

## Impacto Prognóstico das Alterações do Metabolismo do Ferro em doentes com Síndrome Coronária Aguda

*Prognostic Impact of Iron Metabolism Changes in Patients with Acute Coronary Syndrome*

Tatiana Duarte, Sara Gonçalves, Catarina Sá, Rita Rodrigues, Rita Marinheiro, Marta Fonseca, Filipe Seixo, Rui Caria  
Centro Hospitalar de Setúbal EPE, Setúbal - Portugal

### Resumo

**Fundamento:** Alterações do metabolismo do ferro têm sido associadas a um aumento do risco de eventos cardiovasculares. No entanto, o impacto prognóstico em doentes (dts) com síndrome coronária aguda (SCA) encontra-se ainda pouco esclarecido.

**Objetivo:** Determinar o valor prognóstico a curto e longo prazo dos níveis séricos do ferro e ferritina em dts com SCA.

**Métodos:** Foram avaliados doentes consecutivos admitidos numa Unidade Coronária com o diagnóstico de SCA no período de 2 anos. A população foi agrupada segundo os tercis de distribuição de ferro e ferritina. Os eventos adversos primários foram a ocorrência de morte intrahospitalar e a 1 ano, bem como, insuficiência cardíaca (IC) intrahospitalar e a 1 ano de follow-up.

**Resultados:** Estudaram-se 280 dts (73% sexo masculino; idade média de  $68 \pm 13$  anos). O nível médio de ferro sérico e de ferritina foi  $59 \pm 34$  mcg/dl e  $205 \pm 185$  ng/ml, respetivamente. Os doentes incluídos no 1º tercil ( $\leq 40$  mcg/dl) de ferro sérico apresentaram maior percentagem de eventos adversos intrahospitalares e a 1 ano. Níveis mais baixos e mais elevados de ferritina (1º e 3º tercil, respetivamente,  $\leq 110$ ;  $> 219$  ng/ml) estiveram associados a uma maior ocorrência de IC em internamento e de morte a 1 ano. Um valor de ferritina  $> 316$  ng/mL constituiu fator de risco independente de morte a 1 ano (OR ajustado 14 IC 95% 2,6-75,9).

**Conclusão:** Nesta população alterações do metabolismo do ferro estiveram associadas a uma maior ocorrência de eventos adversos e níveis elevados de ferritina constituíram preditor independente de mortalidade a longo prazo. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):144-150)

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda; Distúrbios do Metabolismo do Ferro; Prognóstico.

### Abstract

**Background:** Iron metabolism disorders have been associated with an increased risk of cardiovascular events. However, the prognostic impact on patients (pts) with acute coronary syndrome (ACS) has yet to be clarified.

**Objective:** To determine the prognostic value of serum iron and ferritin levels in pts with ACS in the short and long-term.

**Methods:** Consecutive pts admitted to a coronary care unit with a diagnosis of ACS, for a period of 2 years, were evaluated. The population was divided into tertiles of serum iron and ferritin distribution. The primary adverse events were the occurrence of in-hospital death or heart failure (HF) and death or HF at 1 year of follow-up.

**Results:** We studied 280 pts (73% males; mean age  $68 \pm 13$  years). The mean levels of serum iron and ferritin were  $59 \pm 34$  mcg/dL and  $205 \pm 185$  ng/mL, respectively. Patients included in the 1<sup>st</sup> tertile of serum iron ( $\leq 40$  mcg/dL) had a higher rate of adverse events, in-hospital and after 1 year. Lower and higher levels of ferritin (1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> tertiles,  $\leq 110$ ;  $> 219$  ng/mL, respectively) were associated with a higher incidence of HF during hospitalization and death at 1 year. A ferritin value  $> 316$  ng/mL was an independent risk factor for death at 1 year (adjusted OR: 14; 95%CI: 2.6 to 75.9).

