

Variabilidad de las concentraciones de hemoglobina y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de supervivencia

Variability of hemoglobin levels and risk of mortality in patients with heart failure: survival analysis.

Mario Ramón García-Arias,¹ Leticia Ramírez-García,³ Teresa Ivonne Gonzaga-López,² Miguel Ángel Ramos-Arrieta,¹ Gerardo López-Cisneros¹

Resumen

ANTECEDENTES: La insuficiencia cardiaca es un problema mundial con alta morbilidad y mortalidad, por lo que el estudio de factores de riesgo independiente es relevante.

OBJETIVO: Determinar si la disminución de 2 g/dL o más de hemoglobina se asocia con incremento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, longitudinal y observacional, realizado en el Hospital Central Norte de Pemex, México, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca de 2010 a 2015, con seguimiento de cifras de hemoglobina al inicio y hasta su fallecimiento o al término del estudio (febrero de 2019). Los pacientes se clasificaron en tres grupos según la variabilidad de la hemoglobina. Grupo 1: variabilidad negativa: disminución de hemoglobina de 2 g/dL o más. Grupo 2: sin variabilidad: cambios en la hemoglobina de > 1.9 a < 1.9 g/dL. Grupo 3: variabilidad positiva: incremento de hemoglobina de 2 g/dL o más.

RESULTADOS: Se incluyeron 179 pacientes. Según el análisis univariado en el grupo 1 se obtuvo mediana de supervivencia de 18 meses; en el grupo 2 de 53 meses; no se alcanzó mediana de supervivencia en el grupo 3.

CONCLUSIONES: La disminución de 2 g/dL o más de hemoglobina es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

PALABRAS CLAVE: Hemoglobina; insuficiencia cardiaca.

Abstract

BACKGROUND: Heart failure is a global problem, with elevated morbidity and mortality. Thus, the study of independent risk factors is relevant.

OBJECTIVE: To determine if the decrease of 2 g/dL or more of hemoglobin levels is associated with higher mortality in patients with heart failure.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, longitudinal and observational study performed at the Central North Hospital of Pemex, Mexico, from 2010 to 2015, including patients hospitalized for heart failure, with follow-up of hemoglobin levels at the beginning and until their death or at the end of the study (February 2019). Patients were classified into three groups according to hemoglobin variability. Group 1: negative variability: decrease of hemoglobin 2 g/dL or more. Group 2: no variability: changes in hemoglobin from > 1.9 a to < 1.9 g/dL. Group 3: positive variability: increase of hemoglobin 2 g/dL or more.

RESULTS: There were included 179 patients. According to the univariate analysis: in group 1 was obtained a median survival of 18 months; in group 2 a median survival of 53 months; median survival was not achieved in group 3.

CONCLUSIONS: The decrease of 2 g/dL or more of hemoglobin is an independent risk factor for mortality in patients with heart failure.

KEYWORDS: Hemoglobin; Heart failure.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México, México.

³ Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional de Poza Rica de Petróleos Mexicanos, Poza Rica, Veracruz, México

Recibido: 1 de junio 2019

Aceptado: 7 de enero 2020

Correspondencia

Mario Ramón García Arias
mario.aris7@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arias MR, Ramírez-García L, Gonzaga-López TI, Ramos-Arrieta MA, López-Cisneros G. Variabilidad de las concentraciones de hemoglobina y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de supervivencia. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 467-475.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3233>

ANTECEDENTES

La insuficiencia cardíaca es un problema mundial, su prevalencia va de 1% en personas de 40 años hasta 10% en sujetos de 70 años.^{1,2} Cerca de 50% de los pacientes tienen pronóstico de supervivencia de cuatro años; por lo que es una de las principales causas de hospitalización en los países en desarrollo.

Se han descrito múltiples modelos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca, como: el modelo hemodinámico, cardiorrenal, neurohumoral, del calcio intracelular y recientemente el modelo genético,³⁻⁸ asociados todos ellos con diferentes factores de pronóstico: sociodemográficos, comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares.^{9,10}

Uno de los principales factores de riesgo independiente que se ha estudiado es la asociación de las concentraciones de hemoglobina y mortalidad en este grupo de pacientes. En 2009 surgió el estudio STAMINA-HFP,¹¹ que menciona por primera vez esta relación, reconociendo la anemia como causa importante de insuficiencia cardíaca debido a la disminución del aporte de oxígeno, pero deja entreabierto la necesidad de evaluar nuevos factores asociados con la aparición de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca.¹¹

