

Artículo original

# El déficit de hierro es un determinante de la capacidad funcional y de la calidad de vida a los 30 días tras un síndrome coronario agudo



Oona Meroño<sup>a,\*</sup>, Mercè Cladellas<sup>a</sup>, Núria Ribas-Barquet<sup>a</sup>, Paula Poveda<sup>b</sup>, Lluís Recasens<sup>a</sup>, Víctor Bazán<sup>b</sup>, Cosme García-García<sup>b</sup>, Consol Ivern<sup>a</sup>, Cristina Enjuanes<sup>a</sup>, Salvador Orient<sup>c</sup>, Joan Vila<sup>d</sup> y Josep Comín-Colet<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>c</sup>Laboratorio de Referencia de Catalunya, El Prat de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup>Grupo de Investigación en Genética y Epidemiología Cardiovascular, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas)-Hospital del Mar, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2016

Aceptado el 27 de septiembre de 2016

On-line el 6 de marzo de 2017

## Palabras clave:

Déficit de hierro  
Síndrome coronario agudo  
Inflamación  
Capacidad funcional  
Capacidad de esfuerzo  
Calidad de vida

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El déficit de hierro (DH) es una condición frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Pero se desconoce su impacto en la capacidad funcional y la calidad de vida (CdV) tras un síndrome coronario agudo (SCA).

**Métodos:** Se evaluó prospectivamente el impacto del DH en la capacidad funcional y la CdV de 244 pacientes 30 días después de haber sufrido un SCA. La CdV se evaluó mediante el test EuroQol-5 dimensiones, la escala visual analógica y el Heart-QoL. La capacidad funcional se midió mediante ergometría en cinta sin fin o con la prueba de los 6 min de marcha. Se evaluó el impacto del DH en la morbimortalidad cardiovascular.

**Resultados:** Se documentó DH en el 46% de los pacientes. Estos pacientes realizaban ejercicio menos tiempo ( $366 \pm 162$  frente a  $462 \pm 155$  s;  $p < 0,001$ ), presentaban peores tasas metabólicas de consumo ( $7,9 \pm 2,9$  frente a  $9,3 \pm 2,6$  equivalentes metabólicos;  $p = 0,003$ ) y peor CdV, con puntuaciones más bajas en el EuroQol-5 dimensiones ( $0,76 \pm 0,25$  frente a  $0,84 \pm 0,16$ ), la escala visual analógica ( $66 \pm 16$  frente a  $72 \pm 17$ ) y el Heart-QoL ( $1,9 \pm 0,6$  frente a  $2,2 \pm 0,6$ ) (todas,  $p < 0,05$ ). El DH fue un predictor independiente de peor capacidad funcional (OR = 2,9; IC95%, 1,1-7,6;  $p = 0,023$ ) y peor CdV (OR = 1,9; IC95%, 1,1-3,3;  $p < 0,001$ ). No se observó efecto en la morbimortalidad cardiovascular.

**Conclusiones:** El DH implica peor capacidad funcional y peor calidad de vida a medio plazo tras un SCA.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome

## ABSTRACT

**Background and objectives:** Iron deficiency (ID) is a prevalent condition in patients with ischemic heart disease and heart failure. Little is known about the impact of ID on exercise capacity and quality of life (QoL) in the recovery phase after an acute coronary syndrome (ACS).

**Methods:** Iron status and its impact on exercise capacity and QoL were prospectively evaluated in 244 patients 30 days after the ACS. QoL was assessed by the standard EuroQoL-5 dimensions, EuroQoL visual analogue scale, and Heart-QoL questionnaires. Exercise capacity was analyzed by treadmill/6-minute walk tests. The effect of ID on cardiovascular mortality and readmission rate was also investigated.

**Results:** A total of 46% of the patients had ID. These patients had lower exercise times ( $366 \pm 162$  vs  $462 \pm 155$  seconds;  $P < .001$ ), metabolic consumption rates ( $7.9 \pm 2.9$  vs  $9.3 \pm 2.6$  METS;  $P = .003$ ), and EuroQoL-5 dimensions ( $0.76 \pm 0.25$  vs  $0.84 \pm 0.16$ ), visual analogue scale ( $66 \pm 16$  vs  $72 \pm 17$ ), and Heart-QoL ( $1.9 \pm 0.6$  vs  $2.2 \pm 0.6$ ) scores ( $P < .05$ ). ID independently predicted lower exercise times (OR, 2.9; 95%CI, 1.1-7.6;  $P = .023$ ) and worse QoL (OR, 1.9; 95%CI, 1.1-3.3;  $P < .001$ ) but had no effect on cardiovascular morbidity or mortality.

**Conclusions:** ID, a prevalent condition in ACS patients, results in a poorer mid-term functional recovery, as measured by exercise capacity and QoL.

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org/en](http://www.revvespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Keywords:

Iron deficiency  
Acute coronary syndrome  
Inflammation  
Functional capacity  
Exercise capacity  
Quality of life

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Paseo Marítimo 25, 08003 Barcelona, España.  
Correo electrónico: [98605@parcdesalutmar.cat](mailto:98605@parcdesalutmar.cat) (O. Meroño).

## Abreviaturas

CdV: calidad de vida  
 DH: déficit de hierro  
 Hb: hemoglobina  
 IL-6: interleucina 6  
 PCR: proteína C reactiva  
 SCA: síndrome coronario agudo

## INTRODUCCIÓN

El hierro es un micronutriente esencial para el transporte y el almacenamiento del oxígeno, el metabolismo de los músculos cardíaco y esquelético y la síntesis y la degradación de las proteínas<sup>1</sup>. En los últimos años se ha observado que el déficit de hierro (DH) es una comorbilidad frecuente en algunas enfermedades cardiovasculares, y en la insuficiencia cardíaca crónica su presencia se ha asociado a peor evolución clínica y deterioro de la capacidad de ejercicio<sup>2,3</sup>. Las repercusiones pronósticas del DH en los pacientes con insuficiencia cardíaca son independientes de su asociación con anemia; además, la reversión del DH con la administración de hierro por vía intravenosa mejora la capacidad funcional, con independencia del posible aumento de las concentraciones de hemoglobina (Hb)<sup>4</sup>.

