



Original

Estudio de la deficiencia de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva: una práctica clínica que precisa mayor atención

Lara Belmar Vega^{a,*}, Alm de Francisco^a, Zoila Albines Fiestas^a, Mara Serrano Soto^a, María Kislíkova^a, Miguel Seras Mozas^a, Mayte García Unzueta^b y Manuel Arias Rodríguez^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España

^b Departamento de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de octubre de 2015

Aceptado el 29 de diciembre de 2015

On-line el 4 de abril de 2016

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca congestiva

Deficiencia de hierro

Calidad de vida relacionada con la salud

Intolerancia al ejercicio

Anemia

Insuficiencia renal

Síndrome cardio-renal

R E S U M E N

Introducción: La deficiencia de hierro en la insuficiencia cardiaca crónica (ICC), con o sin anemia concomitante, se halla asociada a la calidad de vida relacionada con la salud, clase funcional NYHA, y a la capacidad de realización de ejercicio. Estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que la corrección de la deficiencia de hierro mejora la calidad de vida y el estadio funcional de estos pacientes con ICC, incluidos aquellos que no presentaban anemia.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la frecuencia de determinaciones de estos parámetros de hierro y, por consiguiente, conocer la implementación de esta herramienta de mejoría de la calidad en pacientes que ingresan por ICC.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo sobre pacientes de un hospital universitario, que fueron diagnosticados al ingreso de ICC, entre el 1/1/2012 y el 11/6/2013.

Resultados: El número de pacientes analizados fue de 824, de los que a un 39% (324) les fueron evaluados los parámetros de hierro. Entre los pacientes no evaluados y sí evaluados de hierro, no se observó diferencia significativa en la edad, aunque sí en el género, ($p = 0,007$). Los valores del filtrado glomerular y de hemoglobina fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes analizados de hierro ($p < 0,001$). La proporción de pacientes con anemia, insuficiencia renal y de aquellos que presentaban conjuntamente ambas comorbilidades fue significativamente superior en el grupo de pacientes analizados de hierro ($p < 0,001$).

Entre los 324 pacientes evaluados de parámetros férricos, 164 pacientes (51%) mostraban deficiencia de hierro. Entre los no deficientes y sí deficientes en hierro, no se observaron diferencias significativas en edad, ni en género. Los parámetros férricos de ambos grupos, ferritina e índice de saturación de la transferrina fueron significativamente inferiores entre los deficientes de hierro, ($p < 0,001$). Los valores de filtrado glomerular fueron

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belmarvega@outlook.es (L. Belmar Vega).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.001>

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

significativamente inferiores en aquellos que no mostraban deficiencia de hierro, ($p < 0,001$). Se observaron igualmente diferencias significativas en la proporción de pacientes con insuficiencia renal, entre no deficientes y sí deficientes de hierro, (79 vs. 66%; $p = 0,013$), aunque no en los valores de hemoglobina.

Conclusión: La ICC se asocia con alta frecuencia a anemia, deficiencia de hierro e insuficiencia renal. El estudio de los parámetros férricos en los pacientes que ingresan con ICC, pese a que la corrección de la deficiencia de hierro se asocia a mejoría de la sintomatología, no se realiza con la frecuencia necesaria.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Investigation of iron deficiency in patients with congestive heart failure: A medical practice that requires greater attention

A B S T R A C T

Keywords:

Congestive heart failure
Iron deficiency
Health-related quality of life
Exercise intolerance
Anaemia
Renal failure
Cardiorenal syndrome

Introduction: Iron deficiency in congestive heart failure (CHF), with or without concomitant anaemia, is associated with health-related quality of life, NYHA functional class, and exercise capacity. Prospective, randomised studies have demonstrated that correcting iron deficiency improves the quality of life and functional status of patients with CHF, including those who do not have anaemia.

Objective: The aim of this study was to analyse how frequently these iron parameters are tested and thus determine the extent to which this quality improvement tool has been implemented in patients admitted with CHF.

Methods: Retrospective observational study of patients from a university hospital diagnosed with CHF on admission between 01/01/2012 and 11/06/2013.

