

Hemoglobina y sodio séricos: marcadores pronósticos precoces en la insuficiencia cardíaca descompensada

Roberto Ramos Barbosa^{1,2}, Thiago Seibel Storch¹, Ygor de Faria Belato Alves¹, Vitor Sartório Costa¹, Camila Carone Ramos Nascimento², Luíza Dias Torres², Tiago de Melo Jacques², Káryn Barbosa Caus Pelicão², Juliana Castiglioni Frizzera², Renato Giestas Serpa^{1,2}, Osmar Araujo Calil^{1,2}, Luiz Fernando Machado Barbosa^{1,2}

Resumen

Introducción. La insuficiencia cardíaca (IC) descompensada presenta una elevada morbimortalidad. Si bien los marcadores pronósticos clínicos y de laboratorio se han identificados, la influencia precoz de la hemoglobina (Hb) y del sodio (Na) séricos es poco conocida. Este estudio tuvo como objetivo evaluar las características clínicas y resultados en pacientes internados por IC descompensada, conforme a la dosificación sérica de Hb y Na en las primeras 24 horas.

Material y métodos. Estudio prospectivo observacional que evaluó pacientes adultos internados por IC descompensada seguidos por hasta 30 días después del alta hospitalaria. Los grupos analizados fueron: Hb y Na iniciales normales (grupo 1), Hb inicial < 10,0 mg/dl (grupo 2), Na inicial < 135 mEq/l (grupo 3), o ambas alteraciones (grupo 4). El resultado primario evaluado fue muerte hospitalaria hasta 30 días después del alta.

Resultados. De la muestra total de 40 pacientes, el 37,5% eran del grupo 1, el 35,0% del grupo 2, el 7,5% del grupo 3 y el 20,0% del grupo 4. La media de edad en los grupos fue 67,2 ±15 vs 66,4 ±13 vs 59,0 ±11 vs 55,7 ±14 (p=0,08). Eran del sexo masculino 60,0%, 35,7%, 100% y 62,5% años (p=0,08). Los resultados observados para cada grupo fueron, respectivamente, mortalidad de 6,7% vs 21,4% vs 0% vs 37,5% (p=0,007), readmisión en 30 días: 6,7% vs 28,6% vs 0% vs 12,5% (p=0,12), insuficiencia renal aguda: 20,0% vs 42,8% vs 33,3% vs 25,0% (p=0,04), necesidad de ventilación mecánica invasiva: 13,3% vs 7,1% vs 0% vs 0% (p=0,41) y tiempo de internación: 16±10 vs 17±12 vs 24±11 vs 33±19 días (p=0,03).

Conclusiones. En los pacientes con IC descompensada, Hb <10 mg/dl en las primeras 24 horas de la internación se ha asociado a la aparición de insuficiencia renal aguda. La combinación de Hb <10 mg/dl y Na <135 mEq/l se ha asociado a mortalidad más alta y a tiempo de internación más prolongado.

Insuf Card 2019;14(1): 7-11

Palabras claves: Insuficiencia cardíaca - Anemia - Hiponatremia - Mortalidad

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardíaca.
Hb: hemoglobina.
Na: sodio.

PCLI: protocolo de consentimiento libre e informado.
HAD: hormona antidiurética.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

¹ Escuela de Medicina. Escola Superior de Ciências de Santa Casa de la Misericórdia de Vitória. Vitória. Espírito Santo. Brasil.

² Servicio de Cardiología. Hospital de Santa Casa de la Misericórdia de Vitória. Vitória. Espírito Santo. Brasil.

Correspondencia: Dr. Roberto Ramos Barbosa.

E-mail: roberto.cardio@gmail.com / roberto.barbosa@emescam.br

Rua Dr. Jairo de Matos Pereira 780, ap. 1001, Praia da Costa - 29101-310 - Vila Velha, ES - Brasil.

Tel: +55 27 99961-4907

Recibido: 14/01/2019

Aceptado: 20/03/2019

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) tiene una elevada prevalencia a nivel mundial, y en los últimos años su incidencia viene aumentando vertiginosamente, lo que puede ser explicado por la creciente expectativa de vida de la población en general. Ésta se presenta como la ruta final de la mayoría de las afecciones patológicas del corazón. Se estima que el 1 a 2% de la población en países desarrollados son portadores de IC, y este número puede llegar al 10% en la población superior a 70 años¹⁻³.