Son pocos los estudios que han analizado la prevalencia y los determinantes clínicos del DH en pacientes con cardiopatía isquémica, y los datos disponibles se centran en su fase crónica<sup>5–8</sup>. En una de estas series, el DH se asoció a un aumento de la mortalidad en los pacientes con cardiopatía isquémica estable tratados con angioplastia coronaria; sin embargo, el DH no se analizó por separado, ya que en todos los casos se asoció a anemia<sup>7</sup>.

Hasta la fecha no se ha establecido la influencia del DH en la evolución clínica de los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA). Nuestra hipótesis era que el DH impide una recuperación funcional adecuada a medio plazo tras un SCA, evaluada mediante la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (CdV), con independencia de su posible asociación con anemia. Con fines exploratorios, se describe también el efecto del déficit de hierro en la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares a medio plazo.

## MÉTODOS

### Población en estudio y reclutamiento de los pacientes

Este estudio fue aprobado por el comité local de ética de investigación clínica y se llevó a cabo según los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Se consideró prospectivamente para su posible inclusión a los pacientes consecutivos ingresados en nuestro hospital por un SCA. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito en el momento de la inclusión. Se excluyó a los pacientes cuyo estado de DH no se pudo determinar el día 5 después del SCA y a los dados de alta o fallecidos antes de la inclusión en el estudio. También se excluyó a los pacientes tratados con hierro o con hemoderivados durante el ingreso hospitalario.

Se recogió la información relativa a las variables clínicas, biológicas, ecocardiográficas y demográficas, así como la del tratamiento farmacológico crónico al ingreso. Durante la hospitalización, también se incluyó en la base de datos la distribución de la enfermedad arterial coronaria (cuando se dispuso de ello) y la información sobre otras intervenciones terapéuticas.

## Análisis del déficit de hierro

Se determinaron las concentraciones de Hb al ingreso. El día 5 después del episodio de SCA, se llevó a cabo una evaluación hematológica completa que incluía una nueva determinación de la Hb, el volumen corpuscular medio, los índices del hierro (es decir, ferritina sérica, transferrina, saturación de transferrina y hierro sérico) y los parámetros inflamatorios (proteína C reactiva [PCR] de alta sensibilidad e interleucina 6 [IL-6]). La decisión de no realizar estos análisis en la fase aguda inicial del SCA se basó en la presunción de que los valores lábiles de IL-6/PCR y la variabilidad y la dependencia temporal de los fármacos antitrombóticos administrados durante las primeras 48 h del SCA impedirían una caracterización homogénea del estado inflamatorio y hematológico.

El DH se definió según las guías de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* como una concentración de ferritina < 100 ng/ml o un porcentaje de saturación de transferrina (definida como hierro sérico ( $\mu\text{g/dl}$ )/[transferrina sérica (mg/dl)  $\times$  1,25]) < 20% cuando la ferritina era < 800 ng/ml<sup>9,10</sup>. Esta definición doble tiene en cuenta tanto los aspectos funcionales como los absolutos del DH. La anemia se definió como una concentración de Hb < 13 g/dl (varones) o < 12 g/dl (mujeres), según la guía de la Organización Mundial de la Salud<sup>11</sup>.

### Seguimiento: evaluación de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio

El seguimiento de los pacientes a los 30 días del episodio de SCA por el que se les había incluido en el estudio se realizó ambulatoriamente en las consultas externas. Se repartieron cuestionarios de calidad de vida y se realizó una prueba de esfuerzo en cinta sin fin con el protocolo de Bruce, y se repitió la evaluación hematológica completa. Si el paciente no podía ejecutar la prueba de esfuerzo en cinta sin fin, y siempre que fuera posible, se realizaba una prueba de 6 min de marcha. El seguimiento mínimo consistió en el registro del estado clínico por teléfono.

Se utilizaron 2 cuestionarios de CdV diferentes: el cuestionario genérico de calidad de vida europeo de 5 dimensiones (EQ-5D) junto con el cuestionario de escala visual analógica y el más específico Heart-QoL<sup>12–14</sup>. El EQ-5D es un cuestionario que responde el propio paciente y evalúa la CdV relacionada con la salud en 5 dimensiones de la vida cotidiana (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/molestias y ansiedad/depresión). El sistema de puntuación de este cuestionario clasifica 5 niveles de deterioro de la CdV (ausencia de problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves, problemas extremos)<sup>12</sup>. En el cuestionario de la escala visual analógica, el paciente evalúa por sí mismo su estado de CdV relacionado con la salud en una línea vertical de 20 cm. En este estudio, para contextualizar las puntuaciones obtenidas en la escala visual analógica por nuestra población, se eligió la mediana descrita para la población española general (78 puntos)<sup>13</sup>. El cuestionario Heart-QoL de 14 ítems aborda específicamente a los pacientes con cardiopatía isquémica. Los pacientes que notifican un estado físico y emocional peor que el de los demás presentan también unas puntuaciones más bajas del cuestionario Heart-QoL<sup>14</sup>.

### Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral, se tomaron como referencia los datos previos del análisis de la CdV en pacientes con enfermedad coronaria y un infarto de miocardio previo (0,80 puntos en el cuestionario EQ-5D) y se consideró también la prevalencia de DH en esta población<sup>6,15</sup>. Según estos datos, se

planteó la hipótesis de que los pacientes con SCA-DH tendrían una media de  $0,75 \pm 0,1$  puntos en el cuestionario EQ-5D<sup>15</sup>. Se aceptó un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en una prueba bilateral, y se estimó que se perdería el seguimiento en un porcentaje del 5% de los pacientes. En consecuencia, el cálculo del tamaño muestral estableció una muestra estimada de 63 casos y 63 controles (tamaño muestral total: un mínimo de 132 pacientes consecutivos). Se permitió la inclusión adicional de pacientes para disponer de datos descriptivos adicionales respecto al efecto del DH en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.

Los datos se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar cuando tienen una distribución normal y como mediana [intervalo intercuartílico] cuando no. Las variables discretas se expresan mediante frecuencia y porcentaje. Las diferencias clínicas entre los grupos con DH y sin DH se analizaron con la prueba de la t de Student, la prueba de la U de Mann-Whitney, la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher según fuera apropiado.

Se utilizó un modelo de regresión logística para establecer los determinantes clínicos del DH y un modelo de regresión lineal multivariable para analizar el efecto del DH y las demás variables analizadas en la capacidad de ejercicio. En ambos modelos, los determinantes clínicos del DH que alcanzaban un valor de  $p < 0,10$  en el modelo univariable se incorporaron al análisis multivariable. Se utilizó un modelado retrógrado para evaluar la asociación independiente entre las variables clínicas, el DH y la capacidad de ejercicio. Se eliminaba cada variable una a una si su exclusión no modificaba de manera significativa el parámetro estadístico de cociente de verosimilitudes (*likelihood ratio*) del modelo. Cuando la exclusión de determinada variable modificaba los parámetros estimados de las variables restantes en más del 15%, se consideraba que había un efecto de confusión y la variable se mantenía en el modelo con independencia de su significación estadística. La calibración se determinó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y la capacidad diagnóstica, con el área bajo la curva de características operativas del receptor.

Se aplicó una transformación logarítmica a los valores de IL-6 y PCR (log-IL-6 y log-PCR). Con objeto de verificar la linealidad, se

aplicó una suavización a los valores de log-IL-6 en un modelo aditivo generalizado y se calcularon los valores de p para los efectos no lineales.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral  $< 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0.

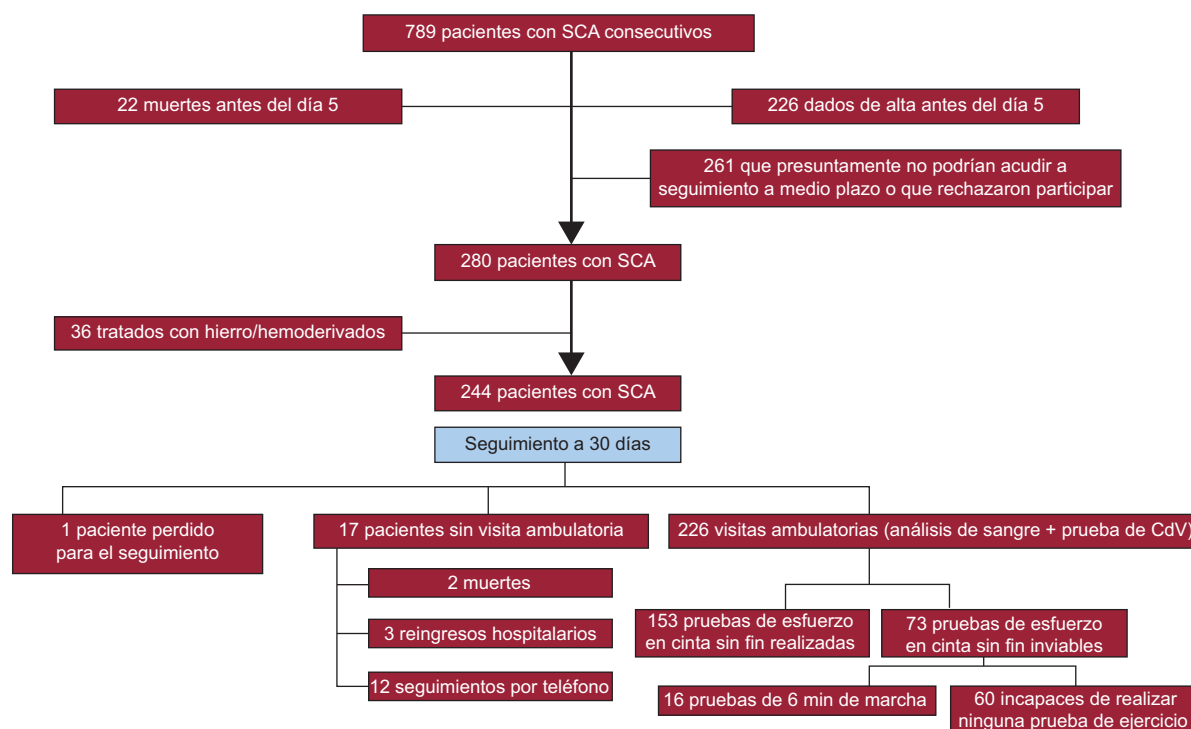
## RESULTADOS

### Población del estudio

Entre noviembre de 2012 y octubre de 2015, ingresaron en nuestro hospital 789 pacientes con un diagnóstico de SCA, de los que se incluyó en el estudio a 244. Los motivos para no incluir a un paciente fueron el traslado temprano a otro centro (266 pacientes) y la probabilidad de un seguimiento subóptimo a medio plazo (261, incluidos turistas, personas con alguna barrera idiomática y pacientes con deterioro de la función cognitiva o que rechazaron participar). El diagrama de flujo de la inclusión de pacientes se muestra en la [figura 1](#).