**Conclusion:** In this population, iron metabolism alterations were associated with a higher rate of adverse events and higher ferritin levels constituted an independent mortality predictor in the long-term. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(2):144-150)

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome; Iron Metabolism Disorders; Prognostic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Tatiana Duarte •  
Rua José Antonio Cabrita Batista, 14 IDTO 2830-204 Barreiro, Setúbal - Portugal  
E-mail: tatiana.isabel.duarte@gmail.com  
Artigo recebido em 12/02/2017, revisado em 27/09/2017, aceito em 01/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180116

## Introdução

O ferro é um micronutriente importante no metabolismo celular, necessário para homeostase corporal.<sup>1</sup> A deficiência de ferro atinge mais de um 1/3 da população mundial, sendo frequente como complicação de uma doença crônica (Doença inflamatória do intestino, Doença renal crônica, Doença de Parkinson, Artrite reumatoide) e apresenta um papel na ativação do sistema nervoso simpático, bem como na hipertrofia e dilatação ventricular.<sup>1</sup>

De acordo com o estudo EMPIRE, 1 em cada 3 portugueses tem déficit de ferro.<sup>2</sup> O déficit de ferro é um importante fator de co-morbilidade na insuficiência cardíaca (IC) crônica, bem como nos períodos de descompensação da IC, independentemente da presença de anemia.<sup>1,3</sup>

O estudo CONFIRM-HF demonstrou um efeito favorável na capacidade funcional e qualidade de vida de doentes com IC, bem como, na redução do número de internamentos por IC descompensada, nos doentes submetidos à terapêutica com ferro endovenoso.<sup>1,3,4</sup>

Por sua vez, o debate entre o papel da ferritina e do ferro no metabolismo da aterosclerose persiste, não sendo clara a função do metabolismo do ferro na doença coronária. Apesar de pequenos, existem estudos que consideram o ferro como sendo proaterogénico pelo seu papel na formação de radicais livres, com consequente stress oxidativo ao nível vascular.<sup>5,6</sup>

Estudos em animais têm confirmado que a administração crônica de ferro acelera a formação de trombos.<sup>6</sup> Por outro lado, níveis baixos de ferro podem estar associados a isquémia e a eventos cardiovasculares major (MACE) em doentes com Síndrome coronária aguda.<sup>5</sup>

Um estudo recente, Steen et al, falhou no estabelecimento de qualquer relação entre o ferro e o risco de enfarte do miocárdio, bem como, eventos isquémicos recorrentes.<sup>7</sup>

A ferritina é considerada por alguns estudos como citoprotectora, contudo análises multivariáveis mostram que níveis baixos de ferritina são preditores de MACE a 30 dias em doentes com SCA.<sup>5,8</sup>

Apesar dos vários estudos, a controvérsia do papel do ferro na SCA persiste, não se conhecendo até à data a verdadeira correlação entre o ferro e a doença aterosclerótica.

No presente estudo pretendemos determinar o valor prognóstico a curto e a longo prazo dos níveis séricos de ferro e ferritina em doentes admitidos por SCA.

## Métodos

### Amostra

A amostra foi avaliada retrospectivamente, sendo constituída por doentes consecutivos admitidos numa Unidade Coronária com o diagnóstico de SCA entre Junho de 2011 e Junho de 2013. Foram excluídos doentes cujo perfil de ferro não foi determinado durante o internamento.

### Variáveis

A população foi caracterizada de acordo com as suas características basais (idade e sexo); clínicas (antecedentes pessoais; tipo de SCA; Classe de Killip; Fração de ejeção

do VE) e laboratoriais (níveis séricos de Creatinina, BNP, Hemoglobina), sendo agrupada segundo os tercís de distribuição de ferro sérico (1º tercís  $\leq 40$ ; 2º tercís  $> 40$  e  $\leq 67$ ; 3º tercís  $> 67$  mcg/dl) e de ferritina (1º tercís  $\leq 110$ ; 2º tercís  $< 110$  e  $\leq 219$ ; 3º tercís  $> 219$  ng/ml).

