



Fundació
La Marató de TV3
21º SIMPOSIUM
Enfermedades del corazón



ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HIERRO Y ENFERMEDAD CORONARIA, DIABETES Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: UN ESTUDIO DE COHORTE DE BASE POBLACIONAL

Gemma Flores Mateo

Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol - Reus

1. Resumen

Antecedentes y objetivos

Varios estudios dirigidos a determinar la asociación entre los depósitos de hierro y enfermedad coronaria (CHD), ictus y diabetes tipo 2 han mostrado resultados contradictorios. Ninguno de ellos se ha realizado en una región mediterránea. Nuestro objetivo es evaluar la asociación entre los niveles ferritina sérica (SF) y la incidencia de enfermedad cerebral, ictus y diabetes en una región mediterránea.

Métodos

Realizamos un estudio de cohortes retrospectivas utilizando una base de datos de población atendida en los centros de atención primaria. El resultado primario fue la incidencia de CHD, diabetes o AVC (accidente vascular cerebral). Se incluyeron pacientes entre 35 y 74 años de los que se disponía de determinaciones de ferritina sérica (SF) en el momento del reclutamiento (desde el 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2008). Los modelos de regresión de Cox se utilizaron para calcular las ratios de peligrosidad (*hazard ratio*, HR) y los IC del 95% para la asociación entre SF y variables respuesta (CHD, diabetes, AVC).

Resultados

Incluimos 242.084 sujetos con determinaciones de SF en el momento del reclutamiento. Los participantes se observaron durante una mediana de 8,4 años y durante el seguimiento se identificaron 1.106 casos de incidentes de CHD. Las personas con unos niveles elevados de SF no tenían un aumento de riesgo de CHD (HR = 0,99; IC95%: 0,94-1,05; P = 0,86 en hombres; HR = 0,95; IC95%: 0,81-1,13; P = 0,60 en mujeres). La HR ajustada de SF y diabetes tipo 2 mostró los siguientes resultados: en mujeres menores de 50 años (HR = 1,61; IC95% 1,31-1,98), en mujeres mayores de 50 años (HR = 1,42; IC95%: 1,27-1,59) y en hombres (HR = 1,22; IC95%: 1,17-1,27). Los modelos de regresión de Cox encontraron una asociación significativa entre SF e ictus en hombres (HR = 1,03, IC95%: 1,01-1,07; P = 0,04) y una asociación no significativa en mujeres (HR = 1,01, IC95%: 0,95-1,08; P = 0,74).

Conclusiones

Nuestro estudio, con diferencia el de mayor tamaño muestral, demostró que los niveles elevados de SF no confieren un aumento del riesgo de sufrir enfermedad cardíaca, cuestionando así su papel como factor de riesgo de la enfermedad. Sin embargo, nuestros resultados contribuyen a confirmar que los niveles altos de SF aumentan el riesgo de diabetes tipo 2. Por lo tanto, se recomienda la evaluación del estado de hierro en la detección y el manejo de la diabetes tipo 2 en la práctica clínica. Finalmente, deberíamos determinar las diferencias relacionadas con el sexo en la regulación del metabolismo del hierro, que pueden contribuir a la diferencia en la progresión de la enfermedad cardiovascular por sobrecarga de hierro en ictus.

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En este contexto, investigaciones recientes se han centrado en la identificación de factores de riesgo no tradicionales, como los biomarcadores de hierro. Entre los biomarcadores de hierro disponibles, la ferritina sérica (SF) es la medida más común del estado del hierro corporal y se correlaciona bien con las reservas de hierro corporal. Varios estudios de cohortes, con el fin de estudiar la asociación entre SF y enfermedad coronaria (CHD), han reportado resultados contradictorios. Además, no se han realizado estudios previos que analicen esta asociación en una población mediterránea. Dadas las características especiales de la dieta mediterránea y su papel protector con respecto a la CHD, los resultados de estudios previos que analizan la asociación entre el estado del hierro y la CHD pueden no ser aplicables en la población de mediterránea. El objetivo de nuestro proyecto es determinar el valor pronóstico de SF en la incidencia de CHD, accidente cerebrovascular y diabetes.

Métodos

Diseño del estudio: estudio de cohortes retrospectivas utilizando una base de datos de usuarios atendidos en centros de atención primaria.

