

## Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en Pacientes con Anemia Ferropriva

Mustafa Tuncer<sup>1</sup>, Yilmaz Gunes<sup>1</sup>, Unal Guntekin<sup>1</sup>, Hasan Ali Gumrukcuoglu<sup>1</sup>, Beyhan Eryonucu<sup>1</sup>, Niyazi Guler<sup>1</sup>, Imdat Dilek<sup>2</sup>, Cengiz Demir<sup>2</sup>

Universidade Yuzuncu Yil, Faculdade de Medicina, Departamento de Cardiologia<sup>1</sup>, Departamento de Hematologia<sup>2</sup>, Van - Turquia

### Resumen

**Fundamento:** La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) está asociada al aumento del factor de riesgo cardiaco en varias condiciones. Las concentraciones de hierro presentadas por un individuo pueden ejercer un rol importante para la salud cardiovascular.

**Objetivo:** Evaluar la VFC en pacientes con anemia ferropriva.

**Métodos:** Se evaluaron a 23 pacientes con anemia ferropriva (hemoglobina [Hb] media =  $8,6 \pm 2,2$  g/dL) y a 10 individuos sanos (Hb media =  $13,9 \pm 1,2$  g/dL) por medio de monitoreo ambulatorio por 24 horas (Sistema Holter) durante estadía hospitalaria con actividad física limitada.

**Resultados:** Aunque la frecuencia cardiaca (FC) media fue significativamente más alta en pacientes con anemia, no hubo diferencia significativa respecto a los parámetros de la VFC en comparación con el grupo de individuos sanos.

**Conclusiones:** No hay diferencia significativa en los parámetros de la VFC entre pacientes con anemia ferropriva e individuos sanos. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):385-388)

**Palabras clave:** Frecuencia cardiaca, anemia ferropriva.

### Introducción

La anemia es un factor de riesgo independiente para resultados cardiovasculares adversos en pacientes con enfermedad renal<sup>1</sup> y, posiblemente, en la población en general<sup>2</sup>. Una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) está asociada al aumento de la mortalidad y morbilidad en varias formas de enfermedad cardiaca, incluso el infarto de miocardio, la cardiomiopatía, la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y la regurgitación mitral crónica<sup>3-7</sup>.

Los niveles de hierro de un individuo pueden ejercer un rol importante en la salud cardiovascular, si se considera que el exceso o la deficiencia de hierro pueden provocar problemas significativos<sup>8</sup>. Ya se sugirió que existe asociación entre anemia y baja VFC en pacientes ambulatorios con enfermedad cardiaca coronaria estable; del mismo modo, ya se indicó que la baja VFC podría potencialmente mediar la asociación de la anemia con el aumento del riesgo cardiaco<sup>9</sup>. La asociación con VFC ha sido estudiada en diversos tipos de anemia, tales como talasemia<sup>10</sup>, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y anemia

megaloblástica<sup>11</sup>, así como también anemia falciforme<sup>12</sup>.

El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación entre parámetros de VFC y anemia ferropriva.

### Métodos

Se examinaron hemograma completo, frotis de sangre periférica, ferritina sérica, hierro sérico, capacidad de enlace del hierro y saturación de transferrina. Como diagnóstico de anemia ferropriva se establecieron niveles de hemoglobina < 12 g/dL en mujeres y < 13 g/dL en varones; ferritina sérica < 12 ng/mL; y valores de volumen corpuscular medio (VCM) y concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC) abajo de la franja normal (83-97 fL y 32-36 g/dL, respectivamente)<sup>13</sup>.

Con un nivel alfa de 0,05 y poder de prueba de 0,80, se consideró adecuada una muestra con 32 participantes para definir una diferencia de 15 ms en la VFC entre los grupos. Un total de 23 pacientes hospitalizados, diagnosticados con anemia ferropriva (hemoglobina [Hb] media:  $8,6 \pm 2,2$  g/dL) y se incluyeron en el estudio otras 10 personas sanas. Todos los pacientes fueron sometidos a la ecocardiografía transtorácica. Por otra parte, se excluyeron del estudio, a pacientes con sangrado agudo, malignidades, sangrado crónico conocido, talasemia, enfermedad falciforme, enfermedad cardiaca estructural, diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, hipo o hipertiroidismo, o, aún, cualquier otra enfermedad

**Correspondencia:** Mustafa Tuncer •

Kazim Karabekir Street, Yuzuncu Yil University Research Hospital, Cardiology Department 9065100 TURKEY-Van  
E-mail: drmtuncer66@yahoo.com  
Artículo recibido el 19/11/07; revisado recibido el 28/03/08; aceptado el 07/04/08.

sistémica. Todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado; el Comité de Ética del hospital aprobó este estudio.