Os cut-offs do ferro sérico e da ferritina sérica respetivamente, 60-180 mcg/dl e 10-120 ng/ml, de acordo com o laboratório do centro hospitalar.

### End-point

Os prognósticos a curto e a longo prazo foram avaliados partir de eventos adversos primários: Morte intrahospitalar e Morte a 1 ano; Insuficiência cardíaca intrahospitalar (Classe de Killip  $\geq 2$  e BNP  $\geq 400$  pg/ml) e no follow-up de 1 ano (fração de ejeção  $< 50\%$  e Classe de NYHA  $\geq 2$ ). Outros end-points secundários – Reenfarte e Acidente isquémico vascular no follow-up de 1 ano.

### Análise estatística

Para realizar a análise estatística utilizou-se o programa *IBM SPSS Statistics versão 20* para *Windows 8*. As variáveis contínuas foram expressas em valor médio  $\pm$  desvio padrão e comparadas de acordo com os tercís de ferro e ferritina através do Teste ANOVA. As variáveis categóricas foram expressas em valor absoluto e/ou percentagem e comparadas com o teste qui-quadrado. As associações foram consideradas estatisticamente significativas na presença de *p-value*  $< 0,05$ . As variáveis contínuas através de curvas de ROC foram associadas aos eventos adversos primários (Morte e IC). O valor preditor dos níveis de ferro e ferritina sobre o risco de eventos adversos intra-hospitalares e a um ano foi determinado pelo Odds-ratio, com intervalo de confiança de 95%.

## Resultados

As características basais, clínicas e laboratoriais da população total e de acordo com os tercís de ferro sérico e ferritina são apresentadas nas tabelas 1 e 2. Estudaram-se 280 doentes (73% do sexo masculino) com idade média  $68 \pm 13$  anos. A distribuição dos níveis séricos do ferro e da ferritina encontra-se representada na figura 1.

O diagnóstico principal de admissão foi em 45% ( $n = 125$ ) dos doentes EAM com SupraST e em 44% ( $n = 122$ ) EAM sem SupraST.

Cerca de 87% dos doentes ( $n = 244$ ) apresentaram-se à admissão em Classe de Killip I, sendo que apenas 2,5% ( $n = 7$ ) foram admitidos em choque cardiogénico. Em 11 (5%) doentes, o ecocardiograma transtorácico evidenciou disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo.

Em termos de prognóstico a curto prazo: 1,1% ( $n = 3$ ) dos doentes faleceu durante o internamento e 28% ( $n = 79$ ) apresentou evidência de insuficiência cardíaca. Em relação ao impacto a longo prazo, sensivelmente 7% ( $n = 19$ ) dos doentes faleceu no 1º ano de follow-up e 12% ( $n = 33$ ) desenvolveram critérios de IC no decorrer do seguimento clínico (Tabelas 3 e 4).

A análise de regressão multivariada evidenciou que um valor de ferritina superior a 316 ng/ml é preditor de risco independente para morte a 1 ano (OR ajustado de 14 IC 95% 2,6-75,9;  $p = 0,0023$ ). (Tabela 5)