La IC descompensada presenta un amplio espectro clínico y elevada morbimortalidad. A pesar de la existencia de varios marcadores pronósticos establecidos en la literatura, la influencia de la hemoglobina (Hb) y del sodio (Na) sérico es poco elucidada.

Recientemente se ha demostrado que los pacientes con IC frecuentemente presentan anemia⁴, siendo que la prevalencia aumenta con la gravedad de la enfermedad. Además, se observa relación entre anemia y mortalidad en pacientes con IC a nivel ambulatorio⁵⁻⁶.

La hiponatremia grave ha sido reconocida como uno de los principales marcadores de mal pronóstico a largo plazo en la IC⁷. Esta alteración metabólica puede resultar de la gravedad de la cardiopatía, como también, una vez presente en pacientes críticamente enfermos, agravar las manifestaciones de la IC. Sin embargo, cuando se observa a corto plazo y en el momento de la descompensación de la enfermedad, aún no hay consenso sobre su papel en el pronóstico de los pacientes. En todo Brasil, son escasos los datos sobre hallazgos clínicos y laboratorios en el escenario de descompensación de la IC. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar las características clínicas y resultados adversos en pacientes internados por IC descompensada, conforme a la dosificación sérica de Hb y Na en las primeras 24 horas de la admisión hospitalaria.

Material y métodos

Diseño

Estudio prospectivo observacional, que evaluó pacientes adultos internados por IC descompensada, incluidos consecutivamente entre febrero y agosto de 2017, y su seguimiento hasta 30 días después del alta o hasta su óbito.

Población

Se incluyeron pacientes con edad igual o superior a 18 años, internados por IC descompensada según diagnóstico realizado por el equipo médico del sector de emergencia o de sectores de internación. La inclusión en el estudio se dio en cualquier momento de la hospitalización, no necesariamente en las primeras 24 horas. Los pacientes en los que el diagnóstico más probable

era diferente de IC descompensada fueron excluidos, así como pacientes con IC que no disponían de datos de laboratorio de Hb y Na sérico de las primeras 24 horas de la admisión. La fracción de eyección no se utilizó como criterio de exclusión, por lo que se incluyeron pacientes con disfunción sistólica o diastólica (IC con fracción de eyección preservada o reducida).

Recolección de datos

Todos los pacientes fueron abordados personalmente e incluidos en el estudio sólo después de la firma del protocolo de consentimiento libre e informado (PCLI). La recolección de datos fue realizada a partir de la historia médica para características clínicas basales, diagnósticos, exámenes de laboratorio, tratamiento implementado, evolución clínica y resultados. Los datos socioeconómicos, como raza y escolaridad, fueron solicitados directamente al paciente o acompañantes. Los pacientes fueron acompañados durante todo el período de internación, hasta el alta hospitalaria o muerte. Los que recibieron alta hospitalaria (o sus familiares) fueron contactados después de 30 días por llamada telefónica, para obtener datos relacionados a reinternación o muerte después del alta, y al número de consultas ambulatorias realizadas después del alta.

Variables analizadas

Los datos clínicos y socioeconómicos analizados fueron: edad, sexo, tipo de IC, fracción de eyección por ecocardiografía, historia de hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica (caracterizada por depuración de creatinina <50 ml/min/1,73 m²), etnia (auto-relatada) y escolaridad. Los datos de laboratorio fueron: el menor valor de Hb sérica observado en las primeras 24 horas de la admisión, y el menor valor de Na sérico observado en las primeras 24 horas de la admisión. Las mediciones de uso crónico en la IC (beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina y espironolactona) se analizaron en conjunto, para definir si hubo o no mantenimiento de las mismas en las primeras 24 horas de la admisión hospitalaria.

Los pacientes incluidos fueron divididos en cuatro grupos para análisis comparativo: Hb y Na iniciales normales (grupo 1), Hb inicial $<10,0$ mg/dl (grupo 2), Na inicial <135 mEq/l (grupo 3), o ambas alteraciones (grupo 4).

