

INTERCONSULTA EN INSUFICIENCIA CARDIACA

Anemia: ¿una co-morbilidad frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca?

Stella M. Macín* y Eduardo R. Perna*

Introducción

Las re-hospitalizaciones en insuficiencia cardíaca (IC) representan un problema importante desde el punto de vista de los costos, dado que el 30-60% de pacientes son re-admitidos al cabo de 3-6 meses del alta^{1,2}, a pesar de que parecen responder bien a las terapias, la tasa de eventos (muerte y re-hospitalización) excede el 35% a 60 días del alta en pacientes con fallo renal, tensión arterial baja o arritmias significativas³.

La anemia en el marco de la IC, ha recibido especial atención en los últimos años⁴, y a su vez muchos de estos pacientes tienen fallo renal, lo cual causa empeoramiento de la misma y a su vez lleva a generar un círculo vicioso que puede resultar en progresión de la IC⁵.

La terapia con hierro y eritropoyetina, podrían eliminar el círculo vicioso y evitar hospitalizaciones por empeoramiento de la IC⁶.

Definición. Prevalencia

Existen diferentes maneras de definir anemia en la IC. Algunos autores utilizaron los valores de hematocrito, hemoglobina o recuento de glóbulos rojos. Sin embargo, la *World Health Organization* considera como anemia a valores de hemoglobina debajo de 13 g/dl en hombres y ≤ 12.0 g/dl en mujeres⁷.

La prevalencia de anemia reportada en estudios de corte y ensayos clínicos varía ampliamente⁸, oscila entre 9-61%, dependiendo si se trata de IC leve (<10%) o avanzada (50%), varones (3-91%) o mujeres (3-41%), y edad, a tal punto que en individuos mayores de 85 años es 2 a 3 veces más frecuente, comparado con aquellos de 65 a 69 años⁸⁻¹⁰. El NHANES II, *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, mostró que aproximadamente 3 millones de individuos ancianos son afectados por esta condición¹¹. Esta variación es debida, no solamente a diferentes perfiles de inclusión, sino tam-

bién a la falta de un consenso en la definición de la misma, dado que han sido utilizados diferentes niveles de hematocrito o hemoglobina⁴.

La anemia está asociada a mayor mortalidad, menor fracción de eyección, mayor tasa de hospitalización, mayor desnutrición, menor capacidad de ejercicio y progresivo fallo renal, con necesidad de incrementar las dosis de diuréticos, mayor hiponatremia y menor calidad de vida, siendo además, es un potente predictor de riesgo^{6,8}.

Fisiopatología

La anemia causa isquemia periférica, la cual resulta en caída de la presión arterial, esto activa el sistema simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina, resultando en la reducción del flujo sanguíneo renal, tasa de filtrado glomerular con incremento en la adsorción de sodio y agua¹². La expansión del volumen extracelular puede causar hemoconcentración y menor concentración de hemoglobina. El incremento del volumen plasmático causa dilatación ventricular, lo cual aumenta el estrés parietal y puede generar taquicardia. Eventualmente, hay hipertrofia ventricular izquierda que lleva a la muerte de los miocitos, con apoptosis celular. Por sí sola, la anemia puede generar edema e IC¹³.

Etiología

Una variedad de mecanismos potenciales pueden contribuir a generar anemia. Es probable que exista una interacción compleja entre el deterioro cardíaco, la activación neurohumoral e inflamatoria y la disfunción renal^{3,6,13}.

La principal causa de la anemia, probablemente, sea el fallo renal generado por la función cardíaca deteriorada, con reducido gasto cardíaco y vasoconstricción renal que lleva a la isquemia renal prolongada. Esto causa daño renal y disminuye la producción de eritropoyetina en los riñones. Sin embargo, no todos los pacientes con IC y anemia tienen fallo renal. Estudios en animales mostraron que la IC sola puede causar anemia^{13,14}.