Fuente de datos: los datos se obtuvieron de la base de datos SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria, www.sidiap.org). La base de datos SIDIAP reúne información anónima en registros médicos de más 5,8 millones de pacientes (que cubre >80% de la población de Cataluña). Esta base de datos se nutre de registros médicos electrónicos de software

utilizado por los profesionales de Atención Primaria (E-CAP), que contiene información sobre datos demográficos (fecha de nacimiento, sexo, nacionalidad), afecciones de salud agudas y crónicas (Código CIE-10), pruebas de laboratorio (datos recogidos directamente de los laboratorios), recetas dispensadas por farmacias (a través de facturas de farmacia) y derivaciones a los especialistas.

Participantes en el estudio: incluimos a todos los sujetos de edades comprendidas entre los 35 y 74 años de los cuales se disponía de medidas de ferritina sérica al inicio del estudio (desde el 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2008) que estaban disponibles y sin ninguna enfermedad cardiovascular conocida al inicio.

Criterios de exclusión: se excluyeron todos los sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa, incluyendo CHD (angina, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria), accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico, incluidos ataques isquémicos transitorios) y enfermedad arterial periférica diagnosticada con técnicas de imagen vascular. Para el objetivo de asociación entre SF y diabetes se excluyeron todos los participantes con antecedentes de diabetes al inicio del seguimiento.

Se excluyeron asimismo si tenían antecedentes de consumo de drogas ilegales, alcoholismo crónico (o ingesta diaria total de alcohol >50 g/día). Los participantes también fueron excluidos si tenían o fueron diagnosticados de hemocromatosis, afecciones crónicas (como enfermedad hepática, reumática o renal), infección aguda o inflamación, así como aquellos institucionalizados, aquellos que usaron suplementos de hierro o reportaron altos niveles de proteína C reactiva o bajos niveles de hemoglobina (<10 g/dL), VCM (<80) o cualquier otro biomarcador de hierro (para excluir pacientes con altos niveles de ferritina secundaria en enfermedad inflamatoria).

Seguimiento: se siguió a los participantes desde el 1 de enero de 2006 hasta su muerte, traslado a un centro de atención primaria sin E-CAP o al finalizar el seguimiento (31 de diciembre de 2016).

Outcomes: la incidencia de cardiopatía isquémica o CHD se definió como infarto agudo de miocardio (mortal o no mortal o angina de pecho: ICD-10: I21, I210-I219, I22, I220-I240, I241, I248 y I249). También, se estudió la incidencia de accidente cerebrovascular (AVC) y diabetes.

Variables de estudio: datos sociodemográficos: edad al inicio del estudio, sexo. Se definieron los factores de riesgo cardiovascular clásicos: pacientes con hipertensión con códigos de diagnóstico (ICD10: I10-I13) o tratamiento con fármacos antihipertensivos; dislipemia (código de diagnóstico E78.x o tratamiento con medicamentos para reducir el colesterol), diabetes tipo 2 (códigos de diagnóstico E11.x o tratamiento antidiabético: oral o insulina); tabaquismo (ex/ actual/ no fumador), índice de masa corporal (IMC). Todos los diagnósticos se registraron al inicio del estudio. También se evaluaron las recetas de medicamentos (identificadas en los registros de dispensación): aspirina y otros antiplaquetarios.

El riesgo de alcoholismo se midió con la escala AUDIT y se clasificó de 0 (riesgo cero) a 3 (riesgo alto). El recuento de leucocitos se utilizó como una medida de inflamación cuando estaba disponible. Los niveles de SF se midieron por inmunoturbidimetría (coeficientes de variación intra e interensayo <8).

Análisis estadístico: los análisis descriptivos de las características basales se presentaron como media, desviación estándar, intervalos de confianza del 95%, mediana y rango intercuartil (para variables continuas) o N (%) para datos categóricos/binarios. La variable SF se describió como variable continua y también se categorizó en cuartiles. Los modelos de regresión de Cox se utilizaron para calcular las ratios de peligrosidad (*hazard ratio*: HR) e IC de SF y los diferentes *outcomes* (CHD, AVC y diabetes), ajustados por edad, sexo, IMC, tabaquismo, diagnóstico de hipertensión, diabetes y dislipidemia; y tratamiento de hipertensión, diabetes y dislipidemia. Realizamos modelos separados para cada *outcome*. Se calculó el cambio en el riesgo de resultados por un aumento de una desviación estándar (ED) de SF. En el caso de los cuartiles de ferritina, se utilizó el primer cuartil como referencia. El nivel de significación estadística utilizado para la prueba de hipótesis fue de 0,05. Se realizaron análisis sensibles adicionales estratificando los resultados por sexo. Los análisis se llevaron a cabo utilizando el programa R versión 3.2.5 para Windows.