Objetivos

Los resultados analizados fueron óbito hospitalario (o hasta 30 días después del alta), reinternación en hasta 30 días después del alta, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, aparición de insuficiencia renal aguda (aumento $>50\%$ de la creatinina

sérica basal, independientemente de la necesidad o indicación de la terapia dialítica) y tiempo de internación (en días).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución bajo el número de CAAE 86084518.000.00.5065, se respetaron todos los preceptos éticos de investigaciones que involucran a los seres humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y todos los participantes en la encuesta firmaron el PCLI. Los autores poseen acceso completo a los datos de la investigación y se responsabilizan por su integridad. Todos los autores leyeron y concordaron con el manuscrito que se reporta a continuación.

Análisis estadístico

El software SPSS versión 20.0 se utilizó para el análisis estadístico de los datos. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes, y las continuas, en promedios y desviaciones estándar. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado, la prueba de Fisher, la prueba *t* de *student* y la prueba de análisis de varianza ANOVA *one-way*, adoptando un nivel de significancia de 0,05.

Resultados

Se incluyeron a 40 pacientes internados por descompensación de IC. Se observó un predominio de sexo masculino (55%), la media de edad fue de 62 ± 15 años entre todos los grupos, y la hipertensión arterial, observada en el 70% de los pacientes, fue la comorbilidad más prevalente. La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo al ecocardiograma (método Simpson) fue de $40 \pm 14\%$. Se han diagnosticado IC con fracción de eyección reducida: 31 pacientes (77,5%), e IC con fracción de eyección preservada: 9 pacientes (22,5%). El número de pacientes en cada uno de los cuatro grupos y las características clínicas basales según los grupos están expuestos en la Tabla 1.

Las mediciones de uso crónico se mantuvieron durante la hospitalización en 24 (60,0%) pacientes (grupo I: 80,0%, grupo II: 57,1%, grupo III: 66,7%, grupo IV: 25,0%; $p=0,01$). Se han producido 7 muertes, representando el 17,5% del total de pacientes, y los grupos II (Hb <10,0 mg/dl) y IV (Hb <10,0 mg/dl y Na <135 mEq/l) presentaron mayor mortalidad. También hubo mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en el grupo II durante la evolución intrahospitalaria. Los resultados de seguimiento hasta 30 días después del alta se expresan en la Tabla 2.

Tabla 1. Características clínicas basales según los grupos

GRUPO	I (n=15)	II (n=14)	III (n=3)	IV (n=8)	p
Sexo masculino, n (%)	9 (60,0%)	5 (35,7%)	3 (100%)	5 (62,5%)	0,08
Edad (años), media \pm DE*	67,2 \pm 15	66,4 \pm 13	59 \pm 11	55,7 \pm 15	0,08
Etnia					0,38
Caucásico	7 (46,7%)	6 (42,9%)	2 (66,7%)	3 (37,5%)	
Negro/moreno	8 (53,3%)	8 (57,1%)	1 (33,3%)	5 (62,5%)	
Educación					0,11
Analfabeto o enseñanza fundamental incompleta, n (%)	10 (66,7%)	10 (71,4%)	2 (66,7%)	3 (37,5%)	
Enseñanza fundamental completa o superior, n (%)	5 (33,3%)	4 (28,6%)	1 (33,3%)	5 (62,5%)	
Hipertensión arterial, n (%)	12 (80,0%)	11 (78,6%)	2 (66,7%)	3 (37,5%)	0,07
Diabetes mellitus, n (%)	7 (46,7%)	9 (64,3%)	1 (33,3%)	3 (37,5%)	0,22
Dislipidemia, n (%)	4 (26,7%)	2 (14,3%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0,19
Fibrilación atrial, n (%)	3 (20,0%)	1 (7,1%)	1 (33,3%)	4 (50,0%)	0,03
Enfermedad renal crónica, n (%)	1 (6,7%)	4 (28,6%)	1 (33,3%)	1 (12,5%)	0,17

*DE: desvío estándar.