Se diagnosticó DH a 139 pacientes (57%) el día 5 y se diagnosticó anemia a 50 de esos pacientes (el 20% de la población total en estudio). El DH mostró asociación significativa con la edad avanzada y con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades ( $p \leq 0,01$ , excepto con la dislipemia y la enfermedad renal), así como con el consumo crónico de ácido acetilsalicílico ([tabla 1](#)). La existencia de una insuficiencia cardiaca previa estaba infrarrepresentada en esta serie (solo 4 pacientes) y carecía de significación estadística.

No se observaron diferencias en la incidencia de complicaciones hemorrágicas entre los grupos con y sin DH. En comparación con el grupo sin DH, los pacientes con DH eran de más edad y tenían concentraciones de Hb inferiores y de IL-6/PCR mayores ( $p < 0,001$ ) ([tabla 1](#)). Se estableció una correlación lineal entre cifras superiores de IL-6 y mayor riesgo de DH (para el componente no lineal,  $p = 0,461$ ).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio. SCA: síndrome coronario agudo.

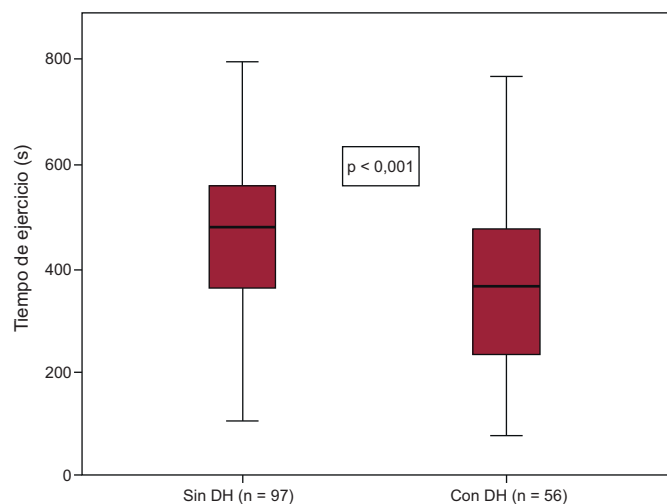
**Tabla 1**  
Características clínicas de los pacientes con y sin déficit de hierro

	Sin DH (n = 105)	Con DH (n = 139)	p
<b>Sexo, varones</b>	87 (83)	92 (66)	0,002
<b>Edad (años)</b>	61 ± 12	67 ± 15	0,002
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
Diabetes	20 (19)	48 (35)	0,005
Hipertensión	51 (49)	106 (76)	< 0,001
Dislipemia	55 (52)	80 (58)	0,250
Tabaquismo	52 (49)	34 (25)	< 0,001
<b>Comorbilidades</b>			
Cardiopatía isquémica previa	20 (19)	35 (25)	0,164
Insuficiencia cardíaca previa	1 (1)	4 (3)	0,284
EPOC	6 (6)	22 (16)	0,010
Anemia	2 (2)	13 (9)	0,014
Enfermedad renal <sup>*</sup>	7 (7)	16 (12)	0,141
<b>Tratamiento crónico</b>			
Ácido acetilsalicílico	18 (17)	51 (37)	< 0,001
Otros antiagregantes plaquetarios	3 (3)	6 (4)	0,406
Anticoagulantes	6 (6)	8 (6)	0,608
Bloqueadores beta	18 (17)	32 (23)	0,167
IECA	28 (27)	50 (36)	0,080
Estatinas	39 (37)	58 (42)	0,277
<b>Parámetros clínicos</b>			
IAMCEST	63 (60)	70 (50)	0,086
Frecuencia cardíaca (lpm)	73 ± 16	76 ± 18	0,153
PAS al ingreso (mmHg)	135 ± 26	139 ± 31	0,299
Glucosa al ingreso (mg/dl)	136 ± 49	160 ± 15	0,003
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	14,6 ± 1,5	13,7 ± 1,9	< 0,001
Creatinina al ingreso (mg/dl)	1,1 ± 1	1,1 ± 0,9	0,731
TnT-hs máxima	1.038 [288-3.302]	1.259 [271-4.691]	0,662
FEVI (%)	56 ± 9	54 ± 11	0,168
Killip II-IV	10 (10)	18 (13)	0,256
<b>Intervenciones realizadas</b>			
Extracción de sangre y análisis durante el ingreso	6,0 ± 2	6,5 ± 2	0,057
Angiografía coronaria	94 (90)	123 (89)	0,840
Enfermedad de arteria principal izquierda	7 (6)	5 (4)	0,384
Enfermedad de múltiples vasos	36 (34)	49 (35)	0,783
Angioplastia	86 (82)	99 (71)	0,070
<b>Tratamiento durante el ingreso</b>			
Ácido acetilsalicílico	103 (98)	136 (98)	1
Otros antiagregantes plaquetarios	104 (99)	139 (100)	0,430
Heparina de bajo peso molecular	77 (73)	112 (81)	0,216
Anticoagulantes orales	5 (5)	9 (7)	0,782
Bloqueadores beta	93 (87)	135 (97)	0,009
IECA	89 (85)	106 (76)	0,109
Estatinas	105 (100)	139 (100)	
<b>Estado del hierro medido el día 5</b>			
Hemoglobina (g/dl)	14,7 ± 1,4	13,2 ± 1,5	< 0,001
Hierro (μg/dl)	82 ± 24	49 ± 19	< 0,001
Ferritina (ng/ml)	258 [174-392]	127 [62-282]	< 0,001
Saturación de transferrina (%)	29 ± 10	16 ± 6	< 0,001
<b>Estado inflamatorio medido el día 5</b>			
PCR-hs (mg/dl)	0,9 [0,4-1,7]	1,8 [0,8-4,1]	< 0,001
IL-6 (pg/ml)	5,9 [3,8-9,4]	11,1 [6,4-17,3]	< 0,001

DH: déficit de hierro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IL-6: interleucina 6; PAS: presión arterial sistólica; PCR-hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TnT-hs: troponina T de alta sensibilidad.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

\* Filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.



