

# Ferro e scompenso cardiaco:

## *Iron is hot*

### Pier Ferruccio Ballerini

Mediamente un uomo adulto contiene nel suo organismo circa 3.000-4.000 mg di ferro: di questi, 2.400 mg si trovano nella molecola di emoglobina contenuta nei globuli rossi. Circa 1.000 mg costituiscono invece il ferro di deposito, che principalmente è conservato nel fegato; solo 3-4 mg circolano invece nel *pool* plasmatico. Il ferro è rigorosamente conservato e riciclato dall'organismo: ogni giorno circa 20 mg vengono recuperati dai macrofagi dagli eritrociti senescenti per tornare al *pool* plasmatico per essere reimpiegato nella sintesi di Hb e altre ferroproteine. In condizioni normali la perdita quotidiana di ferro è di solo 1-2 mg, che vengono rimpiazzati da simili quantità assorbite con la dieta.

La concentrazione di ferro nel plasma è rigorosamente regolata: troppo ferro infatti induce danno d'organo e tissutale; troppo poco ferro porta a disfunzione cellulare e anemia.

L'epcidina è un piccolo peptide che regola l'assorbimento del ferro e la sua distri-

buzione, inibendo il rilascio nel plasma del ferro intracellulare. Il bersaglio molecolare dell'epcidina è la ferroportina, una proteina transmembrana che risulta l'unica nei vertebrati ad avere la funzione di esportare il ferro dalle cellule a ciò deputate (macrofagi, enterociti duodenali, epatociti e cellule placentari). L'epcidina si lega alla ferroportina e ne induce l'internalizzazione e degradazione. Per mezzo di questo meccanismo, l'interazione di epcidina e ferroportina regola il flusso di ferro nel plasma e in definitiva regola la distribuzione di ferro nell'intero organismo.

I parametri ematici, per mezzo dei quali possiamo valutare l'assetto del ferro, sono:

- ▶ sideremia;
- ▶ saturazione della transferrina (%), sideremia (mcg/dl) x 100/TIBC (mcg/dl) ovvero sideremia (mcg/dl) x 100/transferrina (mg/dl) x 1,42 con valori normali fra 15 e 45%;
- ▶ ferritinemia, nell'uomo > 300 ng/ml; nella donna > 200 ng/ml.

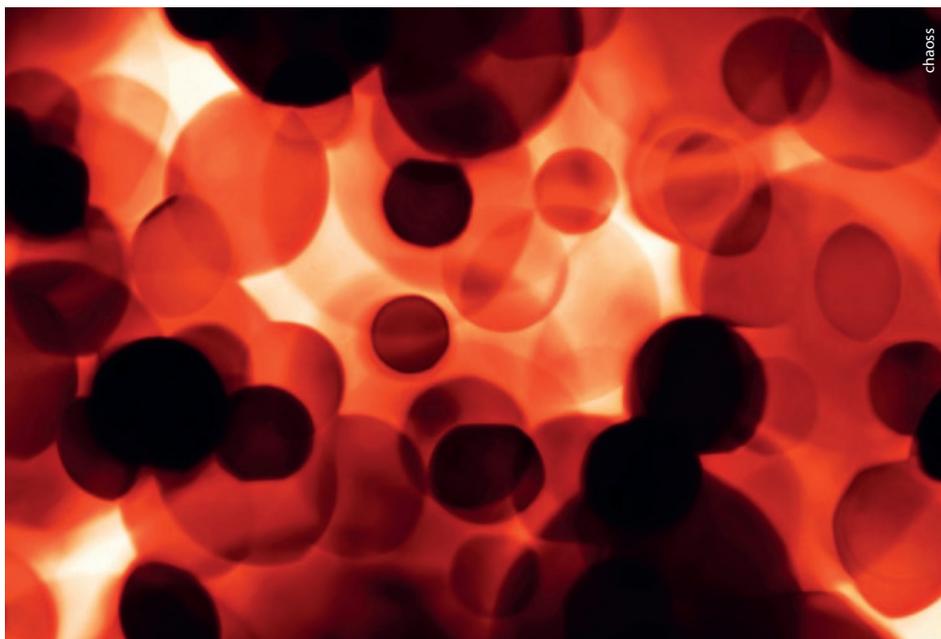
Quando manca il ferro l'anemia è l'ultima cosa che accade: nell'organismo non c'è più ferro nei depositi, c'è poco ferro