**Tabela 1 – Características basais e clínicas, de acordo com os tercís de ferro e ferritina**

Características basais	População n = 280	1º tercíl ferro (≤ 40 mcg/dL)	2º tercíl ferro (> 40 ou ≤ 67 mcg/dL)	3º tercíl ferro (> 67 mcg/dL)	Valor de p	1º tercíl ferritina (≤ 110 ng/mL)	2º tercíl ferritina (>110 ou ≤ 219 ng/mL)	3º tercíl ferritina (> 219 ng/mL)	Valor de p
Idade, anos	68 ± 13	69 ± 15	69 ± 12	67 ± 13	< 0,001	73 ± 12	66 ± 14	67 ± 13	0,001
Sexo masculino	204 (73)	63 (23)	73 (26)	68 (24)	0,12	53 (19)	68 (24)	78 (28)	0,12
<b>Antecedentes pessoais</b>									
HAS	186 (66,4)	56 (20)	70 (25)	60 (21)	0,12	69 (25)	58 (21)	57 (20)	0,12
Diabetes melito	90 (32)	36 (13)	30 (11)	24 (9)	0,21	32 (11,4)	32 (11,4)	26 (9,3)	0,69
Dislipidemia	140 (50)	37 (13)	59 (21)	44 (16)	0,87	46 (16)	49 (18)	43 (15)	0,34
Antecedentes IAM	44 (16)	10 (3,6)	18 (6,4)	16 (6)	0,21	18 (6,4)	15 (5,3)	11 (4)	0,42
Antecedentes de IC	9 (3,2)	2 (0,7)	5 (1,8)	2 (0,7)	0,34	2 (0,7)	3 (1,1)	4 (1,4)	0,68
Insuficiência renal	21 (8)	8 (3)	7 (2,5)	6 (2)	0,8	9 (3,2)	6 (2)	6 (2)	0,6
DAP	11 (4)	3 (1)	3 (1)	5 (1,8)	0,7	8 (3)	3 (1)	0	0,7
<b>Tipo de SCA</b>									
Angina instável	12 (4,3)	3 (1)	2 (0,7)	7 (2,5)	0,21	7 (2,5)	3 (1)	2 (0,7)	0,85
IAMCST	125 (45)	50 (18)	43 (15,3)	32 (11)		35 (13)	41 (15)	45 (16)	
IAMSST	122 (44)	36 (13)	41 (15)	45 (16)		41 (15)	40 (14)	40 (14)	
IAM indeterminado	21 (8)	6 (2,1)	6 (2,1)	9 (3,2)		9 (3,2)	10 (4)	2 (0,7)	

Resultados expressos como n (%) ou média ± mediana. HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; DAP: doença arterial periférica; SCA: síndrome coronária aguda; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do ST; IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do ST.

**Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais, de acordo com os tercís de ferro e ferritina**

Apresentação clínica	População n = 280	1º tercíl ferro (≤ 40 mcg/dL)	2º tercíl ferro (> 40 ou ≤ 67 mcg/dL)	3º tercíl ferro (> 67 mcg/dL)	Valor de p	1º tercíl ferritina (≤ 110 ng/mL)	2º tercíl ferritina (>110 ou ≤ 219 ng/mL)	3º tercíl de ferritina (> 219 ng/mL)	Valor de p
Classe de Killip I	244 (87)	74 (27)	83 (30)	87 (31)	0,12	73 (26)	88 (31,4)	78 (28)	0,23
Classe de Killip II	18 (6,4)	11 (4)	4 (1,4)	3 (1)		14 (5)	2 (0,7)	2 (0,7)	
Classe de Killip III	11 (3,9)	4 (1,4)	4 (1,4)	3 (1)		3 (1)	2 (0,7)	6 (2,1)	
Classe de Killip IV	7 (2,5)	6 (2,1)	4 (1,4)	0		2 (0,7)	2 (0,7)	3 (1)	
<b>Classificação da fração de ejeção</b>									
FEVE > 50%	157 (69)	42 (15)	58 (21)	57 (20)	0,08	43 (15)	59 (21)	54 (19)	0,7
FEVE 41-50%	23 (10)	16 (6)	3 (1)	4 (1,4)		7 (2,5)	9 (3)	7 (2,5)	
FEVE 30-40%	38 (17)	16 (6)	14 (5)	8 (3)		16 (6)	8 (3)	11 (4)	
FEVE < 30%	11 (5)	4 (1,4)	4 (1,4)	3 (1)		6 (2,1)	2 (0,7)	3 (1)	
<b>Avaliação laboratorial</b>									
Creatinina, mg/dL	1,08 ± 0,9	1,2 ± 1,2	1,05 ± 0,6	0,9 ± 1,8	0,9	1,1 ± 0,7	1 ± 0,6	1,1 ± 1,2	0,8
BNP, pg/mL	331,6 ± 499	567 ± 712	266 ± 371	180 ± 212	< 0,001	488 ± 684	204 ± 270	346 ± 427	0,001
Hemoglobina, g/dL	13,1 ± 2	11,8 ± 2,2	13,4 ± 2	14 ± 16	< 0,001	12 ± 2,2	14 ± 1,7	14 ± 2	< 0,001