A partir de entonces, el estudio de esta asociación tomó auge; recientemente se describió que el estado nutricional deficiente, la enfermedad renal crónica, la alteración en la eritropoyesis, los trastornos hipertensivos, la diabetes mellitus tipo 2 y los procesos inflamatorios crónicos mediados por citocinas actúan como factores de asociación directos con el riesgo de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca.¹²

En la actualidad, el área de investigación de la relación de la hemoglobina e insuficiencia

cardíaca se ha centrado en la anemia, por lo que el propósito de este artículo es identificar la asociación entre la variabilidad de la cifra de hemoglobina y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la existencia o no de anemia, partiendo del principio que la hemoglobina es una variable dinámica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, longitudinal y observacional. El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Se definió variabilidad de las cifras de hemoglobina a una diferencia de 2 g/dL o más entre las mediciones de un mismo paciente sin evidencia de pérdidas hemáticas y en ausencia de enfermedad hematológica conocida.

Se estudiaron los pacientes mayores de 18 años hospitalizados por insuficiencia cardíaca en los servicios de Cardiología y Medicina interna en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2015, con seguimiento hasta el 28 de febrero de 2019. Se clasificó a los pacientes en tres grupos de acuerdo con los cambios (variabilidad) de las cifras de hemoglobina. Grupo 1: variabilidad negativa: disminución de hemoglobina de 2 g/dL o más. Grupo 2: sin variabilidad: cambios en las cifras de hemoglobina > 1.9 a < 1.9 g/dL. Grupo 3: variabilidad positiva: incremento de hemoglobina de 2 g/dL o más.

Se incluyeron los pacientes que contaran con expediente electrónico completo, con medición de hemoglobina a su ingreso. Se obtuvieron datos demográficos de los pacientes, además de clase funcional de la insuficiencia cardíaca al inicio del estudio, causa de la insuficiencia cardíaca, comorbilidades relacionadas (diabetes mellitus

2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedente de tabaquismo, enfermedad renal crónica, trastorno de ansiedad y depresión, antecedente de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, antecedente de infarto agudo de miocardio). Se determinó el número de hospitalizaciones y el tiempo de seguimiento en meses de cada paciente.

Se eliminaron los pacientes que no contaran con más de una medición de cifra de hemoglobina durante la estancia hospitalaria o en hospitalizaciones subsecuentes.

Se excluyeron los pacientes con antecedente de hemorragia documentada a cualquier nivel, pacientes con poliglobulia o anemia de causa hematológica conocida, pacientes que hubieran sido sometidos a cirugía, transfusiones sanguíneas, enfermedad renal crónica KDIGO-5 en terapia de sustitución renal, manejo de eritropoyetina.

El desenlace primario fue la muerte por causa cardiovascular: deterioro de clase funcional, infarto agudo de miocardio y arritmia (determinar si la variabilidad es un factor independiente asociado con mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca).

Análisis estadístico

Para el elemento descriptivo del estudio se obtuvieron medidas de tendencia central. Para el elemento analítico, en caso de normalidad de la muestra, se realizaron tres tipos de análisis estadísticos: 1) t de Student de diferencias de medias de hemoglobina entre pacientes de los tres grupos de estudio. 2) Análisis de supervivencia univariado representado por curvas de Kaplan-Meier. 3) Modelo de riesgos proporcionales con el método *stepwise* (paso a paso hacia adelante).

El procesamiento estadístico de los datos se realizó con el sistema IBM SPSS Statistics editor de datos versión 25.

RESULTADOS

El universo de estudio estuvo constituido por 197 pacientes, divididos en tres grupos de acuerdo con la variabilidad de las cifras de hemoglobina.

Se excluyeron ocho pacientes por diagnóstico de sangrado de tubo digestivo, siete pacientes con antecedente de poliglobulia secundaria a síndrome de apnea obstructiva del sueño, cinco pacientes con antecedente de procedimiento quirúrgico durante el tiempo de seguimiento; tres de ellos requirieron transfusión sanguínea; 21 pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica KDIGO-5 en terapia de sustitución renal; por último, se eliminaron 10 pacientes al no tener por lo menos dos valores de biometría hemática.

Se obtuvieron medidas de tendencia central y se analizó la relación de la variabilidad de hemoglobina con el resto de las variables indicadoras de mortalidad y comorbilidades. Las variables discretas se expresan como frecuencia y porcentaje y las continuas, como media $\pm$ desviación estándar o mediana en casos de distribución asimétrica. Los datos demográficos, clínicos y bioquímicos se presentan en el **Cuadro 1**.