disponibile per la mioglobina e gli enzimi emici, ma c'è ancora ferro a sufficienza per sintetizzare emoglobina; in questa condizione, la carenza di ferro può essere quantificata in circa 700-1.000 mg. L'anemia si configura quando non c'è più ferro a sufficienza per la sintesi di emoglobina; mancano, in questo caso, più di 1.000 mg di ferro (e fino anche a più di 2.000 mg). Dopo la somministrazione di ferro, il miglioramento dell'anemia, dopo un iniziale intervallo di 7-10 giorni, è precoce ma in definitiva l'obiettivo principale della terapia marziale deve essere individuato nella normalizzazione della saturazione transferrinica.

La carenza di ferro, con o senza anemia, è ampiamente presente in pazienti con scompenso cardiaco cronico, con una prevalenza stimata di oltre il 50% dei pazienti ambulatoriali ed essa è un fattore prognostico indipendente di ridotta capacità funzionale e di sopravvivenza. I fattori di rischio per carenza di ferro sono il sesso

femminile, il grado avanzato di scompenso cardiaco con più elevati livelli ematici di BNP e di proteina C-reattiva, quest'ultima a testimonianza di una condizione attiva di infiammazione sistemica presente nello scompenso cardiaco cronico. La definizione di carenza di ferro nello scompenso cardiaco differisce però da quella di altre condizioni di infiammazione cronica ed è definita da: ferritina < 100 µg/L o ferritina fra 100-299 µg/L con saturazione transferrinica < 20%.<sup>1</sup>

In tale contesto, la carenza di ferro, così come definita, è comune indipendentemente dai valori di emoglobina, sesso, etnia e anche della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Il paziente con scompenso cardiaco cronico presenta un peggioramento del suo stato funzionale e della *performance* fisica, della qualità di vita e dell'*outcome* in genere. La carenza di ferro (ma non l'anemia) è associata con una prognosi peggiore; il contenuto miocardico di ferro è ridotto





nello scompenso cardiaco cronico avanzato e indipendentemente dalla presenza di anemia, contribuendo a determinare una riduzione della funzione mitocondriale come dimostrato da una riduzione dell'attività enzimatica del ciclo dell'acido citrico.<sup>2</sup> Il cuore è un tessuto metabolicamente molto attivo ed è un bersaglio primario di rilascio del ferro. Infatti, i cardiomiociti sono altamente densi di mitocondri, per gli elevati livelli di ATP necessari per sostenere le contrazioni continue. L'ATP è prodotta dall'ATP-sintetasi mitocondriale. Il ferro è necessario poiché è un componente dei *cluster* Fe/S proteici e dei gruppi Fe-eme dei citocromi dei complessi I-IV responsabili del trasporto degli elettroni, che sostengono l'attività dell'ATP-sintetasi all'interno dei mitocondri.<sup>3</sup>

Perché la carenza di ferro è così comune? Ci sono più cause, fra le quali le più importanti risultano le perdite di sangue gastrointestinali e il ridotto assorbimento anche nell'ambito di malnutrizione. Sono tutti fattori che riducono il patrimonio marziale dell'organismo, ma a questo è associata una condizione di infiammazione cronica testimoniata dall'assetto di pro-

duzione citochinica (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ ) responsabile di difetto funzionale del ferro con sua ridotta mobilizzazione e riduzione della sua disponibilità.

Più studi relativi all'uso di ferro endovena nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (NYHA II-IV) con ridotta frazione di eiezione (HFrEF) ne hanno dimostrato l'utilità:

- ▶ FAIR-HF (n = 459), che ha dimostrato miglioramenti nel *Patient Global Assessment* (PGA) score, classe NYHA e nel 6MWT con carbossimaltoso ferrico endovena rispetto a placebo<sup>3</sup>;
- ▶ CONFIRM-HF (n = 300), che ha confermato significativo miglioramento con carbossimaltoso ferrico endovena *versus* placebo nel 6MWT a 24 settimane in pazienti simili<sup>4</sup>;
- ▶ EFFECT-HF (n=172) che ha dimostrato in pazienti analoghi che il trattamento con carbossimaltoso ferrico endovena migliorava il picco di consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>) rispetto alle cure standard.<sup>5</sup>

Allo stato attuale quindi la somministrazione endovenosa del ferro è la scelta consigliata nei pazienti con scompenso al

cuore.<sup>6</sup> La maggior parte degli studi hanno usato ferro saccarato (dose massima 200 mg per seduta) o carbossimaltoso ferrico (dose massima 1.000 mg per settimana).