Resultados expressos como n (%) ou média ± mediana. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético cerebral

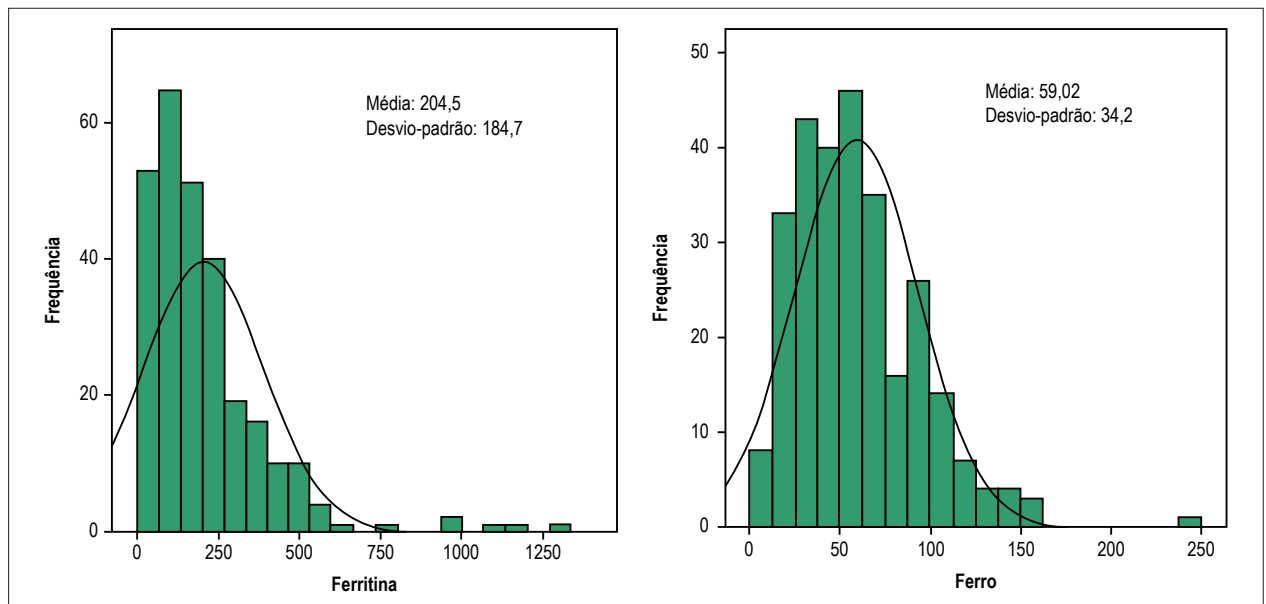


Figura 1 – Distribuição dos níveis séricos de ferro e ferritina na população.

Tabela 3 – Eventos a curto e longo prazo, de acordo com os níveis de ferro

Evento	1º tercil ferro (≤ 40 mcg/dL)	2º tercil ferro (> 40 ou ≤ 67 mcg/dL)	3º tercil ferro (> 67 mcg/dL)	Valor de p
Morte intra-hospitalar	3	0	0	0,04
Morte 1 ano	12	4	3	0,02
IC intra-hospitalar	46	19	14	< 0,001
IC 1 ano	17	9	7	0,08
Reinfarto 1 ano	3	3	2	0,9
AVC 1 ano	0	1	1	0,8

IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral.

