedad como la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo submáxima, estas publicaciones han contribuido a mejorar la práctica clínica y los conocimientos científicos en los siguientes aspectos:

- El rol que juega la calidad de vida en IC es cada vez más relevante, y el poder identificar uno de los mecanismos subyacentes, hace de esta tesis, un documento de gran interés. Sin embargo, el aspecto más importante y novedoso de esta tesis es el establecimiento por primera vez en la literatura de una relación entre el déficit de hierro y la calidad de vida de los pacientes con IC. En concreto, el impacto que ha tenido la segunda publicación se hace patente en la última versión publicada de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y manejo de la IC 2016 (40), con la referencia del segundo artículo, que se incorpora como parte de la evidencia científica más relevante, contribuyendo así a la modificación de las recomendaciones internacionales en este campo. Por lo tanto, con este proyecto hemos contribuido a ampliar el conocimiento disponible en esta área de la Cardiología transfiriendo este conocimiento finalmente a profesionales de todo el mundo responsables del manejo de pacientes con IC (40,163).
- A raíz de las publicaciones de esta tesis se establece por primera vez una hipótesis fisiopatológica que se inicia con el déficit de hierro como mecanismo subyacente y finaliza con la alteración de la calidad de vida en IC y que además aporta la justificación de los hallazgos obtenidos en los ensayos clínicos de intervención: el déficit de hierro conduciría a una disfunción en el metabolismo energético muscular, con afectación a nivel del miocardio y del músculo esquelético, que a su vez condicionarían intolerancia al esfuerzo y aparición de síntomas como disnea y fatiga. En consecuencia aparece una disminución en la calidad de vida de los pacientes, sobre todo a expensas de la limitación física para realizar las actividades básicas de la vida diaria.

- Los contenidos de esta tesis, enfocada hacia objetivos de eficacia centrados en el paciente, son relevantes a nivel clínico. Es de especial interés establecer una reflexión habitual en nuestra práctica clínica diaria e incorporar la medida de estos objetivos de eficacia en las trayectorias de los diferentes procesos.
- Hemos descrito por primera vez en la literatura el papel que juega una comorbilidad tratable en la alteración de la calidad de vida, con una justificación desde el punto de vista fisiopatológico, complementando de esta manera los conocimientos adquiridos de los ensayos clínicos con hierro intravenoso.
- La importancia de la incorporación de los objetivos de eficacia en el manejo del paciente con IC también es un aspecto clave para la comunidad científica. El contenido de esta tesis y en concreto el enfoque del tercer artículo enfatiza la necesidad e importancia de evaluar e incorporar la evaluación del estado funcional en investigación clínica y en nuestra práctica clínica diaria. Así queda reflejado en el artículo editorial que acompañó la publicación de nuestro tercer trabajo (164). Además, la complejidad en la evaluación de la capacidad de esfuerzo en la IC es un tema polémico (165), en el que a pesar de la recomendación de interpretar el resultado de las diferentes pruebas de forma complementaria, todavía no disponemos de todas las respuestas en este campo (166) y son necesarios más estudios con el desarrollo de nuevas herramientas de evaluación. Esta polémica se reflejó en una carta al editor de otro grupo de investigación en relación a nuestro tercer trabajo y que contribuyó a enriquecer el debate sobre estos aspectos tan novedoso como elusivos (165,166).

# Perspectivas futuras

Es necesario profundizar en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la IC que permitan descubrir nuevas dianas terapéuticas, cubriendo así las deficiencias de las actuales terapias y promoviendo una más temprana intervención que mejore la recuperación del paciente. Las aportaciones de esta tesis han abierto el camino a nuevos campos de investigación en el déficit de hierro y la IC, que se pueden resumir en tres nuevas líneas de investigación que nuestro grupo mantiene activas:

## **1.- IC y déficit de hierro: hipótesis neurohormonal y disfunción mitocondrial**

La hipótesis neurohormonal en la IC ha sido una de las bases fisiopatológicas a la hora de entender la aparición de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, su progresión y el desarrollo de sus manifestaciones clínicas (1). La activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona constituyen los principales componentes de la activación neurohormonal del desarrollo de la IC y la atenuación de estos sistemas con fármacos, constituye la base de las terapias actuales, pero sin alcanzar una completa recuperación. Sigue siendo necesario profundizar en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en la IC, y en esta línea desconocemos el papel que puede jugar la hipótesis neurohormonal en el déficit de hierro. Estudios recientes en cardiomiocitos adultos han demostrado que la exposición a noradrenalina y a la aldosterona promueven cambios a nivel transcripcional, lo que sugiere que la activación neurohormonal podría estar mediando el déficit de hierro (137).