Molti *trial* clinici randomizzati *versus* placebo sono stati condotti con ferro endovena in pazienti con scompenso al cuore in classe NYHA II-III, con frazione di eiezione  $\leq 45\%$  e con criteri di carenza di ferro, indipendentemente dalla presenza o meno di anemia. La somministrazione endovenosa di ferro ha dato luogo a miglioramento della capacità funzionale e della *performance* riferita dai pazienti. Questi studi, peraltro, non hanno esaminato l'impatto del ferro endovena su mortalità e tasso di ospedalizzazione, anche se in due metanalisi separate l'uso di ferro endovena in questi pazienti è stato associato a riduzione del rischio per ogni causa di mortalità e di ospedalizzazione per cause cardiovascolari.<sup>6</sup> Al contrario e allo stato attuale, non ci sono *trial* clinici che abbiano provato l'efficacia della somministrazione orale del ferro in questa tipologia di pazienti; inoltre, i preparati orali di ferro sono associati a un'alta incidenza di effetti avversi (fino al 40% dei pazienti), sono soggetti a ridotto assorbimento per edema della parete intestinale e possono richiedere un tempo di somministrazione fino a sei mesi per ottenere una adeguata ricostituzione del patrimonio marziale.<sup>7</sup>

Le linee guida per lo scompenso cardiaco della European Society of Cardiology (ESC) raccomandano che tutti i pazienti con scompenso cardiaco e ridotta funzione ventricolare sinistra siano testati per anemia e carenza di ferro richiedendo la saturazione transferrinica e la ferritina su siero. Le stesse linee guida raccomandano nei pazienti con scompenso cardiaco cronico sintomatico e con carenza di ferro, come già definita, trattamento con carbossimaltoso

ferrico endovena allo scopo di migliorarne i sintomi e la qualità di vita (raccomandazione di Classe IIa, Livello di evidenza A).<sup>8</sup> A differenza di quelle europee, le linee guida U.S.A. non raccomandano una specifica formulazione di ferro, ma raccomandano trattamento con ferro endovena nella stessa tipologia di pazienti come raccomandazione di Classe IIb, Livello di evidenza B.<sup>8</sup> Il ruolo del ferro nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione preservata non è ancora stato stabilito e vi sono, a tal proposito, studi in corso.

## Bibliografia

- 1) KLIP IT, COMIN-COLET J, VOORS AA, ET AL. *Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis*. Am Heart J 2013;165:575-82.
- 2) HOES MF, GROTE BEVERBORG N, KIJLSTRA JD, ET AL. *Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function*. Eur J Heart Fail 2018;20:910-9.
- 3) ANKER SD, COMIN COLET J, 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; 361:2436-48.
- 4) PONIKOWSKI P, VAN VELDHIJSEN DJ, COMIN-COLET J, ET AL.; CONFIRM-HF Investigators. *Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency*. Eur Heart J 2015;36:657-68.
- 5) VAN VELDHIJSEN DJ, PONIKOWSKI P, VAN DER MEER P, ET AL.; EFFECT-HF Investigators. *Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency*. Circulation 2017;136:1374-83.
- 6) VON HAEHLING S, EBNER N, EVERTZ R, ET AL. *Iron deficiency in heart failure: an overview*. JACC Heart Fail 2019;7:36-46.
- 7) LEWIS GD, MALHOTRA R, HERNANDEZ AF, ET AL. *Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial*. JAMA 2017;317:1958-66.
- 8) VAN DER MEER P, GAGGIN HK, DEC GW. ACC/AHA versus ESC guidelines on heart failure: JACC guideline comparison. J Am Coll Cardiol 2019;73:2756-68.