El corazón dañado puede liberar citoquinas, tales como factor de necrosis tumoral alfa que puede causar anemia por: reducción en la producción de eritropoyetina, por interferencia con la actividad de eritropoyetina a nivel de médula ósea o inhibición de la liberación de hierro por las células del sistema reticuloendotelial. Esto es mayor cuanto existe mayor daño mio-

* Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.
Consultorio de Insuficiencia Cardíaca.
Instituto de Cardiología "Juana F. Cabral". Corrientes. Rep. Argentina

Correspondencia: Dra. Stella Maris Macín.
Unidad Cuidados Intensivos Coronarios.
Instituto de Cardiología "Juana F. Cabral".
Bolívar 1334 (3400) Corrientes. Argentina.
TE: 54-03783-410000. FAX: 54-03783-410030.
Email: macinucic@hotmail.com o stellam@gigared.com

Trabajo recibido: 27/04/2007
Trabajo aprobado: 30/05/2007

cítico^{13,15}.

Muchos pacientes con IC toman aspirina que puede irritar la mucosa y causar pérdida por el tubo digestivo¹³.

Deficiencias en las concentraciones del ión hierro es otro mecanismo potencial causante de anemia en pacientes con IC. La malnutrición, habitualmente, está presente en pacientes con esta entidad. La malabsorción gastrointestinal, el uso crónico de aspirina y la gastritis urémica pueden precipitar o acentuar la anemia por déficit en la absorción de hierro en estos pacientes^{3,11,12}.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pueden reducir las concentraciones de hemoglobina por descenso en la síntesis de eritropoyetina. Van der Meer observó que el tetrapéptido, N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina, inhibidor de la eritropoyesis y sustrato de los IECA está elevado en pacientes anémicos, comparando con los no anémicos. Algunas evidencias sugieren que el descenso del hematocrito puede ser más pronunciado con bloqueantes de angiotensina¹³. Numerosos pacientes presentan proteinuria en presencia de IC, y de esta manera puede haber pérdida urinaria de eritropoyetina y transferrina. Los IECA pueden inhibir la producción y utilización de eritropoyetina por el riñón contribuyendo a la anemia^{3,13}.

Finalmente, parte de la anemia en IC es por hemodilución con incremento del volumen plasmático y disminución relativa de las células sanguíneas¹⁴. Androne reportó que la hemodilución acontece en el 46% de pacientes con IC¹⁵.

En individuos ancianos, la causa más frecuente de anemia son las enfermedades crónicas (35%) o deficiencia del ión hierro (15%), y en un tercio de pacientes la causa continúa no siendo clara (en esta proporción de pacientes el déficit de eritropoyetina recobra mucha importancia)¹¹.

Síndrome cardio-renal-anemia

La eritropoyetina fue utilizada para el tratamiento de la anemia en pacientes con fallo renal, y su tratamiento ha mejorado la supervivencia en pacientes en hemodiálisis. A pesar del énfasis en el tratamiento de esta entidad en la actualidad es la modulación neurohumoral con IECA, beta bloqueantes y bloqueantes de espironolactona¹⁷.

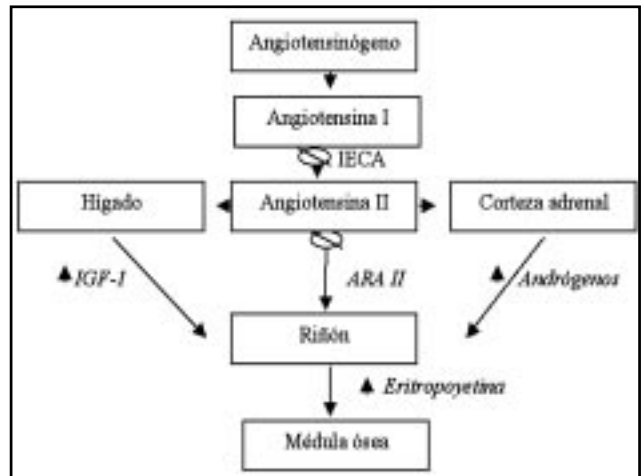
En 2002 Silverberg y col. introdujeron el concepto de síndrome cardio-renal, mencionando la interacción compleja entre anemia, fallo renal e IC⁹ (Esquema 1).