Results: Iron parameters were tested in 39% (324) of the 824 patients analysed. There was no significant difference in age between the patients whose iron was tested and those whose iron was not tested, but the difference in terms of gender was significant ($P = .007$). Glomerular filtration rate and haemoglobin, were significantly lower in the group of patients whose iron was tested ($P < .001$). The proportion of patients with anaemia, renal failure or both was significantly higher in the group of patients who had iron tests ($P < .001$).

Of the 324 patients whose iron parameters were tested, 164 (51%) had iron deficiency. There were no differences between patients with and without iron deficiency in terms of age or gender. The iron parameters in both groups, ferritin and transferrin saturation index were significantly lower among the patients with iron deficiency ($P < .001$). The glomerular filtration rate values were significantly lower in patients with no iron deficiency ($P < .001$). Significant differences were also observed between those with and without iron deficiency in the proportion of patients with renal failure (79 vs. 66%, respectively, $P = .013$), but not in terms of haemoglobin concentration.

Conclusion: Congestive heart failure is very frequently associated with anaemia, iron deficiency and renal failure. Despite the fact that correcting iron deficiency is known to improve symptoms, testing of iron parameters in patients admitted with CHF is not performed as often as it should be.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La insuficiencia cardiaca crónica (ICC) se asocia a un marcado deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), refiriendo síntomas tales como fatiga o disnea durante el ejercicio, problemas relacionados con la capacidad de trabajo físico, cansancio, susceptibilidad al estrés y merma del rendimiento mental y cognitivo^{1,2}. Su prevalencia en la

población general es del 1-2%, y puede superar el 10% en individuos mayores de 80 años³.

Un aspecto común en la ICC es la deficiencia de hierro a la que estos pacientes suelen ser propensos como consecuencia del agotamiento de las reservas, la defectuosa absorción de hierro a nivel intestinal y su menor disponibilidad^{4,5}. Se ha demostrado a través de diversos estudios prospectivos aleatorizados que la repleción de hierro en pacientes con ICC y deficiencia de hierro, con o sin anemia, mejora los síntomas,

el rendimiento físico y la calidad de vida⁶. La publicación del estudio FAIR-HF⁷ llamó la atención sobre la importancia de diagnosticar y tratar la deficiencia de hierro en pacientes con ICC. En un estudio *post hoc* del FAIR-HF, se encontraron, tras la terapia con hierro, importantes mejorías, similares entre anémicos y no anémicos, en la autopercepción global de los pacientes, la clase NYHA, la CVRS y la capacidad de ejercicio⁸.

Resulta ampliamente reconocido que la anemia constituye una comorbilidad común en pacientes con ICC⁹, que se configura como un marcador independiente de pronóstico, y que está asociada, igualmente, a mayor mortalidad, incremento de las rehospitalizaciones y peor calidad de vida^{10,11}. Su corrección a niveles normales o casi normales se ha venido asociando a una mejoría de la CVRS, capacidad de realización de ejercicio y, en general, a una mejora de la sintomatología propia de la ICC^{5,6}.

La ICC y la IR comparten una serie de causas (p.e. hipertensión), comorbilidades (p.e. malnutrición) y factores de riesgo (p.e. edad avanzada), por lo que no resulta rara la presencia simultánea de estas 2 afecciones en lo que ha venido a denominarse síndrome cardio-renal¹²⁻¹⁴, que cuando, además, cursa junto a anemia, conforman un triángulo patológico conocido como síndrome cardio-renal anémico, que constituye un importante factor de riesgo independiente de la ICC^{15,16}.

Diseño del estudio y objetivos

Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo sobre 824 pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (España) entre el 1 de enero de 2012 y el 11 de junio de 2013, diagnosticados al ingreso de ICC.

El objetivo primario del estudio es conocer a cuántos pacientes se les determinaron parámetros de hierro (ferritina e índice de saturación de la transferrina [ISAT]). Como objetivos secundarios, conocer el porcentaje de pacientes con deficiencia de hierro, con o sin anemia y el grado de afectación renal.

Se evaluó el número de determinaciones séricas de hierro (ferritina o ISAT), hemoglobina (Hb) y filtrado glomerular (FG) llevadas a cabo. Hay que tener en cuenta que un mismo paciente genera una hospitalización y puede generar una o varias rehospitalizaciones, y que en cada hospitalización pueden practicarse una, más de una o ninguna determinación analítica de los parámetros objeto de estudio. Se consideró que los pacientes habían sido investigados en los parámetros de hierro cuando habían tenido una determinación de ferritina o ISAT. Si tuvieron más durante su ingreso, no fue considerado.