**Figura 2.** Tiempo de ejercicio alcanzado por los grupos de pacientes con y sin DH. En cada recuadro, la línea media horizontal corresponde a la mediana; el límite inferior, al primer cuartil y el límite superior, al tercer cuartil. Las líneas de extensión corresponden al intervalo de confianza del 95% de la media. DH: déficit de hierro.

En consonancia con la observación preliminar, el modelo de regresión logística multivariable confirmó que las cifras superiores de IL-6 (*odds ratio* [OR] = 1,048 por cada 1 pg/ml de aumento; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,013-1,084;  $p = 0,007$ ) y el consumo previo de ácido acetilsalicílico (OR = 3,254; IC95%, 1,373-7,716;  $p = 0,007$ ) tenían asociación independiente con el DH.

### Seguimiento: déficit de hierro, capacidad de ejercicio y calidad de vida

El DH persistía en 102 (46%) de los 226 pacientes con SCA evaluados el día 30; el seguimiento fue limitado en los 18 pacientes restantes (figura 1). En este seguimiento a medio plazo, el grupo de

DH siguió presentando unas concentraciones de Hb inferiores a las del grupo sin DH ( $p < 0,01$ ). Se perdió el seguimiento de 1 de los 244 pacientes y 5 no acudieron al control a los 30 días por haber fallecido o por reingreso hospitalario (figura 1). En total, el día 30 había habido 7 eventos adversos cardiovasculares mayores, incluidas 2 muertes y 5 reingresos hospitalarios (4 a causa de una insuficiencia cardíaca y 1 por un reinfarcto de miocardio). Esta baja incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores no permitió que se observaran diferencias significativas entre los grupos de pacientes con y sin DH.

### Déficit de hierro y capacidad de ejercicio

Un total de 60 (27%) de los 226 pacientes no realizaron pruebas de ejercicio debido a artrosis grave, enfermedad arterial periférica, falta de equilibrio o adaptación subóptima a la cinta sin fin. De los demás pacientes (figura 1), 153 completaron la prueba de esfuerzo y 13 realizaron en su lugar la prueba de 6 min de marcha. Tenían DH el 41% de este grupo y el 66% de los que no pudieron realizar ninguna prueba de ejercicio ( $p < 0,001$ ). En el grupo que realizó la prueba de esfuerzo en cinta sin fin, los pacientes con DH persistente mostraron menor capacidad de ejercicio según lo determinado por el tiempo total de ejercicio y la menor tasa de consumo metabólico en comparación con los pacientes sin DH en el seguimiento (respectivamente,  $7,9 \pm 2,9$  frente a  $9,3 \pm 2,6$  MET;  $p = 0,003$  y  $366 \pm 162$  frente a  $462 \pm 155$  s;  $p < 0,001$ ) (figura 2). Estas diferencias no se veían influidas por la proporción de pacientes con o sin DH que estaban tomando bloqueadores beta (el 93 frente al 92%;  $p = 0,80$ ). Los pacientes con DH que realizaron la prueba de 6 min de marcha recorrieron también menos distancia que los pacientes sin DH (277 frente a 423 m respectivamente;  $p = 0,009$ ). Tras aplicar un ajuste respecto a otras comorbilidades, el DH presentó una asociación significativa con una menor capacidad de ejercicio en el modelo de regresión lineal multivariable ( $p = 0,008$ ), al igual que ocurrió con la edad mayor, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los valores bajos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (tabla 2). Es importante señalar que la asociación entre el DH y la

**Tabla 2**

Capacidad de ejercicio en la prueba de esfuerzo en cinta sin fin. Modelos de regresión lineal univariable y multivariable para el análisis de las características demográficas y los factores clínicos relacionados con el ejercicio en todos los pacientes y en los pacientes no anémicos

Modelos	Univariable						Multivariable (métodos retrógrados)			
	Todos (n = 153)			No anémicos (n = 139)			Todos (n = 153)		No anémicos (n = 139)	
Factores	$\beta$ Sc*	R <sup>2</sup>	p	$\beta$ Sc*	R <sup>2</sup>	p	$\beta$ Sc*	p	$\beta$ Sc*	p
Edad, 1 año	-0,585	0,338	< 0,001	-0,550	0,303	< 0,001	-0,524	< 0,001	-0,479	< 0,001
Sexo, mujeres/varones	-0,206	0,042	0,011	-0,213	0,046	0,012	—	—	—	—
Diabetes, sí/no	-0,307	0,094	< 0,001	-0,334	0,111	< 0,001	-0,165	0,010	-0,221	0,002
Hipertensión, sí/no	-0,221	0,049	0,006	-0,195	0,038	0,022	—	—	—	—
EPOC, sí/no	-0,341	0,016	< 0,001	-0,329	0,109	< 0,001	-0,176	0,006	-0,171	0,014
EVP, sí/no	-0,149	0,022	0,067	-0,089	0,008	0,312	—	—	—	—
SCACEST, sí/no	-0,023	0,001	0,774	-0,074	0,005	0,386	—	—	—	—
Tabaquismo, sí/no	0,191	0,036	0,018	0,174	0,030	0,041	—	—	—	—
TnT-hs máxima, 1 ng/l	-0,084	0,007	0,343	-0,107	0,012	0,251	—	—	—	—
FEVI, 1 punto (%)	0,213	0,045	0,013	0,189	0,036	0,038	0,182	0,003	0,187	0,007
Angioplastia realizada, sí/no	-0,013	0,000	0,878	0,000	0,000	0,996	—	—	—	—
Testosterona, 1 ng/ml	0,085	0,007	0,338	0,092	0,009	0,323	—	—	—	—
Hemoglobina a los 30 días, 1 g/dl	0,345	0,113	< 0,001	0,243	0,059	0,004	—	—	—	—
DH a los 30 días, sí/no	-0,283	0,080	< 0,001	-0,201	0,040	0,018	-0,169	0,008	-0,138	0,042
R <sup>2</sup> ajustado para cada modelo							0,538		0,508	