La anemia es una condición clínica frecuente en pacientes con fallo renal, y en este círculo vicioso contribuye y/o exacerba cada una de estas condiciones⁶.

El fallo renal y la anemia concomitante han sido reportados que inducen IC e hipertrofia ventricular izquierda, y fue reconocida como un predictor independiente de mortalidad. La corrección de la anemia con eritropoyetina mejora este círculo vicioso^{6,18,19}.

Tratamiento

Desde 1980, la eritropoyetina fue utilizada para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica y su uso fue incrementado marcadamente en las últimas



Esquema 1. Interacción entre anemia, fallo renal e IC en el síndrome cardio-renal.

décadas⁶. En un ensayo no controlado, Silverberg y col. en pacientes con baja fracción de eyección encontraron mejoría de la clase funcional y la tasa de hospitalizaciones por IC⁹. Un ensayo que comparó la respuesta de eritropoyetina entre diabéticos y no diabéticos que recibían además hierro. Ciento setenta y nueve sujetos con IC moderada a severa, 84 pacientes eran diabéticos tipo II y el resto no presentaban diabetes. Fueron tratados si la hemoglobina estaba entre 9,5 y 11,5 g/dl, la duración del tratamiento fue de 11,8 meses, la clase funcional mejoró en el 34,8% de los pacientes diabéticos y en el 32,4% de aquellos no diabéticos²⁰. Mancini y col. reportaron que pacientes tratados con eritropoyetina experimentaban una mejoría significativa en el pico de oxígeno en pacientes con IC avanzada²¹. Recientemente, ha habido interés en utilizar la eritropoyetina en el tratamiento de IC^{6,7}. Uno de estos agentes, darbopoyetina alfa es testada actualmente en un ensayo clínico de gran escala: RED-HF (*Reduction of Events with Darbopoetin Alfa in Heart Failure*)^{22,23}. Recientemente, fueron publicados 2 ensayos: CHOIR (*Correction of Hemoglobin and outcome in Renal insufficiency*) y CREATE (*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta*), comparando 2 diferentes regímenes de eritropoyetina para evaluar el efecto de estas drogas sobre el nivel de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica. Estos estudios tuvieron algunas limitaciones²².

Tanto el CHOIR como el CRAETE fueron conducidos en pacientes con *enfermedad renal crónica definida* por una tasa de filtrado glomerular de 15-50 ml/min/1,73m₂ y 15-30 15-50 ml/min/1,73m₂, respectivamente^{24,25}. El primero incluyó 1432 pacientes con niveles de hemoglobina basal de 10,1±0,9 g/dl y filtrado glomerular de 27,2 ml/min/1,73m₂. El 33% de los pacientes tenían historia de IC, a pesar de que la proporción de pacientes con baja fracción de eyección no fue reportada. La mitad de los pacientes fueron asignados a recibir Epoetin alfa para lograr hemoglobina de 13,5 g/dl y otros a la mitad del régimen para lograr niveles de hemoglobina de 11,3g/dl. Los pacientes con niveles más altos de hemoglobina recibieron mayor dosis de eritropoyetina, logrando mayores niveles de este marcador. Los pacientes fueron seguidos durante 16 meses, los niveles más altos de hemoglobina tenían incre-

mentado el punto final combinado (muerte, infarto, re-hospitalización por IC o stroke), con un HR de 1,34 ($p=0,03$). El exceso de 28 eventos con los niveles más altos de hemoglobina fue acompañado de un incremento en la mortalidad (52% vs 36%) y hospitalización por IC (64% vs 47%), aunque la hospitalización cardiovascular por cualquier causa también se incrementó. La etiología de la IC y fracción de eyección no fue reportada. Hubo una tendencia a incrementar la terapia de reemplazo renal en los niveles más altos de hemoglobina y no hubo diferencias en la calidad de vida entre los 2 grupos²⁴. Los hallazgos del CHOIR han mostrado un *link* en el ensayo de Besard con 2 regímenes de eritropoetina alfa utilizada para lograr un hematocrito en rango *target* de 42 a 30%. Este estudio de 1233 pacientes fue finalizado prematuramente, debido a que hubo una tendencia a incrementar el riesgo de muerte o infarto en el grupo asignado que tenía niveles más elevados de hemoglobina basales (HR 1,3 IC 95% 0,9-1,9). No hubo diferencias en la presión arterial en ambos grupos, pero hubo mayor incidencia de trombos en el sitio de acceso vascular en el grupo con hematocrito más alto (39% vs 29%, $p=0,001$)²⁵.