### Análisis de la variabilidad de frecuencia cardiaca

Se realizó monitoreo ambulatorio electrocardiográfico de 24 horas, por medio del sistema Holter, con la utilización de un aparato grabador Del Mar Avionics 483 de 3 canales (Del Mar Medical Systems; Irvine, CA). Se analizaron los registros con un software especial (Del Mar Holter Analysis System; Del Mar Medical Systems). Se examinaron visualmente todos los registros; enseguida, un cardiólogo con experiencia los leyó manualmente para verificar la clasificación del latido. Se identificaron y excluyeron del análisis –tanto automática como manualmente– los latidos anormales y áreas de artefacto. Además de ello, para cada registro se identificaron los intervalos NN (“normal to normal”, del inglés) verdaderos más largos y más cortos a fin de excluir todos los latidos fuera de esa franja del análisis de VFC. Los intervalos dentro de la franja se editaron cuidadosamente.

Se utilizaron los siguientes parámetros en la evaluación de la VFC en el dominio tiempo:

- 1) desviación estándar (DE) de todos los intervalos NN (DENN);
- 2) DE del promedio de todos los intervalos NN en todos los segmentos de 5 minutos consecutivos del total grabado (DETNN) [milisegundos];
- 3) valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos NN adyacentes (VQMEP) [milisegundos];
- 4) promedio de la desviación estándar en todos los intervalos de 5 minutos (MVFC) [milisegundos]; y, por último
- 5), desviación estándar en todos los intervalos de 5 minutos (DEVFC) [milisegundos].

### Análisis estadístico

Se expresan los resultados en forma de promedio y DE. Con auxilio del software SPSS versión 10.0, se compararon los datos de los grupos a través de la prueba *t* de Student para variables continuas, prueba del Chi-cuadrado para variables dicotómicas y Prueba U de Mann-Whitney para variables sin distribución normal. Se consideró significativo un p-valor de dos colas < 0,05.

### Resultados

En las Tablas 1 y 2 están resumidas las características clínicas del Holter de 24 horas de la población estudiada. Todos los pacientes estaban en ritmo sinusal durante los registros. No se registró ninguna alteración de segmento ST en la población en general. Tampoco se observaron patologías en el examen ecocardiográfico, excepto por leve regurgitación valvular dentro de los límites normales. La frecuencia cardiaca (FC) media se mostraba significativamente más alta en pacientes anémicos, si comparados al grupo control (84,4±22,4 lpm vs. 72,6±13,2 lpm; p=0,005). No hubo diferencia significativa entre el grupo sano y los pacientes con deficiencia de hierro con respecto a los parámetros de VFC.

**Tabla 1 - Características basales de pacientes con anemia ferropriva y del grupo sano**

	Pacientes con anemia ferropriva (n=23)	Grupo control (n=10)	Valor de P
Edad	30±10,4	32,2± 9,8	0,83
Masculino/ Femenino	5/18	2/8	0,91
Hb (g/dL)	8,6±2,2	13,9±1,2	0,001
Hct (%)	27,4±2,5	43,3±3,4	0,001
VCM (fL)	65,3±2,3	86,2±2,2	0,001
Ferritina (ng/mL)	7,2 ±1,3	89,6±12,2	<0,001
Hierro sérico	18±6,3	92,5±17,4	<0,001
FEVI	66.3±5.2	64.4±4.9	0,84

Hb – hemoglobina; Hct – hematocrito; VCM – volumen corpuscular medio, FEVI – fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Tabla 2 - Parámetros de variabilidad de frecuencia cardiaca en pacientes con anemia ferropriva y en el grupo sano**