Tabla 2. Resultados adversos en hasta 30 días después del alta según los grupos

	I	II	III	IV	p
Mortalidad hospitalaria, n (%)	1 (6,7%)	3 (21,4%)	0 (0%)	3 (37,5%)	0,007
Reinternación en 30 días, n (%)	1 (6,7%)	4 (28,6%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0,12
Insuficiencia renal aguda, n (%)	3 (20%)	6 (42,8%)	1 (33,3%)	2 (25%)	0,04
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	1 (13,3%)	1 (7,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,41
Tiempo de internación (días), promedio \pm DE*	16 \pm 10	17 \pm 12	24 \pm 11	33 \pm 19	0,03

*DE: desvío estándar.

Discusión

En el presente trabajo, se analizaron y compararon las alteraciones de Hb y Na séricos en la IC descompensada, y se observó que la asociación de hiponatremia y anemia fue un fuerte predictor de mortalidad, aún dentro del ambiente hospitalario, así como también la anemia grave se asoció a peores resultados durante la internación. Sin embargo, la hiponatremia aislada en las primeras 24 horas no se asoció al empeoramiento pronóstico, lo que probablemente se atribuyó al pequeño número de pacientes en este grupo. Sin embargo, esta última alteración, aisladamente, impactó significativamente en la ampliación del período de internación, así como ambas alteraciones combinadas. Además, la presencia de fibrilación auricular también fue más comúnmente observada en estos dos últimos grupos analizados.

La hiponatremia frecuentemente evidenciada en pacientes con IC descompensada deriva de la acción de mecanismos compensatorios, como aumento de la secreción de la hormona antidiurética (HAD) y de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El ciclo se inicia cuando la mácula densa renal interpreta la hipocontractilidad miocárdica como una disminución del volumen circulante efectivo, activando de esta forma el SRAA. Como consecuencia de esta activación, se produce un aumento de la reabsorción salina e hídrica. Concomitantemente, la secreción de HAD aumenta, reabsorbiendo aún más líquidos, luego se reabsorbe más agua libre en relación al sodio, llevando a una hiponatremia “dilucional”, siendo ésta clasificada como una hiponatremia hipervolémica^{8,9}. Desde hace tiempo, la hiponatremia es reconocida como marcador de mal pronóstico a largo plazo en la IC, pero en el corto plazo no hay asociación establecida entre la reducción del sodio sérico durante la descompensación de la IC y eventos adversos en la hospitalización.

La anemia a menudo se produce como consecuencia de la IC, pero también puede ser de otra causa, en algunos individuos. La fisiopatología del desarrollo de la anemia en los pacientes con IC es compleja y probablemente multifactorial. Entre los factores que poseen correlación con su génesis, se encuentran: deficiencia en la producción de eritropoyetina o resistencia a la eritropoyetina, hemodilución, activación neurohumoral, el estado proinflamatorio (producción de citoninas como interleucinas 1, 6 y 18) y deficiencia de hierro¹⁰⁻¹². No obstante, algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la IC también pueden contribuir a la anemia, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes de los receptores de angiotensina II y carvedilol, ya que provocan la inhibición de la producción de eritropoyetina¹³.

La presencia de anemia es común en la IC, principalmente en mujeres y en pacientes hospitalizados. Frecuentemente, se presentan con sintomatología más profusa y peor clase funcional¹⁴⁻¹⁵.

Bajos niveles de Hb sérica en pacientes con IC descompensada están asociados a: peores estados hemodinámicos en el momento de la internación, empeoramiento de la función renal, de la clase funcional y, en los últimos análisis se evidenció aumento de la mortalidad hospitalaria¹⁶. Estos hechos vienen al encuentro de los resultados obtenidos por nosotros. Además, es consistente en la literatura la documentación de la asociación entre anemia y mortalidad en la IC, con la elevación de la mortalidad en aproximadamente el 15,0% por cada disminución de 1,0 mg/dl de Hb sérica¹⁷⁻²⁰.