DH: déficit de hierro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; TnT-hs: troponina T de alta sensibilidad.

\*  $\beta$ Sc y  $\beta$  son coeficientes estandarizados. La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .



**Tabla 3**  
Calidad de vida a los 30 días

	Sin DH (n = 124)	Con DH (n = 102)	p
<b>EVA</b>	72 ± 17	66 ± 16	0,008
<b>Índice EQ-5D</b>	0,84 ± 0,16	0,76 ± 0,25	0,005
<i>Pacientes que notifican problemas (EQ-5D)</i>			
Actividades habituales	41 (33)	50 (49)	0,011
Movilidad	36 (29)	53 (52)	< 0,001
Ansiedad/depresión	64 (52)	62 (61)	0,180
Dolor/molestia	61 (49)	51 (50)	1
Autocuidado	15 (15)	20 (20)	0,372
Coficiente global de Heart-QoL	2,2 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,004
Coficiente físico de Heart-QoL	2,2 ± 0,7	1,9 ± 0,7	0,004
Coficiente emocional de Heart-QoL	2,3 ± 0,6	2,1 ± 0,7	0,034

DH: déficit de hierro; EQ-5D: cuestionario de calidad de vida europeo de 5 dimensiones; EVA: escala visual analógica; Heart-QoL: cuestionario de salud cardiaca-calidad de vida.

Los valores se expresan en forma de media ± desviación estándar o n (%).

La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

menor capacidad de ejercicio se acompañaba de un aumento significativo del coeficiente  $R^2$  en este modelo de regresión multivariable (de 0,510 a 0,538) y siguió siendo estadísticamente significativo cuando se analizó a los pacientes no anémicos de manera independiente ( $p = 0,048$ ) (tabla 2).

De igual modo, al analizar la capacidad de ejercicio como variable binaria, tomando como referencia la mediana del tiempo de ejercicio (418 s), la mayoría de los pacientes con DH presentaron unos tiempos de ejercicio inferiores a esta mediana y el DH se asoció a un deterioro de la capacidad funcional (es decir, tiempo de ejercicio  $< 418$  s) tanto en el análisis univariable (OR = 2,8; IC95%, 1,4-5,5;  $p = 0,004$ ) como en el multivariable (OR = 2,9; IC95%, 1,1-7,6;  $p = 0,023$ ).

#### Déficit de hierro y calidad de vida

Se realizó análisis de sangre y se dispuso de las respuestas a los cuestionarios de CdV el día 30 de un total de 226 pacientes. El grupo con DH presentó unas puntuaciones inferiores a las del grupo sin DH en el cuestionario EQ-5D ( $p = 0,005$ ), el cuestionario de escala visual analógica ( $p = 0,008$ ) y el cuestionario Heart-QoL ( $p = 0,004$ ) (tabla 3). El DH influyó principalmente en los dominios de «movilidad» y de «actividades habituales» en el cuestionario EQ-5D. En el cuestionario de escala visual analógica, el 75% de los pacientes del grupo con DH presentaron una puntuación inferior al valor de corte preliminar de 78 puntos, en comparación con el 49% de los pacientes del grupo sin DH ( $p < 0,001$ ). De modo análogo, el 60% de los pacientes con DH presentaron una puntuación inferior a la mediana (2,21 puntos) en el cuestionario Heart-QoL, en comparación con tan solo un 42% de los pacientes del grupo sin DH ( $p = 0,009$ ). Tras aplicar un ajuste por edad, sexo, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, hipertensión y diabetes, el DH continuó siendo un factor independiente predictivo de la CdV según el cuestionario de la escala visual analógica (OR = 3,021; IC95%, 1,672-5,457;  $p < 0,001$ ) y el cuestionario Heart-QoL (OR = 1,9; IC95%, 1,079-3,348;  $p < 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

### Resultados principales

En el presente estudio se identificó que el DH es un determinante principal del deterioro de la capacidad funcional

( $p < 0,01$ ) y la CdV ( $p < 0,01$ ) tras un SCA, con independencia de la presencia o ausencia de anemia. Este estudio define el DH como una comorbilidad frecuente en el contexto de un SCA y que podría constituir una posible diana terapéutica en la fase de recuperación tras un evento coronario. En ese sentido, deberá investigarse con mayor detalle el papel que puede desempeñar la repleción del hierro en estos pacientes. Las tasas muy bajas de eventos adversos observadas en esta serie impidieron confirmar que el DH sea un predictor clínico de mortalidad y morbilidad cardiovasculares después de un SCA.

### Aspectos fisiopatológicos

La definición del DH procede inicialmente de series publicadas de pacientes con enfermedad renal crónica, para quienes con frecuencia está indicada la repleción del hierro. Recientemente, se ha observado DH en otras enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica.