Nuestro grupo ha demostrado que pacientes con IC crónica, el aumento de la actividad simpática (estimada con los niveles de noradrenalina), está asociada con el déficit de hierro (167).

Aunque estos estudios describen parcialmente la relación entre la IC y el déficit de hierro, no existe ningún mecanismo que explique de forma completa el motivo de la elevada prevalencia del déficit de hierro en los pacientes con IC sistólica, ni de por qué su déficit empeora la progresión de la enfermedad.

La hipótesis de que el déficit de hierro no es sólo una consecuencia en la IC, sino que juega un rol clave en su fisiopatología, también se sustenta a partir de los resultados de los ensayos clínicos (68,168). Ello permite aventurar que el déficit de hierro tiene un papel muy concreto y relevante al afectar directamente la integridad de otros sistemas funcionales, más allá de la hemoglobina (149,159). En este sentido, el papel primordial del hierro en la mitocondria podría ser de gran importancia en la progresión de la IC. Sabemos que el hierro es un metal esencial que participa en la función mitocondrial. Estudios previos demuestran que el déficit de hierro puede afectar el correcto funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial, causando estrés oxidativo a nivel celular (160,163).

Paralelamente, y enlazando con la importancia de la hipótesis neurohormonal, hay datos que sugieren que el incremento en el estrés oxidativo a nivel celular se iniciaría tras la exposición de forma separada a noradrenalina y angiotensina II (169) y además existen evidencias de prevención de disfunción mitocondrial al antagonizar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con IC (170,171).

Para dar respuesta a esta nueva hipótesis que propone que la activación neurohormonal promueve un déficit de hierro intracelular que conduciría a una disfunción mitocondrial en los cardiomiocitos, lo que podría explicar la peor evolución de estos pacientes, se ha puesto en marcha el estudio IRON-PATH desde nuestro grupo de investigación. Es un proyecto que ya se encuentra funcionando en la actualidad, financiado de forma competitiva y no competitiva y que tiene los siguientes objetivos:

- Determinar los efectos de la activación neurohormonal en el metabolismo intracelular del hierro y su impacto a nivel de la función mitocondrial y metabolismo energético de las células cardíacas in vitro.
- Identificar nuevas vías fisiopatológicas implicadas en la alteración del metabolismo del hierro en pacientes con IC a través del transcriptoma (análisis de genes diferencialmente expresados y vías moduladas en pacientes con IC y déficit de hierro).

Este proyecto es multidisciplinar, incluye la colaboración de cardiólogos, biólogos y bioinformáticos y tiene en su diseño aspectos de investigación experimental, elementos de investigación genómica, componentes de análisis de “big data” y elementos clínicos, todos ellos destinados a resultados claramente traslacionales.

## **2.- Caracterización de los diferentes estados del déficit de hierro**

La aportación de esta tesis desde el punto de vista de la estrategia multimarcador en el diagnóstico, nos ha permitido explorar nuevos aspectos de los biomarcadores y también ha definido un nuevo camino en la caracterización de los diferentes estados del déficit de hierro. La definición más ampliamente usada es la definición establecida a raíz del estudio FAIR-HF, sin embargo existe poca información sobre la evolución de los pacientes con IC y afectación de parámetros que indiquen alteración en los depósitos (ferritina < 100 µg/L) o alteración en el transporte (IST <20%). Nuestro grupo ha realizado trabajos preliminares en la evaluación del impacto clínico de los diferentes estados del hierro en una cohorte internacional de 1800 pacientes, donde se observa que la alteración en el transporte del hierro o en combinación con alteración de los depósitos, se asocia con peor perfil clínico y mayor riesgo de mortalidad, mientras que los pacientes con alteración de los depósitos con transporte de hierro normal no difieren de los pacientes con estado normal del hierro (173). Es necesario profundizar en estos aspectos del déficit de hierro para esclarecer si la alteración del depósito de hierro es una forma más leve del déficit de hierro o si realmente no representa alteración en las reservas del hierro. Es importante destacar que esta línea de trabajo constituye un proyecto de Tesis Doctoral actualmente en marcha por uno de los miembros de nuestro equipo.