Existen sólidas evidencias científicas basadas en el tratamiento de la anemia en la IC, asociándose a una mejora de la función cardíaca y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y reducción en el número de hospitalizaciones²¹⁻²⁴. La corrección de la anemia también constituye una importante medida de prevención del desarrollo del síndrome cardiorenal²⁵. Es importante subrayar que, además del tratamiento de la deficiencia de hierro, se hace necesaria la investigación de las causas potencialmente tratables de reducción de la Hb sérica¹.

La conducción de pacientes portadores de IC asociada a anemia y/o hiponatremia es un desafío clínico cada vez más frecuente, y que acompaña el aumento de la expectativa de vida y de la incidencia de IC en diversas partes del mundo. La identificación de marcadores pronósticos precoces y accesibles en la práctica clínica es fundamental para que cada servicio o región específica proporcionen protocolos terapéuticos para pacientes con IC descompensada.

Conclusión

En los pacientes hospitalizados por IC descompensada, la combinación de Hb <10,0 mg/dl y Na <135 mEq/l en las primeras 24 horas de la internación se asoció significativamente a mayor mortalidad hospitalaria y al aumento del tiempo de internación. La Hb sérica <10 mg/dl aisladamente se asoció a la presencia de insuficiencia renal aguda durante la hospitalización. Fue observado un predominio del sexo femenino y una tasa de reinternación en 30 días en el grupo con Hb <10,0 mg/dl, pero sin significancia estadística. Estudios adicionales son necesarios para identificar más precisamente el impacto de alteraciones como Hb y Na séricos en el pronóstico del paciente con IC descompensada.

Limitaciones

La principal limitación de este estudio viene del reducido tamaño de la muestra. La ausencia de asociación entre hiponatremia aislada y los resultados estudiados puede atribuirse al pequeño número de pacientes en este grupo. Por tratarse de un centro de referencia en el tratamiento de la IC descompensada, los resultados pueden no reflejar las características reales de toda la población de la región.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tener conflictos de intereses.

Recursos financieros

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Referencias bibliográficas

1. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(3):436-539.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJF, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(27):2129-2200.
3. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Pereira SB, Berwanger O, et al.; Investigadores Estudo BREATHE. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca - aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. *Arq Bras Cardiol* 2015;104(6):433-42.
4. Cavalini WLP, Ceulemans N, Correa RB, Padoani PW, Deufrate EFG, Maluf EMCP. Prevalence of anemia in patients with heart failure. *Int J Cardiovasc Sci* 2016;29(1):6-12.
5. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in function capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-6.
6. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll* 2002; 38: 955-62.
7. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Bhagavathula AS, Erku DA, Belachew SA, et al. The prognosis of heart failure patients: Does sodium level play a significant role? *PLoS One* 2018;13(11):e0207242.
8. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(5):480-92.
9. Bettari L, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor CM. Significance of hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2012;17(1):17-26.
10. Cardoso J, Brito MI, Ochiai ME, Novaes M, Berganin F, Thicon T. Anemia nos pacientes com insuficiência cardíaca avançada. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(4): 524-529.
11. O'Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, et al. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. *Circ Heart Fail* 2014;7:773 -781.
12. Gil VM, Ferreira JS. Anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol* 2014; 33(1): 39-44.
13. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;23;113(20):2454-61.
14. Groenveld HF, Januzzi JL, Damanan K, van Wijngaarden HL, Van Veldhuisen DJ, Van der Meer P, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(10): 818-27.
15. McMurray JJ. What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Card Fail* 2004;10(1 Suppl.): S10-2.
16. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(12):1664-1672.
17. Pereira CA, Roscani MG, Zanati SG, Matsubara BB. Anemia, insuficiência cardíaca e manejo clínico baseado em evidências. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(1): 87-92.
18. Sales ALF, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(3): 237-240.
19. Al-Jarallah M, Rajan R, Al-Zakwani I, Dashti R, Bulbanat B, Sulaiman K, et al. Incidence and impact of cardiorenal anaemia syndrome on all-cause mortality in acute heart failure patients stratified by left ventricular ejection fraction in the Middle East. *ESC Heart Fail* 2019; 6(1):103-110.
20. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* 2005; 11(2): 91-8.
21. Macini DM, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(2):294-9.
22. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
23. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJV, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368: 1210-1219.
24. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD. 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.
25. Silverberg DS, 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.