

¿Qué hacer cuando la anemia se interpone en la insuficiencia cardíaca crónica?

Marcos J. Alvarez*

Resumen

Desde hace muchos años conocemos las consecuencias fisiopatológicas de la anemia en el aparato cardiovascular. Estudios multicéntricos demostraron que es un factor de riesgo independiente de mortalidad y morbilidad en insuficiencia cardíaca crónica, por lo que su corrección mejora la sobrevida de estos pacientes. Tiene una prevalencia elevada, en algunas series, cercana al 60%. Las causas de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica son numerosas y muchas veces se asocian como formas etiológicas mixtas, por lo cual resulta difícil llegar a su diagnóstico y luego encontrar el tratamiento específico.

Los recursos terapéuticos disponibles son la transfusión, el hierro endovenoso y la eritropoyetina con sus derivados; todos ellos con potenciales efectos indeseados. No está claramente definido el umbral mínimo de hemoglobina donde se incrementa la mortalidad o el punto donde deberíamos comenzar a actuar. Tampoco está definido hasta donde llevar los niveles de hemoglobina para evitar los efectos indeseados de la terapéutica.

Por todos estos motivos, la anemia es un verdadero problema para el cardiólogo. Si bien actualmente, podemos delimitar algunas pautas como: descartar causas frecuentes de anemia (pérdidas gastrointestinales), evaluar los depósitos de hierro y el uso de eritropoyetina en un selecto grupo de pacientes, todavía no existe consenso en las guías de insuficiencia cardíaca.

Insuf Card 2010;(Vol 5)3:144-149

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Síndrome anémico - Eritropoyetina

Summary

What to do when anemia stands in chronic heart failure?

For many years we have known the pathophysiological consequences of anemia in the cardiovascular system. Multicenter studies showed that it is an independent risk factor of mortality and morbidity in chronic heart failure, so its correction improves survival in these patients. It has a high prevalence, in some series approaches 60%. The causes of anemia in patients with chronic heart failure are numerous and are often associated as mixed aetiological forms; these makes difficult our reach to a diagnosis and then find the specific treatment.

Therapeutic resources available are transfusion, intravenous iron and erythropoietin with its derivatives; all with potential unwanted effects. It is not clearly defined the minimum threshold of hemoglobin where increases mortality or the point where we should start working. And it is not defined how far carrying hemoglobin levels to avoid unwanted effects of therapy.

V Weekend de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Ciudad de San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina. 29 al 31 de Octubre de 2009.

* Médico Cardiólogo. Instituto Oulton. Córdoba. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Marcos J. Alvarez.
Servicio de Cardiología. Instituto Oulton. Av. Vélez Sarsfield 562. CP X5000JJS. Ciudad de Córdoba. República Argentina.
E-mail: marcosalvarez@hotmail.com

Recibido: 15/02/2010

Aceptado: 30/04/2010

For all these reasons, anemia is a real problem for the cardiologist. While we can now define some guidelines like: rule out common causes of anemia (gastrointestinal losses), evaluate iron deposits and use erythropoietin in a select group of patients, there is still no consensus on the heart failure guidelines.

Keywords: Heart failure - Anemic syndrome - Erythropoietin

Resumo

¿O que fazer quando chega a anemia na insuficiência cardíaca crónica?

Por muitos anos nós sabemos as conseqüências fisiopatológicas da anemia no sistema cardiovascular. Estudos multicêntricos mostraram que é um fator de risco independente de mortalidade e morbidade em insuficiência cardíaca crónica, por isso a sua correção melhora a sobrevida destes pacientes. Ele tem uma alta prevalência, em algumas séries chega aos 60%. As causas da anemia em pacientes com insuficiência cardíaca crónica são numerosas e estão freqüentemente associadas como formas etiológicas mistas, o que torna difícil chegar a um diagnóstico e, em seguida, encontrar o tratamento específico.

Os recursos terapêuticos disponíveis são: transfusão, ferro endovenoso e eritropoietina com seus derivados, todos com potenciais efeitos indesejáveis. Não está claramente definido o limite mínimo de hemoglobina, onde aumenta a mortalidade ou o ponto onde devemos começar a trabalhar. Também não é definida, na medida do aumento dos níveis de hemoglobina para evitar os efeitos indesejáveis da terapia.

Por todas estas razões, a anemia é um problema real para o cardiologista. Enquanto nós podemos agora definir algumas diretrizes como: excluir causas comuns de anemia (perdas gastrointestinais), avaliar os depósitos de ferro e eritropoietina uso em um grupo seletivo de pacientes, ainda não há consenso sobre as orientações da insuficiência cardíaca.

Palavras chave: Insuficiência cardíaca - Síndrome anêmico - Eritropoietina

Introducción

La relación entre la patología cardiovascular y la anemia ha tomado marcado interés en los últimos años, pero existe bibliografía de principios del siglo XX. Entre los primeros en publicar se encuentra el Dr. Rafael Bullrich en Argentina y luego el Dr. Carey Coombs en Europa y Norteamérica. Ellos describían los fenómenos cardiovasculares de la anemia, enfocados principalmente en la aparición de angina^{1,2}. Pocos años más tarde, se describió el vínculo entre la anemia y las alteraciones en el gasto cardíaco; así como también, el remodelado ventricular (hipertrofia y dilatación)^{3,4}. A pesar de las décadas de estudio de la asociación entre anemia e insuficiencia cardíaca, no fue descripta en las guías clínicas de la *American Heart Association* hasta el año 2005, donde se la relacionó a una mayor morbi-mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC).