El comportamiento de la población fue el siguiente: Grupo 1: 37 pacientes (20.7%), grupo 2: 125 pacientes (69.8%), grupo 3: 17 pacientes (9.5%). En los tres grupos prevaleció el género femenino: 56.8, 55.2 y 58.8%, respectivamente. La media de edad fue de 73.46 ± 10.8 , 73.65 ± 12.1 y 74.29 ± 17.5 .

La distribución de la primera cifra de hemoglobina para cada grupo tuvo media de 13.7 ± 1.86 , 13.1 ± 2.67 y 11.8 ± 2.82 g/dL,

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas. Variabilidad de hemoglobina e insuficiencia cardiaca. México 2010-2019 (continúa en la siguiente página)

Variable	Grupo 1: Variabilidad negativa: disminución de hemo- globina 2 g/dL o más n = 37 (20.7%)	Grupo 2: Sin variabilidad: los que mantuvieron variación de hemoglobina > 1.9 a < 1.9 n = 125 (69.8%)	Grupo 3: Variabilidad positiva: incremento de 2 g/dL de hemoglobina o más n = 17 (9.5%)
Género			
Masculino	16 (43.2%)	56 (44.8%)	7 (41.2%)
Femenino	21 (56.8%)	69 (55.2%)	10 (58.8%)
Edad	73.46 ± 10.8	73.65 ± 12.1	74.29 ± 17.5
Grupo etario			
< 60 años	5 (13.5%)	16 (12.8%)	2 (12.8%)
61-74 años	15 (40.5%)	43 (34.4%)	5 (34.4%)
> 75 años	17 (46%)	66 (52.8%)	10 (52.8%)
Primera cifra de hemoglobina (g/dL)	13.7 ± 1.86	13.1 ± 2.67	11.8 ± 2.82
Última cifra de hemoglobina (g/dL)	10.4 ± 1.94	12.9 ± 2.57	14.8 ± 2.51
Primera cifra de VCM (fl)			
< 80	1 (2.7%)	10 (8%)	1 (5.9%)
80-100	36 (97.3%)	101 (80.8%)	14 (82.4%)
> 100	-	14 (11.2%)	12 (11.7%)
Última cifra de VCM (fl)			
< 80	6 (16.2%)	12 (9.6%)	2 (11.8%)
80-100	28 (75.7%)	97 (77.6%)	10 (58.8%)
> 100	3 (8.1%)	16 (12.8%)	5 (29.4%)
Primera cifra de HCM (pg)			
< 27	4 (10.8%)	17 (13.6%)	5 (29.4%)
> 27	33 (89.2%)	108 (86.4%)	12 (70.6%)
Última cifra de HCM (pg)			
< 27	8 (21.6%)	12 (9.6%)	2 (11.8%)
> 27	29 (78.4%)	113 (90.4%)	15 (88.2%)
Clase funcional al ingreso (%)			
I	1 (2.7%)	1 (0.8.7%)	1 (5.9%)
II	9 (24.3%)	28 (22.4%)	5 (29.4%)
III	17 (45.9%)	59 (47.2%)	6 (35.3%)
IV	10 (27.1%)	37 (29.6%)	5 (29.4%)
Diabetes mellitus 2 (%)			
No	17 (45.9%)	67 (53.6%)	11 (64.7%)
Sí	20 (54.1%)	58 (46.4%)	6 (35.3%)
Hipertensión arterial sistémica (%)			
No	8 (21.6%)	36 (28.8%)	4 (23.5%)

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas. Variabilidad de hemoglobina e insuficiencia cardiaca. México 2010-2019 (continuación)