	Pacientes con anemia ferropriva (n=23)	Grupo control (n=10)	Valor de P
DPNN	128,3±43,7	136,5±37,1	0,62
VQMDP	33,3±19,5	27,3±11,3	0,73
MVFC	61,1±35,6	61,9±15,9	0,94
DPVFC	24,5±12,6	23,6±4,8	0,84
DPINN	111,6±40,2	120,9±36,5	0,55
FC media (lpm)	84,4±22,4	72,6±13,2	0,05

DPNN (milisegundos) – Desviación estándar (DE) de todos los intervalos NN; VQMDP (milisegundos) – valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos NN adyacentes; MVFC (milisegundos) – promedio de la DE en todos los intervalos de 5 minutos; DEVFC (milisegundos) – DE en todos los intervalos de 5 minutos; DENN (milisegundos) – DE de todos los intervalos NN en todos los segmentos consecutivos de 5 minutos del registro total; lpm – latidos por minuto.

### Discusión

Hay un aumento de las evidencias de que la anemia contribuye para la enfermedad cardiaca y la muerte<sup>14,15</sup>. En pacientes con enfermedad renal crónica, por ejemplo, la anemia constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. En pacientes con insuficiencia cardiaca (IC), la anemia se asocia con el aumento de la morbilidad<sup>7</sup>.

Los registros de monitoreo por Holter ejercen un rol esencial en la identificación de arritmias; su asociación con el análisis de la VFC –ampliamente utilizada– suministra informaciones sobre las influencias del sistema nervioso autónomo (SNA), así como del balance simpático-vagal. La VFC es un método que determina los efectos del SNA sobre el corazón y los cambios espontáneos en la frecuencia cardiaca.

La disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca refleja una disfunción autonómica. La VFC disminuye tanto tras IM, como en presencia de neuropatía diabética e IC. Actualmente, se considera la VFC como un predictor de paro cardiaco súbito y arritmias<sup>3-6</sup>.

La deficiencia de hierro es la carencia nutricional más común en las regiones desarrolladas y en las en desarrollo del mundo. La respuesta fisiológica a la anemia se revela en un incremento compensatorio del gasto cardiaco a través de aumentos en el volumen de sangre, precarga, FC y volumen de derrame, acompañada de una disminución en la postcarga. De ese modo, el aumento en la actividad simpática, que se refleja en forma de palpitación y taquicardia, resulta frecuente en pacientes con anemia<sup>13</sup>.

La cardiomiopatía representa un resultado extremo de la deficiencia de hierro. Todavía no se confirmó la patogénesis de la cardiomiopatía asociada con anemia. Varias hipótesis han sido propuestas para explicar cómo la anemia ferropriva causa la cardiomiopatía. Se sugiere que, así como en otros tipos de IC, el incremento continuo de la actividad nerviosa simpática sea responsable del desarrollo de insuficiencia cardiaca de alto gasto. Para probar esa hipótesis, un estudio utilizó betabloqueo en un intento de impedir los efectos letales del tono simpático aumentado en los corazones de ratas de laboratorio con anemia ferropriva. Los betabloqueantes, sin embargo, fallaron en prevenir la descompensación cardiaca de aquellos animales<sup>8</sup>.

El análisis de la VFC representa una técnica confiable y reproducible para evaluar la actividad autonómica en pacientes con enfermedad cardiovascular. No obstante, todavía no se investigó totalmente su utilización en pacientes con anemia ferropriva.

La anemia se asoció con baja VFC en pacientes ambulatorios con enfermedad cardiaca coronaria estable<sup>9</sup>. De Chiara et al.<sup>10</sup> relataron que una VFC anormal puede representar las primeras características de la enfermedad cardiaca en pacientes talasémicos sin evidencia de disfunción ventricular en exámenes de rutina. Aytemir et al.<sup>11</sup>, a su vez, relataron que los parámetros de la VFC se asociaban con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, y que dichos parámetros mejoraron con la reposición de esa vitamina en pacientes que presentaban deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y anemia megaloblástica. Connes et al.<sup>12</sup> demostraron que la variabilidad global (DENN, MVFC) y parasimpática (PNN50, VQMDE, dominio de alta frecuencia [AF]), los indicadores de VFC se mostraban significativamente más bajos en individuos portadores de anemia falciforme; dicho estudio intentó explicar ese hecho como una adaptación fisiológica para aumentar la frecuencia del latido cardiaco, al suministrar un suplemento adecuado de oxígeno para los tejidos a pesar de las alteraciones hemorreológicas, tales como deformabilidad del eritrocito y aumento de la viscosidad de la sangre.