Tabela 4 – Eventos a curto e longo prazo de acordo com os níveis de ferritina

Evento	1º tercil ferritina (≤ 110 ng/mL)	2º tercil ferritina (> 110 ou ≤ 219 ng/mL)	3º tercil ferritina (> 219 ng/mL)	Valor de p
Morte intra-hospitalar	1	1	1	0,8
Morte 1 ano	9	2	8	0,04
IC intra-hospitalar	38	16	25	0,001
IC 1 ano	13	9	11	0,1
Reinfarto 1 ano	4	3	1	0,1
AVC 1 ano	1	1	0	0,5

IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral.

As curvas de sobrevivência para Morte e IC de acordo com os tercís de ferro e ferritina não mostraram diferença estatística. (Figuras 2 e 3)

## Discussão

A deficiência de ferro é uma co-morbilidade comum e clinicamente relevante da insuficiência cardíaca, estando

associada a pior prognóstico. Alguns estudos (CONFIRM-HF) têm evidenciado o benefício na correção do ferro em termos de qualidade de vida e tolerância ao esforço em doentes com insuficiência cardíaca com função sistólica deprimida.<sup>1,3</sup>

De acordo com as atuais recomendações europeias para o tratamento da Insuficiência cardíaca, o ferro endovenoso está indicado, com Classe IIa, em doentes sintomáticos com

Tabela 5 – Determinação de variáveis independentes associadas aos eventos cardiovasculares a curto e longo prazo.

Variável	Razão de chances	IC95%	Valor de p
<b>Morte 1 ano</b>			
Ferro ≤ 36 mcg/dL	2,6	0,7-9	0,13
Ferritina > 316 ng/mL	14	2,5-75	0,0027
Hemoglobina ≤ 11,7 g/dL	17	3-102	0,0016
Idade > 70 anos	21	2-237	0,01
<b>Morte intra-hospitalar</b>			
Ferro ≤ 14 mcg/dL	3,9	1-9	0,99
Ferritina > 104 ng/ml	1,17	2-70	0,99
<b>Insuficiência cardíaca 1 ano</b>			
Ferro ≤ 40 mcg/dL	0,9	0,2-3,9	0,9
Ferritina ≤ 157 ng/mL	0,36	0,06-2,1	0,2
<b>Insuficiência cardíaca intra-hospitalar</b>			
Ferro ≤ 30 mcg/dL	1,8	0,6-5,3	0,3
Ferritina ≤ 116 ng/mL	0,5	0,15-1,8	0,3

Valores determinados a partir das curvas Característica de Operação do Receptor. IC95%: intervalo de confiança de 95%.