No fueron analizadas ningún tipo de comorbilidades concomitantes, ni el grado o estabilidad de la ICC.

Se consideró como anemia niveles de Hb <13 g/dl en varones e <12 g/dl en mujeres. La deficiencia de hierro se consideró para niveles de ferritina <100 µg/ml, o bien, ferritina sérica entre 100 y 300 µg/ml en combinación con ISAT <20%. La función renal fue evaluada mediante la determinación del FG estimado mediante ecuación MDRD. Fueron clasificados según FG en grados 3-5 y >60 ml/min/1,73 m² tal y como aconsejan las guías KDIGO. Se consideró insuficiencia renal a la existencia de un FG <60 ml/min/1,73 m².

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS v.15.0 (SPSS Inc, Chicago, EE. UU.). Las variables cuantitativas de distribución normal se expresaron como media ± desviación típica y las que no siguieron distribución normal, como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias relativas. La normalidad y homogeneidad de variancias fueron comprobadas con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Levene, respectivamente. La comparación de medias entre 2 grupos se llevó a cabo, de acuerdo con la distribución de cada variable, con la prueba t de Student para grupos independientes o su equivalente no paramétrica (U de Mann-Whitney). La comparación entre grupos para las variables cualitativas se efectuó con la prueba de χ^2 . Fue considerada significativa una $p < 0,05$.

Resultados

El número total de pacientes analizados fue de 824, de los que al 39% (324) les fueron evaluados parámetros de hierro. No se observó diferencia significativa en la edad (81,3 [73,5-86,7] vs. 81,9 [75,8-86,7] años), aunque sí en el género, (57 vs. 88% varones; $p = 0,007$). Los valores de FG (57,3 [43,1-60,0] vs. 46,1 [34,1-60] ml/min/1,73 m²) y Hb (12,4 [43,1-60,0] vs. 10,8 [9,7-12,0] g/dL) fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes analizados de hierro ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes con anemia (56 vs. 81%), FG (55 vs. 73%) y de aquellos que presentaban conjuntamente ambas comorbilidades (35 vs. 63%) fue significativamente superior en el grupo de pacientes analizados de hierro ($p < 0,001$) (tabla 1).

Entre los 324 pacientes evaluados de parámetros férricos, 164 pacientes (51%) mostraban deficiencia de hierro. Entre los no deficientes y sí deficientes en hierro, no se observaron diferencias significativas en edad, ni en género. La ferritina fue evaluada en 291 pacientes (90%), de los que 127 (44%) presentaban un nivel <100 µg/l. El ISAT fue estimado a 254 pacientes (78%), de los que 192 (76%) presentaban un nivel <20%. Los parámetros férricos de ambos grupos: ferritina (325 [172,0-632,0] vs. 69,5 [35,5-100,5] µg/l) e ISAT (18 [11,5-26,0] vs. 11 [7,0-14,3] %) mostraron diferencias significativas ($p < 0,001$). El FG reflejó también diferencias significativas (42,0 [30,7-57,6] vs. 51,7 [36,8-60] ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$), al igual que el porcentaje de pacientes con IR (79 vs. 66%; $p = 0,013$). Por el contrario, la Hb no reflejó diferencias significativas entre ambos grupos (11,0 ± 1,9 vs. 10,9 ± 1,6 g/dL) (tabla 2).

Discusión

En este estudio se evidencia que la posible deficiencia de hierro solo es estudiada en un 39% de los pacientes que ingresan con ICC en nuestro centro, lo que significa que se pierden posibilidades de posible mejora clínica en los pacientes. Ello obliga a revisar la práctica clínica habitual en los pacientes con ICC.

En nuestro estudio, la estructura de edad de la población analizada viene a coincidir con la reflejada por el INE en su encuesta sobre morbilidad hospitalaria¹⁷. Así, el 1% de los pacientes tenían edad igual o inferior a 45 años, y se concentraba en edades superiores a los 75 años más del 80% de la población analizada.