Variable	Grupo 1: Variabilidad negativa: disminución de hemo- globina 2 g/dL o más n = 37 (20.7%)	Grupo 2: Sin variabilidad: los que mantuvieron variación de hemoglobina > 1.9 a < 1.9 n = 125 (69.8%)	Grupo 3: Variabilidad positiva: incremento de 2 g/dL de hemoglobina o más n = 17 (9.5%)
Sí	29 (78.4%)	89 (71.2%)	13 (76.5%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
No	27 (73%)	86 (68.8%)	14 (82.4%)
Sí	10 (27%)	39 (31.2%)	3 (17.6%)
Tabaquismo			
No	29 (78.4%)	78 (62.4%)	13 (76.5%)
Sí	8 (21.6%)	47 (37.6%)	4 (23.5%)
Enfermedad renal crónica			
No	15 (40.5%)	82 (65.6%)	10 (58.8%)
Sí	22 (59.5%)	43 (34.4%)	7 (41.2%)
Trastorno de ansiedad y depresión			
No	34 (91.9%)	117 (93.6%)	14 (82.4%)
Sí	3 (8.1%)	8 (6.4%)	3 (17.6%)
Antecedente de enfermedad vascular cerebral			
No	36 (97.3%)	117 (93.6%)	17 (100%)
Sí	1 (2.7%)	8 (6.4%)	-
Infarto de miocardio previo			
No	28 (75.7%)	97 (77.6%)	14 (82.4%)
Sí	9 (24.3%)	28 (22.4%)	3 (17.6%)
Causa de muerte			
Deterioro de clase funcional	8 (21.6%)	31 (24.8%)	14 (82.3%)
Infarto agudo de miocardio	24 (64.9%)	77 (61.6%)	-
Arritmias	5 (13.5%)	17 (13.6%)	3 (17.7%)

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media.

respectivamente. Asimismo, la última cifra de hemoglobina tuvo media de 10.4 ± 1.94 , 12.9 ± 2.57 y 14.8 ± 2.51 g/dL, respectivamente.

En los tres grupos el volumen corpuscular medio (VCM) que prevaleció fue entre 80-100 fl y la hemoglobina corpuscular media (HCM) > 27 pg.

En los 3 grupos la clase funcional (NYHA) al ingreso más frecuente fue la clase III (45.9, (47.2

y 35.3%, respectivamente). En los grupos 1 y 3 las principales causas de insuficiencia cardiaca fueron cardiopatía isquémica y valvular (29.7 y 29.4%, respectivamente), mientras que en el grupo 2 la cardiopatía isquémica fue la principal causa (26.4%).

De manera general, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica

y la principal causa de muerte en los tres grupos fue el infarto agudo de miocardio.

En los tres grupos se verificó el supuesto de normalidad de las variables numéricas continuas (hemoglobina de ingreso y última hemoglobina) con la prueba Kolmogorov-Smirnov mostrando que los datos provenían de una distribución normal representada por Q-Q plots. En la prueba t de Student se obtuvo significación de .000, que fue menor al nivel de alfa (0.05).

Se realizó un estimador de supervivencia univariado representado por un análisis de Kaplan-Meier de los tres grupos de estudio. El grupo 1 tuvo mediana de supervivencia de 18 meses (IC95% 9.68-26.31). El grupo 2 tuvo mediana de supervivencia de 53 meses (IC95% 16.05-89.94). No se alcanzó la mediana de supervivencia en el grupo 3. Se obtuvo $p = 0.022$ (**Figura 1**).

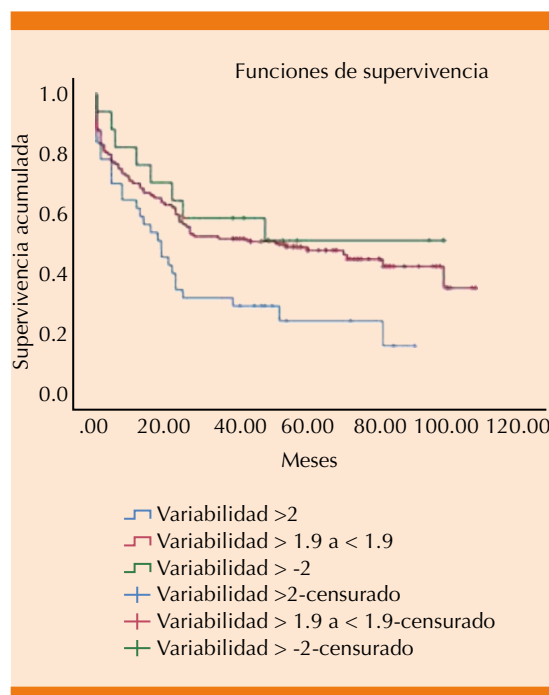


Figura 1. Variabilidad de las cifras de hemoglobina. Curva de Kaplan Meier.

De manera conjunta se realizó el mismo análisis en las covariables de estudio, donde se obtuvo que el grupo etario, el antecedente de enfermedad renal crónica, la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico y el trastorno de ansiedad y depresión tuvieron relevancia estadística ($p \leq 0.05$).

También se realizó un análisis de riesgos proporcionales con el método paso a paso (*stepwise*) hacia adelante; para valorar el comportamiento de los tres grupos de estudio en relación con la variabilidad de las cifras de hemoglobina.