Consideraciones éticas. El estudio fue planeado y ejecutado de acuerdo con los principios establecidos en la declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial) y los estándares de buenas prácticas en investigación clínica. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la institución.

2. Resultados obtenidos

1. Ferritina sérica y CHD. Analizamos un total de 242.084 sujetos con niveles de ferritina al inicio del estudio y se observaron durante una mediana de 8,4 años (IQR de 7,6 a 9,1). Durante el período de seguimiento, se identificaron 1.106 casos incidentes de CHD de 130.099 sujetos analizados, lo que representa una tasa de incidencia cruda de 10 casos por 10.000 personas/año. En los modelos de regresión de Cox, comparando con el primer cuartil de ferritina, solo las mujeres mayores de 50 años en el segundo, tercer y cuarto cuartil de SF manifiestan un riesgo límite estadísticamente significativo menor de ser diagnosticados con CHD y ajustados por posibles factores de confusión modelos (HR de 0,74, IC95%: 0,54-1,01; HR de 0,57, IC95%: 0,42-0,79; HR de 0,71, IC95%: 0,51-1,00, respectivamente). Esta asociación límite desapareció al usar niveles continuos de ferritina en lugar de cuartiles.

2. Ferritina sérica y diabetes tipo 2: incluimos 117.233 individuos. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 8,4 años, con una incidencia de diabetes tipo 2 de 7.779 casos. Los modelos de regresión de Cox mostraron: en mujeres <50 años (HR = 1,61; IC95%: 1,31-1,98), en mujeres >50 años (HR = 1,42; IC 95%: 1,27-1,59) y en hombres (HR = 1,22; IC95%: 1,17-1,27) asociados exponencialmente con la incidencia de diabetes tipo 2.

3. Ferritina sérica y accidente cerebrovascular. Incluimos en el estudio 130.099 participantes. Se observó a los participantes durante una mediana de tiempo de 8,3 años (IQR de 7,6 a 9,1). Durante el seguimiento, se identificaron 3.856 casos incidentes de accidente cerebrovascular de los 130.099 sujetos analizados, que representaban una tasa de incidencia cruda de 37 casos de accidente cerebrovascular por cada 10.000 personas/año. Los modelos de regresión de Cox de cociente de riesgos ajustados reflejaron una asociación significativa entre SF y AVC en hombres (HR = 1,03; IC95%: 1,01-1,07; P = 0,04) y una asociación no significativa en mujeres (HR = 1,01; IC95%: 0,95-1,08; P = 0,74).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Nuestro estudio, con mucho el de mayor tamaño muestral realizado, mostró que los altos niveles de SF no incrementan el riesgo de CHD, cuestionando así su papel como factor de riesgo para esta enfermedad en la población mediterránea. Sin embargo, nuestros resultados contribuyen a confirmar que los niveles altos de SF aumentan el riesgo de diabetes tipo 2. Por lo tanto, se recomienda evaluar el estado del hierro en la detección y el manejo de la diabetes tipo 2 en la práctica clínica.

Finalmente, debemos determinar las diferencias relacionadas con el sexo en la regulación del metabolismo del hierro, que pueden contribuir a la diferencia en la progresión de la enfermedad cardiovascular como un accidente cerebrovascular.

4. Bibliografía científica generada

Reyes C, Aranda-Pons N, Rey-Reñones C, Basora- Gallisà J, Arija V, Tebé C, Flores-Mateo G.

Association between serum ferritin and acute coronary heart disease: A population-based cohort study.

Atherosclerosis. 2020 Jan;293:69-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.011. Epub 2019 Dec 13. PubMed PMID: 31865056.

ArijaV, Aranda-Pons N, Rey-Reñones C, Basora- Gallisà J, Arija V, Flores-Mateo G.

Association between serum ferritin and type 2 Diabetes: A population-based cohort study. Diabetes Care (sometido a revisión).

Reyes C, Aranda-Pons N, Rey-Reñones C, Basora- Gallisà J, Tebé C, Flores-Mateo G.

Association between serum ferritin and stroke: A population-based cohort study.

Atherosclerosis (sometido a revisión).