En el CREATE, con 603 pacientes con hemoglobina basal de $11,6 \pm 0,6$ g/dl y filtrado glomerular de $24,5$ ml/min/ $1,73$ m², el 32% de los pacientes tenían historia de IC a pesar de que no se menciona el porcentaje de pacientes con fracción de eyección baja. Durante la media de seguimiento de 3 años, la corrección de hemoglobina con Epoetin beta a un rango *target* de 13-15 g/dl comparada con corrección parcial (ejemplo Epoetin beta fue sólo dado cuando la hemoglobina fue menor a 10,5 g/dl, y no fue asociado con el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares en contraste, con los resultados del CHOIR^{22,25}. Trece pacientes en el grupo con mayor nivel de hemoglobina desarrollaron IC comparada con 23 en el grupo con menor nivel de hemoglobina. Más pacientes requirieron hemodiálisis en el grupo con mayores niveles de hemoglobina ($p=0,03$) a pesar de que la calidad de vida fue mejorada ($p<0,01$)²².

Remuzzi trata de explicar estos hallazgos, especulando que la corrección "completa" de la anemia puede incrementar la presión arterial, así como el riesgo de trombosis y generar acentuada vasoconstricción²⁶. En el CREATE, la presión arterial fue ligeramente elevada en el grupo con mayor nivel de hemoglobina y hubo más hipertensión no controlada, estos datos no fueron reportados en el CHOIR^{22,24,25}.

Estudios previos

Estudios pequeños mostraron mejoría en el estado clínico en el grupo con eritropoyetina a pesar de que la mayoría no fue controlado con placebo. Recientemente, se presentaron 3 estudios doble ciego con darbopoetina alfa en pacientes con IC leve a moderada y anemia²⁷. El primero, 19 de 41 pacientes fueron tratados con darbopoetina alfa mejorando la calidad de vida y con una tendencia a mejorar la capacidad de ejercicio²⁸. En un segundo estudio, de 319 pacientes, 162 fueron tratados con droga activa durante 12 meses, y se evidenció que en aquellos que mejoraron los niveles de hemoglobina hubo mejoría de la tolerancia al ejercicio y una tendencia no significativa a reducir las hospitalizaciones por IC y mortalidad²⁹. Y el tercero, con 165 pacientes ingresados, 110 fueron tratados con darbo-

poetina alfa en 2 regímenes diferentes por 6 meses. Este último estudio mostró efecto favorable en la calidad de vida y una tendencia no significativa a mejorar la tolerancia al ejercicio. Ninguno de estos estudios tuvo poder suficiente para evaluar el efecto de darbopoetina alfa y los efectos clínicos; sin embargo, cuando fueron analizados dos de estos estudios juntos hubo una tendencia a disminuir el riesgo en 39 de 266 (15%) pacientes con darbopoetina alfa vs 46 de 209 (22%) en el placebo; HR 0,67; IC 95% 0,44-1,03; $p=0,06$) del punto final combinado de hospitalización por IC o muerte³⁰. Obviamente, estos datos deben ser interpretados con cuidado, debido a que la duración del tratamiento fue corto y el número de eventos pequeño. Hasta el momento, no hay ensayos con más de 250 pacientes tratados con darbopoetina alfa y eventos clínicos. La respuesta a esto probablemente la responderá el estudio RED-HF^{22,31}.

Diferencias entre CHOIR, CREATE y RED-HF

Los ensayos CHOIR y CREATE tal vez tengan datos inconsistentes respecto a los eventos cardiovasculares por algunas diferencias con el RED-HF²².

Los pacientes del CHOIR y CREATE fueron diferentes a los del RED-HF, tanto en población, co-morbilidades, función renal basal, etiología de la anemia y medicación concomitante^{23,24}.