Tabla 1 – Comparación de parámetros entre pacientes no analizados de hierro y sí analizados

	N	No analizados de hierro	N	Sí analizados de hierro	P
Edad (años)	500	81,3 (73,5-86,7)	324	81,9 (75,8-86,7)	n.s.
Género (varones)	283	57%	152	88%	0,007
FG (ml/min/1,73 m ²)	496	57,3 (43,1-60,0)	324	46,1 (34,1-60)	<0,001
Hb (g/dL)	498	12,4 (11,1-13,5)	324	10,8 (9,7-12,0)	<0,001
Anemia	278	56%	263	81%	<0,001
IR	272	55%	235	73%	<0,001
Síndrome cardio-renal anémico	173	35%	204	63%	<0,001

Los valores que van entre paréntesis, se trata de rango intercuartil.

Tabla 2 – Comparación de parámetros entre pacientes no deficientes de hierro y sí deficientes

	N	No deficientes de hierro	N	Sí deficientes de hierro	p
Edad (años)	160	81,6 (76,7-85,2)	164	82,6 (74,8-88,3)	n.s.
Género (varones)	81	51%	71	43%	n.s.
Ferritina (µg/l)	127	325 (172,0-632,0)	164	69,5 (35,5-100,5)	<0,001
ISAT (%)	115	18 (11,5-26,0)	139	11 (7,0-14,3)	<0,001
FG (ml/min/1,73 m ²)	160	42,0 (30,7-57,6)	164	51,7 (36,8-60)	<0,001
Hb (g/dL)	160	11,0 ± 1,9	164	10,9 ± 1,6	n.s.
Anemia	126	79%	137	84%	n.s.
IR	126	79%	109	66%	0,013
Síndrome cardio-renal anémico	108	68%	96	59%	n.s.

Los valores que van entre paréntesis, se trata de rango intercuartil.

En lo que se refiere a la prevalencia de la deficiencia de hierro en la ICC, diferencias metodológicas en los diseños de los estudios proporcionan cifras dispares, que van desde un 13,7% señalada por Hug et al.¹⁸, hasta un 63% en el estudio de Comín-Colet et al.¹⁹, pasando por referencias intermedias en el intervalo 36-43%, como las indicadas por Range et al.²⁰ y Macdougall et al.⁴. En nuestro trabajo, la evaluación del hierro se realizó solo a un 39% de la población, con una prevalencia de la deficiencia de hierro del 51%, cifra superior a la media reflejada en los estudios, cuya explicación se debe, probablemente, de un lado, al escaso porcentaje de población analizada y, de otro, a su elevada edad.

La prevalencia de la anemia en la ICC se encuentra entre el 4 y el 50%^{21,22}, dependiendo de la población de estudio y de los valores de corte de Hb que se definan como el límite inferior de la normalidad. En una revisión sistemática y metaanálisis, Groenveld et al.²³ señalan una prevalencia del 37%. Prevalencias extremas como las señaladas por Silverberg et al.²⁴ (79%) son debidas, sin duda, a diferencias metodológicas en el diseño de los estudios. En nuestro estudio, encontramos una prevalencia global de la anemia del 66%, que en el subgrupo de 324 pacientes a los que se les investigó su posible deficiencia en hierro se elevó hasta el 79% entre los que no tenían deficiencia de hierro y hasta el 84% en los que sí la presentaban. En general, nuestro estudio refleja una prevalencia mayor que la generalidad de los estudios evaluados, lo que puede deberse principalmente, en nuestra opinión, a la elevada edad de los pacientes.

En lo que se refiere a la prevalencia de la IR en la ICC, los estudios analizados vienen a establecerla en un rango del 30-64%²⁵⁻²⁷. En nuestro estudio, la prevalencia global de la IR fue del 62% y en el subgrupo de pacientes a los que les fue

evaluado el hierro, del 73% (79% en los que no presentaban deficiencia de hierro y 66% en los sí deficientes), porcentajes situados cerca del extremo superior o incluso por encima del intervalo reflejado en los estudios analizados, cuya explicación debemos encontrar nuevamente en la elevada edad de los pacientes.