La identificación de un DH plantea un verdadero reto en los procesos patológicos que se acompañan de inflamación, como es el caso del SCA. En esta situación, una definición que utilice más de un marcador (estrategia «multimarcador») y que incluya también la saturación de la transferrina puede representar el estado del hierro mejor que la utilización de un único marcador como la sideremia o la ferritina (parámetros que además tienen una repercusión pronóstica controvertida en diversas enfermedades cardiovasculares)<sup>9,10,16-19</sup>.

El DH tiene alta prevalencia en los pacientes con enfermedad cardiovascular, sobre todo en la enfermedad coronaria estable y aguda y en la insuficiencia cardiaca crónica<sup>5,6,20-23</sup>. No hay evidencia clara respecto a los mecanismos involucrados en la aparición del DH en los pacientes cardíacos. El presente estudio ha confirmado lo indicado previamente por un estudio de nuestro grupo de trabajo, en cuanto a que el uso crónico de ácido acetilsalicílico y un mayor estado inflamatorio (demostrado por un aumento de las concentraciones de PCR/IL-6) son determinantes independientes del DH en los pacientes con SCA<sup>6</sup>. La hemorragia digestiva crónica y la inflamación que se produce en la enfermedad coronaria (especialmente implicada en el proceso de desestabilización de la placa) podría ser común en el proceso fisiopatológico del DH<sup>16,24,25</sup>. El estado proinflamatorio reduciría la absorción/disponibilidad del hierro y participaría en la desestabilización de la placa coronaria que causa el episodio de SCA<sup>26-34</sup>.

## Déficit de hierro, capacidad funcional y calidad de vida

El DH implica una disminución de la capacidad oxidativa del músculo esquelético y un aumento de la dependencia de los hidratos de carbono como sustrato energético, con lo que se produce un deterioro de la resistencia. Este principio es independiente de la asociación entre DH y anemia<sup>35,36</sup>. La presencia de DH se ha asociado a una peor capacidad física y un menor consumo de oxígeno ( $VO_{2\text{máx}}$ ) tanto en deportistas jóvenes como en mujeres sedentarias sin anemia<sup>37–39</sup>. Además, en los pacientes con insuficiencia cardiaca, el DH produce un deterioro de la capacidad de ejercicio<sup>2</sup>. Nuestras observaciones indican que el DH también empeora la capacidad de trabajo aeróbico a medio plazo después de un SCA. Es importante señalar que las bajas concentraciones de Hb no se asociaron de manera independiente con el DH en el análisis multivariable (datos no presentados) y que el DH se asoció también a una disminución de la capacidad de ejercicio en los pacientes que no estaban anémicos. Estas observaciones resaltan el papel clave del DH en la recuperación funcional del paciente después de un SCA, independientemente de que tengan anemia.

En este estudio, los pacientes con DH refirieron una CdV peor, básicamente por las limitaciones percibidas en la movilidad y en la capacidad de realizar actividad física. El deterioro funcional implica efectos importantes en el estado de salud autopercebido<sup>17,40</sup>. A la vista de nuestros resultados, esta presunción puede extrapolarse al contexto clínico de la fase de recuperación de un SCA.

## Déficit de hierro: ¿una diana terapéutica después del síndrome coronario agudo?

Hay muchos factores no modificables, como el sexo, la edad, el nivel de estudios y el estado civil o laboral, que pueden influir en la capacidad funcional y la CdV percibidas por el propio paciente<sup>41</sup>. La identificación de una variable potencialmente modificable, como el DH, podría implicar la aparición de una nueva diana terapéutica en la búsqueda de una recuperación funcional óptima tras un evento coronario. Se sabe que la corrección del DH en los pacientes con insuficiencia cardiaca mejora tanto la CdV como la capacidad de ejercicio<sup>40,42,43</sup>. En ese contexto se necesitan nuevas investigaciones que determinen si la normalización del DH aporta una mejora significativa en la CdV y la capacidad de ejercicio después de un SCA.

## Limitaciones del estudio

Dado que el DH y los parámetros inflamatorios se evaluaron el día 5 después del SCA, los pacientes que fallecieron en la fase aguda del SCA no estuvieron representados en este estudio, lo que conlleva la posibilidad de un sesgo de selección. La decisión de retrasar la determinación del estado del hierro y de la inflamación se tomó para evitar que influyeran en los resultados el tiempo de hipoxia, los fenómenos de isquemia-reperusión y el tratamiento antitrombótico administrado durante las fases iniciales del SCA<sup>44</sup>.

El coeficiente beta estandarizado que evalúa la repercusión del DH en la recuperación funcional del paciente, aunque es coherente con lo descrito en pacientes con insuficiencia cardiaca, podría considerarse algo bajo<sup>3,21</sup>. De manera análoga, el valor de  $R^2$  de 0,54, aunque es superior al descrito en los pacientes con insuficiencia cardiaca y DH, podría considerarse discreto<sup>21,45</sup>.

El número significativo de pacientes que rechazaron participar o a los que se excluyó debido a la previsión de dificultades en el seguimiento a medio plazo (261 pacientes) puede poner en peligro la representatividad de la muestra de estudio. Además, no se pudieron realizar pruebas de esfuerzo en una cuarta parte de los pacientes debido a los problemas de movilidad. Consideramos que esta limitación es una consecuencia natural del fenómeno del

envejecimiento progresivo de los pacientes con SCA en los países occidentales.

El presente estudio carece de la potencia estadística necesaria para demostrar un efecto pronóstico del DH en los eventos cardiovasculares después de un SCA. Los datos relativos a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares se presentan en este estudio únicamente con fines descriptivos y exploratorios.