La droga utilizada en el RED-HF es diferente a la darbopoetina alfa, tiene vida media plasmática más prolongada, pero también tiene fuerte afinidad por el receptor de eritropoyetina^{3,22}. El diseño del RED-HF es diferente, en el CHOIR y CREATE fueron estudios abiertos, todos los pacientes recibían droga activa, el RED-HF es un estudio de diseño controlado, doble ciego, droga activa/placebo^{22,31,32}.

¿Cuál es la actitud de cardiólogos e internistas frente a esta co-morbilidad?

Un reporte de la Cleveland Clinic con 2111 pacientes ambulatorios con IC, define a la anemia como la hemoglobinemia menor de 12 g% en el hombre y menor de 11 g% en la mujer. La anemia fue reconocida en el 11% de los internistas y sólo en el 4,4% de los cardiólogos. La evaluación diagnóstica fue realizada sólo en el 6% de los pacientes y sólo el 10% recibían tratamiento^{4,6}.

Conclusión

En resumen, la IC representa un problema de salud importante^{4,6,33}, la población afectada tiene reducción significativa en la calidad de vida y alto riesgo de mortalidad³⁴⁻³⁶. La modulación del sistema renina angiotensina aldosterona ha contribuido significativamente en mejorar estos resultados^{37,38}. La anemia es una entidad frecuente en pacientes con IC^{39,40}, habitualmente sub-reconocida, sub-diagnosticada y por ende sub-tratada, tanto por internistas como por cardiólogos^{4,6,41-45}. La eritropoyetina en pacientes con fallo renal ha mostrado reducción de la morbi-mortalidad. El estudio RED-HF responderá la utilidad de la darbopoetina alfa en el

tratamiento de estos pacientes⁴⁶ en un futuro cercano, y la posibilidad de utilizar este fármaco por períodos cortos permitiría evitar el círculo vicioso: IC, fallo renal, anemia.