La epidemiología del síndrome cardio-renal anémico es complicada, ya que depende de la prevalencia de cada uno de sus componentes, que a su vez, depende en gran medida de las definiciones aplicadas y de la severidad de la enfermedad en la población estudiada. Como resultado, los datos publicados varían considerablemente entre sí: del 3 al 22%^{28,29}. Nuestros resultados indican una prevalencia del síndrome cardio-renal anémico referido al total de la población del 46%. En el subgrupo evaluado en parámetros de hierro, la prevalencia se elevó hasta el 63% (68% en los que no presentaban deficiencia de hierro y 59% en los sí deficientes). Como hemos indicado, las diferencias metodológicas en los diseños de los estudios y, entre ellas, la edad de la población, explican esta diferente prevalencia entre nuestro estudio y los reseñados.

Aspectos débiles de nuestro estudio son su carácter observacional, el que la ICC fue diagnosticada por médicos encargados sin criterios uniformes, que no se analiza la causa del ingreso ni el grado de descompensación de la ICC y que no incorporamos tratamientos ni análisis de causas de las deficiencias de hierro. Sin embargo, debemos señalar que los datos que presentamos se refieren a un solo centro, lo que no implica que en otros centros se actúe de forma diferente. Como fortalezas del estudio, hemos de señalar la uniformidad de los datos al provenir de un mismo centro, con la consiguiente uniformidad de técnicas analíticas.

Consideramos que los resultados puestos de manifiesto pueden suponer un espacio claro de mejora para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

Conclusiones

La deficiencia de hierro, con o sin anemia concomitante, se halla asociada de forma importante a la CVRS, clase funcional NYHA y a la capacidad de realización de ejercicio. Teniendo en cuenta los datos de estudios prospectivos que demuestran mejoría clínica con la administración de hierro en pacientes con deficiencia de hierro, una precoz detección debiera considerarse, con mayor relevancia, como diana terapéutica en el tratamiento de la ICC. Nuestros resultados tan solo pretenden poner de manifiesto esa laguna en la práctica médica habitual, con escasas determinaciones analíticas de los niveles de hierro en pacientes con ICC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- Roger Véronique L. Epidemiology of heart failure. *Heart failure compendium. Circ Res.* 2013;113(6):646-59.
- Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: Recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):882-6.
- 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.
- González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: Understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1159-62.
- Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. FAIR-HF committees and investigators. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: A randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(11):1084-91.
- Filippatos G1, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, 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.
- Ghali JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:172-8.
- Anand I, McMurray JVV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation.* 2004;110:149-54.
- Grigorian SL, Varela RA, Garcia-Acuna JM, Mazon RP, Virgos LA, Gonzalez-Juanatey JR. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart.* 2006;92:780-4.
- Anderson J, Glynn LG, Newell J, Iglesias AA, Reddan D, Murphy AW. The impact of renal insufficiency and anaemia on survival in patients with cardiovascular diseases: A cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:51-60.
- Farmakis D, Filippatos G. Cardiorenal-anemia syndrome - definition, epidemiology and management: The cardiologist's view. *Hippokratia.* 2011;15 Suppl 2:9-14, 9.
- Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al., Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group. Epidemiology of cardio-renal syndromes: Workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1406-16.
- Targ DC. Cardiorenal anemia syndrome in chronic kidney disease. *J Chin Med Assoc.* 2007;70:424-9.
- Lobo LL, de la Serna F. Síndrome cardiorenal. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2013;42(2):88-95.
- Instituto Nacional de Estadística. Sociedad. Salud. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2012. Tasas de morbilidad hospitalaria por 100.000 habitantes según el diagnóstico principal, la provincia, comunidad y ciudad autónoma de hospitalización. [consultado 30 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p414/a2012/10/&file=04004.px&type=pcaxis&L=0>
- Hug BL, Tichelli A, Benkert P, Stirnimann G, Schifferli JA. Diagnosis and treatment of iron deficiency in medical inpatients at a Swiss tertiary university referral hospital: A retrospective observational cohort study of clinical practice. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13847.
- Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. 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;15:727-35.
- Rangel I, Gonçalves A, de Sousa C, Leite S, Campelo M, Martins E, et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: A predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology.* 2014;128(4):320-6.
- Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:959-66.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: Insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107:223-5.
- Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1737-44.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1987-96.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: Report from the

- consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11.
27. Portolés Pérez J, Cuevas Bou X. Cardiorenal syndrome. *Nefrología*. 2008;28 Suppl 3:29-32.
28. De Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:391-8.
29. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: Prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):61-7.