## CONCLUSIONES

El DH es un trastorno muy frecuente en el contexto del SCA y persiste a medio plazo en gran número de pacientes. La persistencia del DH compromete de manera significativa la capacidad de ejercicio y la CdV de los pacientes con SCA, con independencia de que tengan anemia. Dada la posibilidad de revertir el DH mediante tratamiento, es posible que estemos ante una nueva diana terapéutica para los pacientes con SCA, de manera que se podría optimizar la recuperación funcional después de un evento coronario. No se han determinado aún las repercusiones a largo plazo del DH (y su tratamiento) en la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares en este contexto.

## AGRADECIMIENTOS

La realización de este estudio contó con el apoyo de la Sociedad Catalana de Cardiología, por medio de la beca Servier 2012.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Comín-Colet formó parte del comité directivo del FAIR-HF y participó en el ensayo CONFIRM-HF (ambos patrocinados por Vifor Pharma Ltd.), y ha recibido honorarios por conferencias de Vifor Pharma Ltd. Todos los demás autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El DH es un trastorno subyacente muy prevalente en los pacientes con SCA.
- El uso previo de ácido acetilsalicílico, las bajas concentraciones de Hb y el estado proinflamatorio se asocian a la aparición del DH en estos pacientes.
- Se sabe poco sobre la influencia del DH en los resultados clínicos y funcionales de los pacientes después de un SCA, puesto que esta información pronóstica no se ha presentado anteriormente.

## ¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- Este estudio revela que el DH se asocia a un deterioro de la capacidad funcional y peor CdV en los pacientes con SCA, con independencia de la presencia o ausencia de anemia.
- Dada la posibilidad de revertir el DH mediante tratamiento farmacológico, es posible que el DH sea una nueva diana terapéutica en esta situación clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Assessing the iron status of population. Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level*. 2nd ed. Geneva, Switzerland; 2004. p. 3-5.

2. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:247–255.
3. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899–906.
4. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, 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;36:657–668.
5. Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;182:517–522.
6. Meroño O, Cladellas M, Ribas N, Recasens L, Bazan V, Comin J. Déficit de hierro en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y factores predisponentes. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:615–617.
7. Varma A, Appleton DL, Nusca A, et al. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting. *Minerva Cardioangiol.* 2010;58:1–10.
8. Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, et al. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36:4147–4156.
9. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. KDOQI. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:471–530.
10. Rimón E, Levy S, Sapir A, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002;162:445–449.
11. Report of a WHO scientific group. Nutritional anaemias. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5–37.
12. Nowels D, McGloin J, Westfall JM, Holcomb S. Validation of the EQ-5D quality of life instrument in patients after myocardial infarction. *Qual Life Res.* 2005;14:95–105.
13. La Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12 (ENSE 2011/12). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 27 Sept 2016]. [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS\\_adultos\\_EQ\\_5D\\_5L.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf).
14. Oldridge N, Höfer S, McGee H, Conroy R, Doyle F, Saner H. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:98–106.
15. Pettersen K, Kvan I, Rollag A, Stavem K, Reikvam A. Health-related quality of life after myocardial infarction is associated with level of left ventricular ejection fraction. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2008;8:28.
16. Huang CH, Chang CC, Kuo CL, et al. Serum iron concentration, but not hemoglobin, correlates with TIMI risk score and 6-month left ventricular performance after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2014;9:e104495.
17. Steen DL, Cannon CP, Lele SS, et al. Prognostic evaluation of catalytic iron in patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2013;36:139–145.
18. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:802–808.
19. Bogniard RP, Whipple GH. The Iron content of blood free tissues and viscera: variations due to diet, anemia and hemoglobin injections. *J Exp Med.* 1932;55:653–665.
20. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165:575–582.
21. Comin-Colet J, Enjuanes C, González G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anemia status. *J Eur J Heart Fail.* 2013;15:1164–1172.
22. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268–275.
23. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872–1880.
24. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol.* 2006;109:248–256.
25. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, et al. Acquired anemia in acute coronary syndrome. Predictors, in-hospital prognosis and one-year mortality. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:742–748.
26. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009;113:5277–5286.
27. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo. *Blood.* 2011;117:2953–2959.
28. Martínez-Ruiz A, Tornel-Osorio PL, Sánchez-Más J, et al. Soluble TNF $\alpha$  receptor type I and hepcidin as determinants of development of anemia in the long-term follow-up of heart failure patients. *Clin Biochem.* 2012;45:1455–1458.
29. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001;103:2055–2059.
30. Luo Y, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L. Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their responses to simvastatin. *Heart Vessels.* 2004;19:257–262.
31. Biassucci L, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation.* 1996;94:874–877.
32. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation.* 2000;101:1372–1378.
33. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767–1772.
34. Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, et al. Early inflammatory cytokine response: a direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced. *Atherosclerosis.* 2014;236:456–460.
35. Person R, Seiler K, Mackler B. Iron deficiency in the rat: physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *J Clin Invest.* 1976;58:447–453.
36. Davies K, Donovan M, Refino C, Brook G, Packer L, Dallman P. Distinguishing effects of anemia and muscle iron deficiency on exercise bioenergetics in rats. *Am J Physiol.* 1984;246:535–543.
37. Newhouse IJ, Clement DB. Iron status in athletes. *An update Sports Med.* 1988;5:337–352.
38. Zhu YI, Haas JD. Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:334–341.
39. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:734–742.
40. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, 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;168:3878–3883.
41. Yaghoubi A, Tabrizi JS, Mirinazhad MM, Azami S, Naghavi-Behzad M, Ghajazadeh M. Quality of life in cardiovascular patients in Iran and factors affecting it: a systematic review. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2012;4:95–101.
42. Lord SR, Menz HB. Physiologic, psychologic, and health predictors of 6-minute walk performance in older people. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:907–911.
43. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. For the FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436–2448.
44. Loubele ST, Spek CA, Leenders P, et al. Activated protein C protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1087–1092.
45. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899–906.