El análisis sostuvo que la disminución de las cifras de hemoglobina > 2 g/dL (grupo 1; HR = 1.731; IC95%: 1.259-4.253; $p = 0.029$) fue una variable clínicamente significativa asociada con mortalidad. La variabilidad en el grupo 2 (HR = 2.149; IC95%: 1.977-4.728; $p = 0.057$) se asoció con mayor mortalidad sin ser significativa. La variabilidad del grupo 3 (HR = 1.230; IC95%: 0.591-2.562; $p = 0.580$) no se relacionó con mayor mortalidad y no obtuvo significación estadística (**Cuadro 2**).

Por último, se representaron mediante un diagrama de bosque (*forest plot*) los resultados obtenidos del análisis de riesgos proporcionales (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

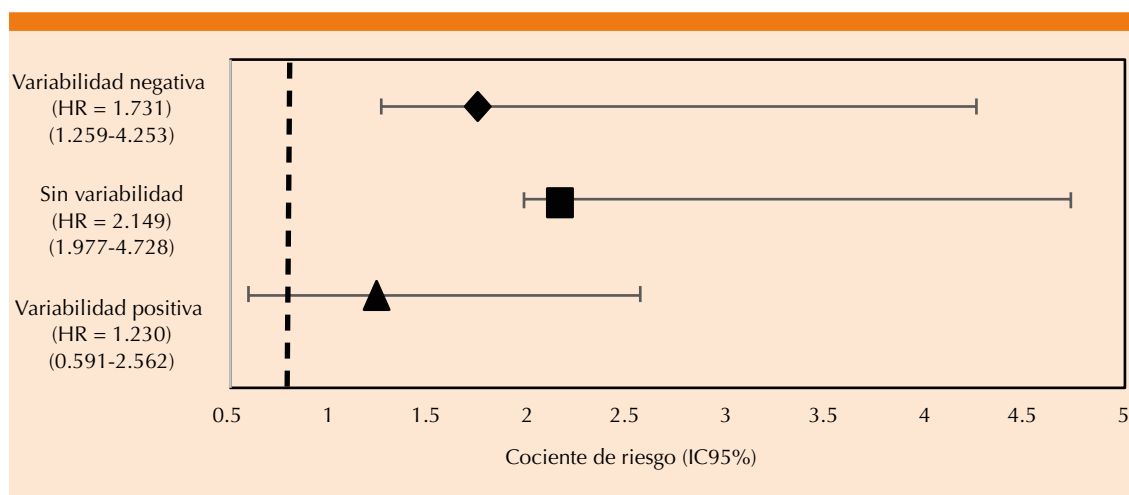
En este estudio se documenta la asociación entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina y el riesgo de mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca. Se confirma la hipótesis de trabajo al observar que la disminución en las cifras de hemoglobina mayor o igual a 2 g/dL incrementó de manera significativa el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca ($p = 0.029$).

En la actualidad, existen varios estudios que demuestran esta asociación. Sin embargo, éste es

Cuadro 2. Modelo de riesgos proporcionales univariado. Variabilidad de las cifras de hemoglobina

Variable	Significación	Exp(B)	IC 95% (límite inferior-límite superior)
Grupo 1 Disminución de hemoglobina > 2 g/dL	.029	1.731	1.259-4.253
Grupo 2 Disminución de hemoglobina de 1.9 g/dL a incremento de 1.9 g/dL	.057	2.149	1.977-4.728
Grupo 3 Incremento de hemoglobina > 2 g/dL	.580	1.230	.591-2.562

Exp(B): exponencial de beta; IC: intervalo de confianza.

**Figura 2.** Modelo de riesgos proporcionales sobre la variabilidad de las cifras de hemoglobina representado mediante diagrama de árbol (*forest plot*).

el primer estudio que se enfoca en la variable de hemoglobina como medida dinámica; independientemente del antecedente o no de anemia, mostrando un efecto significativo.

En una cohorte retrospectiva por Abebe y su grupo, estudiaron a 370 pacientes con insuficiencia cardíaca y en el modelo covariable no encontraron relación estadísticamente significativa entre las cifras de hemoglobina y la mortalidad. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, se observó una tendencia lineal con relación

significativa entre el grupo etario y la mortalidad ($p = 0.001$, HR 1.041, IC95%).¹³ En este estudio la muestra se tomó al momento del ingreso solamente y la relación entre ambas variables es un proceso dinámico en relación con la gravedad de la enfermedad.