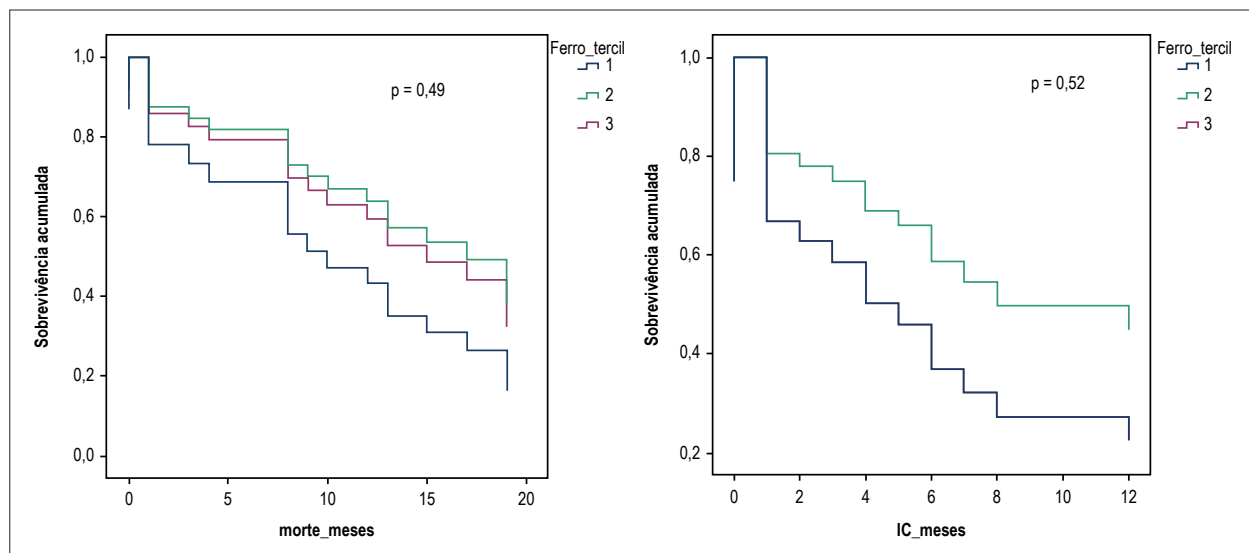


Figura 2 – Curvas de sobrevivência de acordo com os tercís de ferro.

função sistólica deprimida e deficiência de ferro (níveis de ferritina sérica < 100 ng/ml ou ferritina entre 100-299 ng/ml e Saturação de transferrina < 20%).<sup>3</sup> Por outro lado o papel do ferro e da ferritina é dúbio no âmbito da doença aterosclerótica e SCA.<sup>5-8</sup>

Nesta população, o tipo de SCA, bem como a apresentação clínica desta, em termos de classe de Killip e o compromisso da função sistólica do VE não foram estatisticamente influenciados pelos níveis de ferro nem de ferritina.

A idade apresentou impacto estatístico nos níveis séricos de ferro e ferritina, o que pode ser explicado pelo défice de

ferro na alimentação, compromisso na absorção intestinal que aumentam com a idade e a presença de mais co-morbilidades que interferem com o metabolismo do ferro.

Níveis mais baixos de ferro e ferritina estiveram, como seria de se esperar, associados estatisticamente a níveis de Hb mais baixos, com valor médio de 12 g/dl.

Valores médios de BNP > 450 pg/ml, foram estatisticamente associados aos primeiros tercís de ferro e ferritina, o que é concordante com vários estudos no âmbito da IC, nos quais se constatou a deficiência de ferro e ferritina como co-morbilidade frequente da IC.<sup>1,3</sup>

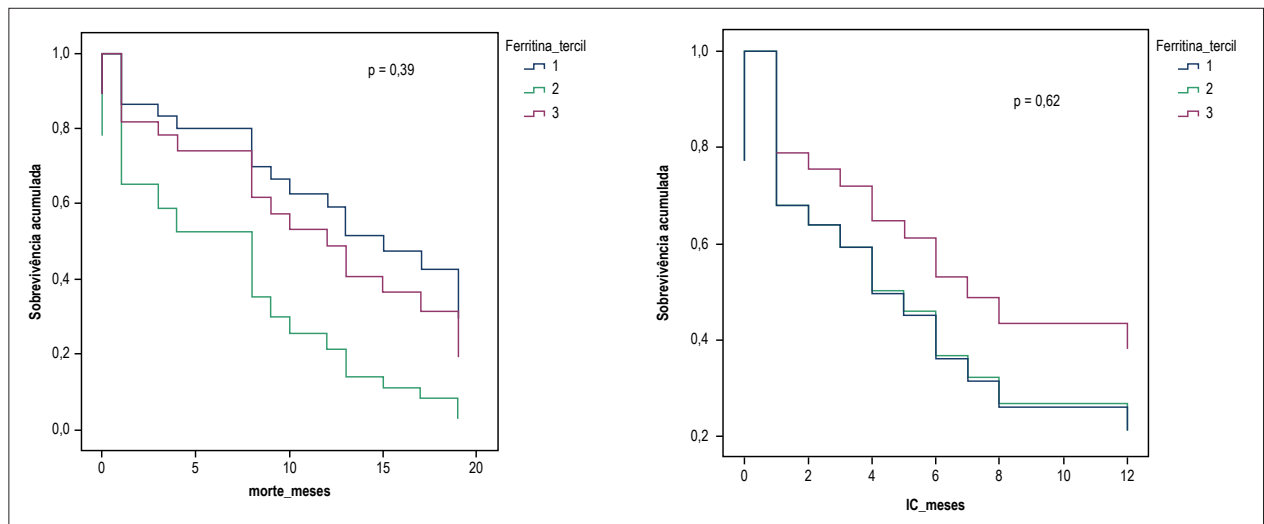


Figura 3 – Curvas de sobrevivência de acordo com os tercis de ferritina.