En un estudio reciente, Yokusoglu et al.<sup>16</sup> verificaron una deficiencia en los indicadores índices globales (DENN, DEANN) de la VFC que podría tener como causa un aumento

en la actividad simpática o disminución tanto en la actividad parasimpática como en el PNN50 (un indicador de actividad parasimpática) en presencia de anemia ferropriva. Ellos sugirieron que la baja tensión de oxígeno en los tejidos, con consecuente aumento de la actividad simpática puede ser responsable de la alteración en la función autonómica en la anemia ferropriva. Sin embargo, en contraste con estudios previos, no se observaron diferencias estadísticamente significantes entre pacientes con anemia ferropriva y el grupo control sano, excepto por la FC media.

Ya en nuestro estudio, se realizó el monitoreo por Holter durante una evaluación hospitalaria. Por tanto, la actividad física de nuestros pacientes era limitada; ello se reflejó en la media relativamente baja de FC, cuando comparada con los pacientes del estudio de Yokusoglu et al.<sup>16</sup> ( $84,4 \pm 22,4$  lpm vs.  $117 \pm 19$  lpm). Así, al combinar nuestros resultados con los de estudios previos, podemos concluir que el aumento en la actividad física –con el consecuente incremento de la demanda tisular de oxígeno– puede implicar no sólo en aumento de la actividad simpática como también en disminución de la actividad parasimpática.

### Limitaciones

El número de pacientes del estudio resulta relativamente pequeño para generalizar nuestros resultados. No fuimos capaces de usar parámetros de dominio de la frecuencia de la VFC en virtud de razones técnicas. Un seguimiento habría sido más informativo. Además de ello, la reevaluación de los parámetros de la VFC, tras el tratamiento de la deficiencia de hierro, podría mostrarse importante en el caso de mejoría de los mismos parámetros.

### Conclusión

Concluimos que en pacientes con anemia ferropriva con actividad física restringida, la variabilidad de la frecuencia cardiaca no se altera, de acuerdo con nuestros resultados. Estudios adicionales, con mayor número de pacientes, y que incluyan datos de seguimiento, resultan necesarios para mejor comprender el impacto de la deficiencia de hierro en el sistema autonómico, así como las implicaciones clínicas del balance autonómico alterado.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.
2. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 27-33.
3. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93: 1043-65.
4. Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE, CASR investigators. Including patients with diabetes mellitus or coronary artery bypass grafting decreases the association between heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004; 147: 309-16.
5. Karcz M, Chojnowska L, Zareba W, Ruzyllo W. Prognostic significance of heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2003; 87: 75-81.
6. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, Okin PM, Herrold EM, Devereux RB, et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 1993; 88: 127-35.
7. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005; 112: 1121-7.
8. Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, Hearshway ML, Motsko M, Sappington A, et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of beta-blockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol*. 2002; 2: 1.
9. Gehi A, Ix J, Shlipak M, Pipkin SS, Whooley MA. Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul study). *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1474-7.
10. De Chiara B, Crivellaro W, Sara R, Ruffini L, Parolini M, Fesslova V, et al. Early detection of cardiac dysfunction in thalassemic patients by radionuclide angiography and heart rate variability analysis. *Eur J Haematol*. 2005; 74: 517-22.
11. Aytemir K, Aksoyek S, Buyukasik Y, Haznedaroglu I, Atalar E, Ozer N. Assessment of autonomic nervous system functions in patients with vitamin B12 deficiency by power spectral analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 975-8.
12. Connes P, Martin C, Barthelemy JC, Monchanin G, Atchou G, Forsuh A, et al. Nocturnal autonomic nervous system activity impairment in sickle cell trait carriers. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006; 26: 87-91.
13. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. (eds.). *Wintrobe's clinical hematology*. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 808-10.
14. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Tex Heart Inst J*. 2006; 33: 340-4.
15. Petering DH, Stemmer KL, Lyman S, Krezoski S, Petering HG. Iron deficiency in growing male rats: a cause of development of cardiomyopathy. *Ann Nutr Metab*. 1990; 34: 232-43.
16. Yokusoglu M, Nevruz O, Baysan O, Demirkol S, Uzun M, Avcu F, et al. The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 212: 397-402.