Ruiz-Giolo y colaboradores analizaron una cohorte en la que estudiaron a 500 pacientes con insuficiencia cardíaca. Observaron una relación inversamente proporcional entre las cifras de hemoglobina ($p = .026$) y la mortalidad, al igual

que en nuestro estudio. Asimismo, encontraron una relación proporcional significativa con las concentraciones de creatinina.¹⁴ Sin embargo, la variable en este estudio fue cuantitativa y la utilizada en el nuestro fue dicotómica.

De igual forma, la comorbilidad con mayor prevalencia fue la hipertensión arterial sistémica (63%), al igual que en nuestro estudio.

Varadarajan y su grupo analizaron la relación de las cifras de hemoglobina de manera inicial con la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI < 40%, con relación significativa inversamente proporcional ($p = 0.003$).¹⁵ A pesar de que el resultado fue el mismo, en nuestro estudio no se utilizó la FEVI como variable.

Este estudio está sujeto a algunas limitantes, la primera de ellas es que es un estudio observacional retrospectivo, por lo que los datos obtenidos del sistema electrónico pudieran tener una variabilidad interobservador amplia.

Se requieren ensayos controlados multicéntricos con distribución al azar con una muestra más grande, porque variables que pudieron ser estadísticamente significativas no fueron evidentes. Pese a ello, consideramos que nuestro estudio provee información que pudiera mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca y servir como punto de partida para en un futuro continuar con una línea de investigación en esta área.

CONCLUSIONES

La disminución de 2 g/dL o más de las cifras de hemoglobina es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por lo que deben identificarse estos cambios de manera oportuna para analizar el desencadenante de esta disminución con el propósito de proveer medicina preventiva y buscar la mejoría clínica de cada paciente.

Agradecimientos

A mi familia, por ser mi principal motor en la vida.

REFERENCIAS

1. Ponikowski P, A Voors A, D Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, 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) Developed with the special contribution. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
2. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383(9921): 999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
3. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res* 2011; 89(2): 265-272. doi: 10.1093/cvr/cvq308
4. Belevych AE, Terentyev D, Terentyeva R, Nishijima Y, Sridhar A, Hamlin RL, et al. The relationship between arrhythmogenesis and impaired contractility in heart failure: Role of altered ryanodine receptor function. *Cardiovasc Res* 2011; 90(3): 493-502. doi: 10.1093/cvr/cvr025.
5. Respress JL, Van Oort RJ, Li N, Rolim N, Dixit SS, Dealmeida A, et al. Role of RyR2 phosphorylation at S2814 during heart failure progression. *Circ Res* 2012; 110(11): 1474-1483. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268094
6. Chen Y, Escoubet B, Prunier F, Amour J, Simonides WS, Vivien B, et al. Constitutive cardiac overexpression of sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase delays myocardial failure after myocardial infarction in rats at a cost of increased acute arrhythmias. *Circulation* 2004; 109(15): 1898-1903. doi: 10.1161/01.CIR.0000124230.60028.42
7. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 364(17): 1643-1656.
8. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: Approaches and considerations. *Nat Rev Genet* 2012; 13(5): 358-369. doi: 10.1038/nrg3198
9. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet* 2017; 390(10106): 1981-1995. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1
10. Peacock WF, Braunwald E, Abraham W, Albert N, Burnett J, Christenson R, et al. National heart, lung, and blood institute working group on emergency department management of acute heart failure: Research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(5): 343-351. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.051
11. Adams K, Patterson J, Oren R, Mehra M, O'Connor C, Piña I, et al. Congestive Heart Failure Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure:

- Results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Congest Hear Fail* 2009; 157(5): 926-932. doi: 10.1016/j.ahj.2009.01.012
12. Grote Beverborg N, et al. Anemia in heart failure. Still relevant? *JACC Hear Fail* 2018; 6(3): 201-208. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.023
 13. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Tefera YG, Abegaz TM. Anemia in severe heart failure patients: Does it predict prognosis? *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 1-7. doi: 10.1186/s12872-017-0680-5
 14. Ruiz Giolo S, Krieger JE, Mansur AJ, Pereira AC. Survival analysis of patients with heart failure: Implications of time-varying regression effects in modeling mortality. *PLoS One* 2012; 7(6): 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037392>
 15. Varadarajan P, Gandhi S, Sharma S, Umakanthan B, Pai RG. Prognostic significance of hemoglobin level in congestive heart failure patients with normal compared to reduced ejection fraction. *Clin Cardiol* 2006; 29(10): 444-449. doi: 10.1002/clc.4960291006