Alberto Dominguez-Rodriguez, evidenciou que níveis baixos de ferro podem estar associados a eventos cardiovasculares major (MACE) em doentes com SCA.<sup>5</sup> Nesta população de doentes com SCA, alterações do metabolismo do ferro estiveram associadas a uma maior ocorrência de eventos adversos.

Níveis de ferro  $\leq 40$  mcg/dl apresentaram um impacto negativo em termos de mortalidade e IC intra-hospitalar, com significado estatístico, contudo os níveis de ferro sérico não constituíram fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Será a ferritina cito-protetora ou aterogénica ou, por outro lado, a sua deficiência preditora de eventos cardiovasculares major em doentes com SCA? Os resultados da literatura não são concordantes quanto ao papel da ferritina na aterosclerose.<sup>3</sup> Doentes com SCA e eventos cardiovasculares (MACE) apresentaram níveis baixos de ferritina versus doentes com SCA sem eventos adversos.<sup>5</sup>

Na nossa população, em termos dos níveis de ferritina, os 1º e 3º tercis foram associados à ocorrência de mais eventos adversos, com significado estatístico em termos de IC intra-hospitalar e morte a 1 ano. Um nível de ferritina sérico  $> 316$  ng/ml, foi considerado preditor de risco independente para morte a 1 ano (OR ajustado de 14 IC 95% 2,6-75,9;  $p = 0,0023$ ), o que contraria as conclusões de alguns estudos, como previamente mencionado. O nível sérico de ferritina não constituiu preditor de risco independente para insuficiência cardíaca.

### Limitações

O presente estudo está sujeito às limitações associadas a todas análises retrospectivas, não aleatorizadas e efetuadas num único centro.

### Conclusão

Nesta população de doentes com SCA, alterações do metabolismo do ferro estiveram associadas a uma

maior ocorrência de eventos adversos. Níveis elevados de ferritina constituíram um preditor independente de mortalidade a longo prazo. Os níveis de ferro sérico não constituíram fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Estudos adicionais são necessários para esclarecer se os níveis de ferro sérico ou ferritina constituem um biomarcador de lesão vascular/prognóstico em doentes com SCA e estabelecer o “verdadeiro” papel do ferro e da ferritina neste tipo de doença cardiovascular.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Duarte T, Gonçalves S; obtenção de dados: Duarte T, Sá C, Rodrigues R, Marinho R, Fonseca M; Análise e interpretação dos dados, análise estatística e redação do manuscrito: Duarte T; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gonçalves S, Seixo F, Caria R.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação académica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

### Referências

1. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives; *Eur Heart J*. 2013;34(11):816-29.
2. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. *Intern Med J*. 2016;46(4):470-8.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; ESC Scientific Document Group. 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
4. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, 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(11):657-68.
5. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Quantification of serum ferritin in the acute coronary syndrome: a puzzle still to be resolved? *Int J Cardiol*. 2012;154(2):215.
6. Yalta K, Sivri N, Yalta T, Yetkin E. Serum ferritin: a potential determinant of myocardial ischemic burden in the setting of ischemic conditions? *Int J Cardiol*. 2011;153(2):225-6.
7. Basuli D, Stevens RC, Torti FM, Torti SV. Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes. *Front Pharmacol*. 2014 May 20;5:11.
8. Dominguez-Rodriguez A, Carrillo-Perez Tome M, Hernandez-Garcia C, Arroyo-Ucar E, Juarez-Prera R, Blanco-Palacios G, et al. Serum ferritin and acute coronary syndrome: a strong prognostic factor? *Int J Cardiol*. 2011;152(1):129-30.