## **3.- Estudio del déficit de hierro en los pacientes con IC aguda: papel del estrés oxidativo y la inflamación.**

El déficit de hierro en la IC crónica es prevalente, constituye un marcador de mal pronóstico y condiciona peor calidad de vida y capacidad funcional. Sin embargo desconocemos la prevalencia del déficit de hierro y los mecanismos implicados en la IC aguda. Con esta perspectiva se estableció la hipótesis que la presencia del déficit de hierro en la IC aguda puede asociarse a la respuesta inflamatoria y/o al estrés oxidativo. Este trabajo, financiado con un proyecto FIS del ISCIII, se plantea como objetivos: estudiar la prevalencia del déficit de hierro en la fase aguda, establecer asociación entre déficit de hierro y biomarcadores de inflamación (IL-6, PCR ultrasensible), hepcidina y marcadores de estrés oxidativo (lipoproteína de baja densidad oxidada, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa) además de establecer la relación entre el déficit de hierro y la capacidad funcional y evolución clínica a los 12 meses. El estudio ha finalizado la fase de reclutamiento, y está en fase de análisis de de datos.

# Bibliografía

1. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N England J Med*. 2003;348(20):2007–18.
2. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(8):649–56.
3. Farré N, Vela E, Cléries M, Bustins M, Caínzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1132–40.
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46.
5. Roger VL, Go a. S, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–220.
6. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–72.
7. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR G-CP. Epidemiology of heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163–70.
8. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1041–9.
9. Comin-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Cléries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56,742 patients. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):283–93.
10. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
11. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Hear Fail*. 2014;1(2):110–45.  
Disponible *online* en: <http://www.oxfordhealthpolicyforum.org/files/reports/ahf-report.pdf>
12. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol*. 2008;8:2–9.
13. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en 2010. [Internet].  
Disponible *online* en: <http://www.ine.es>
14. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: Predict or prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501–6.
15. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational research programme: The heart failure Pilot survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076–84.
16. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid.  
Disponible *online* en: <http://publicacionesoficiales.boe.es>



17. Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Manzano L, et al. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(3):256–71.
18. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-Oriented Patient Care — An Alternative Health Outcomes Paradigm. *N Engl J Med*. 2012;366(9):777–9.
19. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Hear Fail*. 2005;7(7):1133–44.
20. Comín-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Clèries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardíaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67 (4):283-93.
21. Farre N, Vela E, Cleries M, Bustins M, Caínzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Heart failure epidemiology: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS One*. 2017;12(2).
22. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. A Community Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695–702.
23. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003;146(2):250–7.
24. Badano LP, Di Lenarda A, Bellotti P, Albanese MC, Sinagra G, Fioretti PM. Patients with chronic heart failure encountered in daily clinical practice are different from the “typical” patient enrolled in therapeutic trials. *Ital Heart J*. 2003;4(2):84–91.
25. Dahlström U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(3):309–16.
26. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685–91.
27. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–7.
28. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
29. McAlister F, Stewart S, Ferrua S, McMurray J. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission - A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):810–9.
30. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng Z-J, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):774–84.
31. Castro-Beiras A, Anguita-Sánchez M, Comín J, Vázquez-Rodríguez JM, de Frutos T MJ. Organization of Heart Failure Care in Spain: Characteristics of Heart Failure Units. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(7):633–5.

32. Wagner EH, Austin BT, Von KM. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q.* 1996;74:511–44.
33. Grumbach K, Bodenheimer T. A primary care home for Americans: putting the house in order. *JAMA.* 2002;288(7):889–93.
34. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA.* 2002;288(14):1775–9.
35. Barr VJ, Robinson S, Marin-Link B, Underhill L, Dotts A, Ravensdale D, et al. The Expanded Chronic Care Model: An Integration of Concepts and Strategies from Population Health Promotion and the Chronic Care Model. *Healthc Q.* 2003;7(1):73–82.
36. Comín-Colet J, Enjuanes C, Lupón J, Cainzos-Achirica M, Badosa N, Verdú JM. Transitions of Care Between Acute and Chronic Heart Failure: Critical Steps in the Design of a Multidisciplinary Care Model for the Prevention of Rehospitalization. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(10):951–61.
37. Committee on Quality of Health Care in America I of M. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. In: *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* 2001. p. 61–88.
38. Ekman I, Wolf A, Olsson L-E, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, et al. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. *Eur Heart J.* 2012; 33(9):1112-9.
39. Comín-Colet J. Nous reptes en la insuficiència cardíaca crònica: comorbiditats emergents i objectius centrats en el pacient. 2012. Tesi doctoral. Departament de medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.
40. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Hear J.* 2016;37(27):2129–200.
41. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L SL. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Hear Lung Transpl.* 2001;20(9):1016–24.
42. Loisançe DY. Quality of life in advanced chronic heart failure: a relevant or a misleading parameter? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(2):272–4.
43. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66.547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation.* 2000;102(10):1126–31.
44. Hoekstra T, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(1):94–102.
45. Juenger J. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart.* 2002;87(3):235–41.
46. Zuluaga MC, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M, et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1372–8.

47. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: A subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J*. 2013;34(1):30–8.
48. Comin-Colet J, Garin O, Lupon J, Manito N, Crespo-Leiro MG, Gomez-Bueno M, et al. Validation of the Spanish version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(1):51–8.
49. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, Calvert M, Jaime Caro J, Cowie MR, Ford I, Paty JA, Riley JP, Swedberg K, Tavazzi L, Wiklund I, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J*. 2014;35(30):2001–9.
50. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care*. 1989;27(3 Suppl):S217–32.
51. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont À, Alonso J, et al. Validación de la versión española del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):251–9.
52. Sullivan MD, Levy WC, Russo JE, Crane B, Spertus JA. Summary Health Status Measures in Advanced Heart Failure: Relationship to Clinical Variables and Outcome. *J Card Fail*. 2007;13(7):560–8.
53. Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Making*. 2001;21:7–16.
54. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 1998;111(11):410–6.
55. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) 1.1 Conceptual-framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
56. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, García AN, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1274–9.
57. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135–50.
58. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Fail*. 1987;3:198–209.
59. Wiklund I, Lindvall K, Swedberg K, et al. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scand J Psychol*. 1987;28(3):220–5.
60. Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med*. 1989;4(2):101–7.
61. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire: A new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245–55.

62. O'Leary CJ JP. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart*. 2000;83(6):634–40.
63. Briancon S, Alla F, Mejat E, Guillemin F, Villemot JP, Mertes PM, et al. [Measurement of functional inability and quality of life in cardiac failure. Transcultural adaptation and validation of the Goldman, Minnesota and Duke questionnaires]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997;90(12):1577–85.
64. Naveiro-Rilo JC, Diez-Juárez DM, Blanco AR, Rebollo-Gutiérrez F, Rodríguez-Martínez A, Rodríguez-García MA. Validación del Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1419–27.
65. Teerlink JR. Dyspnea as an end point in clinical trials of therapies for acute decompensated heart failure. *Am Hear J*. 2003;145(2 suppl):S26-33.
66. Pang PS, Cleland JGF, Teerlink JR, Collins SP, Lindsell CJ, Sopko G, et al. A proposal to standardize dyspnoea measurement in clinical trials of acute heart failure syndromes: The need for a uniform approach. Vol. 29, *Eur Heart J*. 2008. p. 816–24.
67. Allen LA, Hernandez AF, O'Connor CM, Felker GM. End points for clinical trials in acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2248–58.
68. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361 (25):2436-48.
69. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B STRHFSG. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Hear Fail*. 2013;1(2):103–11.
70. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. 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(11):657–68.
71. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883–91.
72. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of Functional and Health Status Measures in Heart Failure. *J Card Fail*. 2006;12(6):439–45.
73. Janicki JS, Weber KT, McElroy PA. Use of the cardiopulmonary exercise test to evaluate the patient with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1988;9(SUPPL. H):55–8.
74. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778–86.
75. Criteria committee of the new york heart association (Kossman CE Chairman). *Diseases of the heart and blood vessels: Nomenclature and criteria for diagnosis*. 6th ed. Little brown, editor. Boston; 1964. 110-4 p.
76. Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA*. 1999;282(8):790–5.
77. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: A systematic review. Vol. 26, *European Heart Journal*. 2005. p. 778–93.

78. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981;64(6):1227–34.
79. Bennett JA, Riegel B, Bittner V NJ. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung*. 2002;31(4):262–70.
80. Climent V, García de B, García M, Monmeneu J V, Reyes F, Jordán AJ. Evaluación de tres cuestionarios de actividad en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(1):100–3.
81. Feinstein AR, Fisher MB, Pigeon JG. Changes in dyspnea-fatigue ratings as indicators of quality of life in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989;64(1):50–5.
82. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64(10):651–4.
83. Rankin SL, Briffa TG, Morton AR, Hung J. A specific activity questionnaire to measure the functional capacity of cardiac patients. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1220–3.
84. Myers J, Bader D, Madhavan R, Froelicher V. Validation of a specific activity questionnaire to estimate exercise tolerance in patients referred for exercise testing. *Am Heart J*. 2001;142(6):1041–6.
85. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1): 111–7.
86. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *CMAJ*. 1985;132(8):919–23.
87. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993;270(14):1702–7.
88. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF Jr, Swedberg K, Califf RM OC. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88(9):987–93.
89. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi R, Riccardi PG, Capomolla S, Forni G, Cobelli F TL. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Hear J*. 2001;22(6):488–96.
90. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873–80.
91. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845–53.
92. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296–301.

93. Rich S. The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1202–3.
94. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS YK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol.* 2015;38(10):621–8.
95. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349–55.
96. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Schwartz D, Sheps D, et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - The cardio-renal anemia syndrome. Vol. 22, *Blood Purification.* 2004. p. 277–84.
97. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: The challenges facing physicians and health services. *Europ Heart J.* 2013;34(36):2795-803.
98. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1226–33.
99. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4).
100. Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, Pereira JR ML. Consensus Document of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Internal Medicine on the diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure. *Rev Clin Esp.* 2017;217(1):35–45.
101. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am H Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 1):442.
102. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(suppl 1):S4-8.
103. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wünsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(2):292–9.
104. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Olekowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35(36):2468–76.
105. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood.* 1998;92(8):2934–9.
106. Weiss G. Monitoring iron therapy in chronic heart failure. *Eur J Hear Fail.* 2013;15(7):711–2.
107. Van Craenenbroeck EM, Conraads VM, Greenlaw N, Gaudesius G, Mori C, Ponikowski P, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on red cell distribution width: A subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):756–62.

108. 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 Fail.* 2011;4(5):599–606.
109. 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(15):1872–80.
110. Wong CCY, Ng ACC, Kritharides L, Sindone AP. Iron Deficiency in Heart Failure: Looking Beyond Anaemia. *Heart Lung Circ.* 2016. 25(3): 209–16.
111. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2485–9.
112. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouriis 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(12):1241–51.
113. Kasner M, Aleksandrov AS, Westermann D, Lassner D, Gross M, Von Haehling S, et al. Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4652–7.
114. 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(15):1872–80.
115. Nuñez J, Comin-Colet J, Minana G, Al E. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;(1d):2–6.
116. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):676S–688S; discussion 688S–690S.
117. Willis WT, Gohil K, Brooks GA, Dallman PR. Iron deficiency: improved exercise performance within 15 hours of iron treatment in rats. *J Nutr.* 1990;120(8):909–16.
118. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(11):899–906.
119. Nuñez J, Domínguez E, Ramón JM, Nuñez E, Sanchis J, Santas E, Heredia R, Gonzalez J, Miñana G, López L, Chorro FJ PP. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2016;207:365–7.
120. Aung N, Ling HZ, Cheng AS, Aggarwal S, Flint J, Mendonca M, et al. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1997–2002.
121. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR KS. 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 Hear Fail.* 2011;4(5):599–606.
122. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O’Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1225–7.

123. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di GF. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *JAmCollCardiol.* 2007;50(17):1657–65.
124. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):103–12.
125. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol.* 2008;21(2):236–42.
126. 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):13–8.
127. Beck-Da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, De Albuquerque D, et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3439–42.
128. Toblli JE, Di Genaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron. *Heart Lung Circ.* 2015;24(7): 686-95.
129. Lewis GD et al. Oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure (IRONOUT). *Am Heart Assoc* 2016. Scientific Sessions. 2016. New Orleans.
130. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Metra M et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with iron deficiency and chronic heart failure (EFFECT-HF): A randomized controlled study. *Am Heart Assoc.* 2016. Scientific Sessions. 2016. New Orleans.
131. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(3):169–75.
132. Alcantara O, Boldt DH. Iron deprivation blocks multilineage haematopoietic differentiation by inhibiting induction of p21(WAF1/CIP1). *Br J Haematol.* 2007;137(3):252–61.
133. Brownlie IV T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):437–43.
134. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: Experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(7):762-73.
135. Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, Sarma S, Liu PP, Cleland JGF, et al. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: Potential for new therapies. *Europ J Heart Fail.* 2012; 14 (2):120–9.
136. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296:H585–93.
137. Maeder MT, Khammy O, Dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure: Implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(5):474–80.



138. Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular Changes in Myocardium in the Course of Anemia or Iron Deficiency. *Heart Fail Clin.* 2010;6 (3):295–304.
139. Kasztura M, Dzięgała M, Kobak K, Bania J, Mazur G, Banasiak W, et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiol Pol.* 2016; 75(3):267-275.
140. Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J.* 2016;12(1):659–69.
141. Bojarczuk J, Josiak K, Kasztura M, Kustrzycka-Kratochwil D, Nowak K, Jagielski D, Banasiak W, Jankowska EA PP. Iron deficiency in heart failure: Impact on response to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2016;222:133–4.
142. Martens P, Verbrugge F, Nijst P, Dupont M, Tang WH MW. Impact of Iron Deficiency on Response to and Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol.* 2017;119(1):65–70.
143. Cartier LJ, Ohira Y, Chen M, Cuddihee RW, Holloszy JO. Perturbation of mitochondrial composition in muscle by iron deficiency. Implications regarding regulation of mitochondrial assembly. *J Biol Chem.* 1986;261(29):13827–32.
144. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1780–6.
145. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation.* 2004;110(2):149–54.
146. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: A randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1775–80.
147. Comín-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A BJ. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail.* 2009;15(9):727–35.
148. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210–9.
149. Comín-Colet J, Enjuanes C, González G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, 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):1164–72.
150. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):268–75.
151. Bernert S, Fernández A, Haro JM, König H-H, Alonso J, Vilagut G, et al. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three European countries. *Value Heal.* 2009;12(5):750–8.

152. Prause W, Saletu B, Tribl GG, Rieder A, Rosenberger A, Bolitschek J, Holzinger B, Kapfhammer G, Katschnig H, Kunze M, Popovic R, Graetzhofer R ZJ. Effects of socio-demographic variables on health-related quality of life determined by the quality of life index--German version. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(5):359–65.
153. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, et al. Iron Status in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms, Functional Class and Submaximal Exercise Capacity. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(3):247–55.
154. Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Hear J*. 1994;72:36–9.
155. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Jun 15 [cited 2014 Nov 21];174(2):268–75.
156. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, Torrens A, Cladellas M, Merono O, 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):1164–72.
157. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(11):827–34.
158. Collins JF, Wessling-Resnick M, Knutson MD. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr*. 2008;138(11):2284–8.
159. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):659–69.
160. Lill R, Hoffmann B, Molik S, Pierik AJ, Rietzschel N, Stehling O, et al. The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis and iron metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823 (9):1491–508.
161. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011;434(3):365–81.
162. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *Inflammation*. 2005;1:1011–23.
163. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575-582.
164. Nicole Ebner S von H. Iron and Exercise in Heart Failure: How to Assess Relevant Changes? *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:237–8.
165. Ganga Harsha V JJ. Limitaciones de la prueba de marcha de 6 minutos como instrumento de medida en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:237–8.
166. Enjuanes C, Moliner-Borja P, Merño O C-CJ. Limitaciones de la prueba de marcha de 6 minutos como instrumento de medida en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Respuesta. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:630.
167. Moliner Borja P, Enjuanes C, Farré López N, Ruiz Bustillo S, Olivero-Soldevila R, Rodríguez Costoya I, Martí Almor J C-CJ. El incremento de la actividad simpática podría explicar la disregulación de la homeostasis del hierro observada en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(supl 1):306.

168. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2014;36(11):657-68.
169. Neri M, Cerretani D, Fiaschi AI, Laghi PF, Lazzerini PE, Maffione AB, et al. Correlation between cardiac oxidative stress and myocardial pathology due to acute and chronic norepinephrine administration in rats. *J Cell Mol Med*. 2007;11(1):156-70.
170. Goyal BR, Mehta AA. Beneficial role of spironolactone, telmisartan and their combination on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy. *Acta Cardiol*. 2012;67(2):203-11.
171. Yamazaki T, Tanimoto M, Gohda T, Ohara I, Hagiwara S, Murakoshi M, et al. Combination effects of enalapril and losartan on lipid peroxidation in the kidneys of KK-Ay/Ta mice. *Nephron Exp Nephrol*. 2009;113(2):e66-76.
172. Moliner Borja P, Jankowska EA, Enjuanes C, Farré López N, Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Van Der Meer P C-CJ. Implicaciones clínicas y pronósticas de la alteración aislada de los depósitos de hierro en 1.821 pacientes con insuficiencia cardíaca. ¿debemos revisar la definición de déficit de hierro? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(Supl 1):941.