Referencias bibliográficas

- De Luca L, Fonarow GC, Mebazaa A, Shin DD, Collins SP, Swedberg K, Gheorghiade M. Early pharmacological treatment of acute heart failure syndromes: a systematic review of clinical trials. *Acute Card Care* 2007;9(1):10-21.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M y col. Guías de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(9): 1062-92.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
- Komajda M. Anemia in chronic heart failure: should we treat it and how? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(7):763-4.
- Macin SM, Perna ER, Cíbaro Canella JP, Coronel ML, Franciosi V, Szyszko A, Kriskovich J, Bayol P, Vargas Morales W. Efecto aditivo de los incrementos de urea y creatinina a la admisión sobre el pronóstico a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. *Rev Insuficiencia Cardíaca* 2006; Vol 1; 2: 78-82.
- Akram K, Pearlman BL. Congestive heart failure-related anemia and role for erythropoietin. *International J of Cardiol* 2007; 117: 296-305.
- Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Windham G, Guralnik JM, Ferrucci L. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons. The InCHIANTI Study. *Arch Intern Med* 2005;165: 2222-44.
- Macin, SM; Perna, ER; Farias, EF; Alvarenga, et al. Prevalence and prognostic implication of anemia in decompensated chronic heart failure setting. *J Card Fail* 2003; 9Suppl 1: 263 (abstract).
- Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004; 17: 749-61.
- Sabatine MS, Morrow DA, Giuliano RP. et al. Association hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndrome. *Circulation* 2005; 111: 2042-9.
- William G, Anemia and Heart failure: time to rethink its etiology and treatment? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2490-92.
- Mitchell JE. Emerging role of anemia in heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99(6B):15D-20D.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12):2485-9.
- Inglis SC, Stewart S, Papachan A, Vaghela V, Libhaber C, Veriava Y, Sliwa K. Anaemia and renal function in heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(4):384-90.
- Mitchell JE. Emerging role of anemia in heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99(6B):15D-20D.
- Androne AS, Katz SD and Lund L et al. Hemodilution are common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-229.
- Shlipak M, Massie B. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1514-1517.
- Bongartz L, Cramer M, Doevendans P, Joles J, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* 2005; 26: 11-17.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Schwartz D, Sheps D, Keren G, Iaina A. The Interaction between Heart Failure, Renal Failure and Anemia - The Cardio-Renal Anemia Síndrome. *Blood Purification* 2004; 22:277-284.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-80.
- Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(2):294-9.
- van Veldhuisen D, Mc Murray. Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomised outcome trial. *Eur J of Heart Fail* 2007; 110-112.
- Young JB, Anand IS, Diaz R et al. reduction of events with darbopoetin alfa in Heart Failure (RED-HF) Trial (abstract) *J Card Fail* 2006; 355: 2071-84.
- Sing AK, Szczech L, tang KL, et al. Corretion of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
- Druke TB, Locateli F, Clyne N et al. Normalization of haemoglobin level in patient with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
- Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia-payoffs and problems. *N Engl J Med* 2006; 355:2144-6.
- Steinbrook R. Medicare and eritropoietin. *N Engl J Med* 2007; 356: 4-6.
- Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL; Velavan P, Ingle L. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure Meeting and the Am Coll of Cardiol: darbopoetin alfa study ECHOS, and ASCOT-BPLA. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 937-9.
- Ghali JK, Anand I, Abraham WT, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial to asses the impact of darbopoetin alfa on exercise tolerance in anemia patients with symptomatic heart failure results from the Studies of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA HeFT) Abstract. *Eur Heart J* 2005; 27: 166.
- Van Veldhuisen DI, Dickstein K, Cohen Solal A, et al. randomized double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbopoetin alfa on haemoglobin response and symptoms in patients with heart failure and anemia. Abstract. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (suppl A): 61A.
- Choy CK, Spencer AP, Nappi JM. Prevalence of anemia in clinic patients with heart failure and cost analysis of epoetin treatment. *Pharmacotherapy* 2007; 27(5):707-14.
- Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymliński R, Ryan E, Wasserman SM, Baker N, Rosser D, Rosen SD, Poole-Wilson PA, Banasiak W, Coats AJ, McDonald K. Effect of darbopoetin alfa on exercise Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR. Anemia in heart failure. Future therapeutic target? *Med Clin (Barc)* 2007;128(10):372-4.
- Dominguez Franco A, Pena Hernandez J, Perez Caravante M, Munoz Garcia A, Jimenez Navarro M, De Teresa Galvan E. Long-term prognosis value of anemia in a non-selected population with heart failure. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(10):370-1.
- Grzeslo A, Jankowska EA, Witkowski T, Petruk-Kowalczyk J, Banasiak W, Ponikowski P. Clinical significance and prognostic value of anemia in heart failure patients. *Kardiologia* 2007; 65(2):184-91.
- Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, Griffith J, Vlagopoulos P, Salem D, Levin A, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99(8):1137-42.
- Wexler D, Silverberg DS, Blum M et al. Anemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Neph Dialysis transplantation* 2005; 20, Supl. 20.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2485-9.
- Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, Chiang YT, Aknay N, Maggioni AP, Opasich C, Latini R, Cohn JN. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 112(8):1121-7.
- Maggioli AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, Tavazzi L, Latini R, Cohn J. 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.
- Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, Burton PB. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110(2):149-54.
- Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, Griffith J, Vlagopoulos P, Salem D, Levin A, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99(8):1137-42.
- Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR. Anemia in heart failure. Future therapeutic target? *Med Clin (Barc)* 2007;128(10):372-4.
- Dominguez Franco A, Pena Hernandez J, Perez Caravante M, Munoz Garcia A, Jimenez Navarro M, De Teresa Galvan E. Long-term prognosis value of anemia in a non-selected population with heart failure. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(10):370-1.
- Klerzner R, Gage BF, Rich MW. Anemia does not predict mortality in elderly patients with heart failure. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16(2):92-6.
- O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure results of the Candesartan in Heart Failure. Assessment of Reductions in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006; 113: 986-94.
- van Veldhuisen, McMurray JJV. Are erythropoietin stimulating proteins safe and efficacious in heart failure? Why we need an adequately powered randomised outcome trial. *Eur J of Heart Failure* 2007; 9: 110-112.