Las consecuencias cardiovasculares de la anemia son:

- Aumento del gasto cardíaco y remodelado ventricular.
- Aumento de la velocidad del flujo sanguíneo: por cambios reológicos en la sangre (menor viscosidad).
- Aumento de la extracción tisular de oxígeno: este fenómeno no es factible en el tejido miocárdico, por lo cual es más vulnerable a la anemia que otros tejidos.
- Derivación selectiva del flujo sanguíneo a órganos vitales: disminuye la perfusión renal, con gran trascendencia en el síndrome de insuficiencia cardíaca.

¿Es la anemia un factor de riesgo independiente en pacientes con ICC?

Actualmente, podemos afirmar que la anemia es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con ICC^{5,6}. En una serie española de 270 pacientes, seguidos en una media de 2 años, se objetivó que la anemia no sólo incrementa la mortalidad; sino también, empeora los síntomas y la clase funcional, incluso incrementa las hospitalizaciones⁶. Esto también fue demostrado en subestudios del programa CHARM y Val-HeFT^{7,8}.

Hay una relación directa entre niveles de hemoglobina (Hb) y mortalidad: por cada 1 g/dL de aumento de Hb, la mortalidad disminuye un 15,8% (p=0,0009) y por cada 1 g/dL de Hb que se incrementa, el índice de masa ventricular izquierda^{9,10} disminuye en 4,1 g/m².

Datos epidemiológicos

Entre las distintas publicaciones de pacientes con ICC hay una gran variabilidad en la prevalencia de anemia, están descriptos valores que van desde el 4% hasta el 60%. Esto se podría explicar por la distinta definición de anemia entre los reportes y por la distinta clase funcional de los pacientes seleccionados. Recordemos que:

- La OMS define anemia cuando los niveles de Hb son menores de 13 g/dL en hombres y menores de 12 g/dL en mujeres.

- La prevalencia y la severidad de la anemia aumenta en relación directa con la clase funcional¹⁰.

En una reciente publicación que realizó un seguimiento a 6159 pacientes con ICC, la prevalencia de anemia fue del 17,2%; no encontraron diferencias significativas entre sexos, pero sí con la edad avanzada. La incidencia de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca en este estudio fue del 12% al 15%, a 6 meses¹¹.

Los factores de riesgo para el desarrollo de anemia en la ICC son: edad avanzada, insuficiencia renal, índice de masa corporal bajo, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) y signos de congestión¹⁰.

Etiología de la anemia

La mayoría de las series muestra la forma normocítica como la anemia más común en pacientes con insuficiencia cardíaca (anemia de enfermedades crónicas), seguida por la forma microcítica en segundo lugar y por último la anemia macrocítica. Como se puede deducir de la mayoría de estas publicaciones, la clasificación etiológica sólo se fundamenta en valores hematimétricos^{12,13}.

En un estudio del año 2006¹⁴, se investigó la etiología de la anemia en pacientes con ICC en una forma más completa, se basaron en el dosaje de ferremia, ferritina, eritropoyetina, ácido fólico, vitamina B₁₂, TSH (*Thyroid-stimulating hormone*: hormona estimulante de la tiroides), LDH (lactato dehidrogenasa), bilirrubina, albúmina, globulinas, creatinina y PCR (proteína C reactiva), también recurrieron a pruebas como el *test* de Coombs, sangre oculta en materia fecal repetida 3 veces, biopsia de médula ósea y la técnica de eritrocitos marcados con cromo⁵¹. Se excluyeron pacientes con creatinina mayor a 3 mg/dL o enfermedades productoras de anemia.

En base a los resultados obtenidos, clasificaron la anemia según su etiología y prevalencia en:

1- Anemia ferropénica

Se presenta en el 73% de los pacientes (Figura 1). El diagnóstico fue por biopsia de médula ósea y su origen fue multifactorial: desnutrición, mala absorción gastrointestinal y pérdidas crónicas de sangre (ingesta de ácido acetilsalicílico, anticoagulantes orales, etc.). En el 11% de pacientes con anemia ferropénica, se detectó pérdidas de sangre en el tubo digestivo. La anemia ferropénica en estos pacientes se caracterizó por no presentar bajos niveles plasmáticos de ferritina (un marcador de depósitos de hierro), quizás por el fenómeno inflamatorio que acompaña a la ICC. Además, este fenómeno inflamatorio encabezado por la IL-1 y el FNT alfa, induce la síntesis hepática de hepcidin, un inhibidor de la proteína intestinal ferroportin, disminuyendo así la absorción intestinal de hierro.

2- Anemia de las enfermedades crónicas

Se presenta en el 18,9%. Su diagnóstico fue por exclusión de otras causas de anemia. En la ICC se produce un

efecto supresor en la médula ósea por las citoquinas previamente mencionadas, generando una resistencia a la eritropoyetina.

3- Anemia por hemodilución

Se presenta en el 5,4% de los pacientes con ICC y anemia. Al diagnóstico se llegó marcando eritrocitos con cromo radiactivo (Cr⁵¹). Como etiología exclusiva de anemia fue sólo el 5,4%, pero también se encontró asociada a otras causas como formas mixtas.

4- Anemia inducida por drogas (IECA o ARA II)

Se presenta en el 2,7%. El diagnóstico fue por exclusión de otras formas y por el incremento de Hb tras la suspensión de estas drogas.

En este mismo estudio, se encontró que la concentración plasmática de eritropoyetina fue elevada, no en proporción al grado de anemia, pero por encima del rango de normalidad. Esto sugiere que existiría una resistencia a los efectos de la eritropoyetina en los órganos diana, un dato importante al momento de planificar el abordaje terapéutico.

Mecanismos fisiopatogénicos de la anemia en ICC

Podemos resumir entonces que en el síndrome de ICC se produce una mala absorción intestinal de hierro y vitaminas esenciales para la eritropoyesis, muchas veces asociada a pérdidas gastrointestinales de sangre; también algunas citoquinas como el FNT alfa, la IL-1 y la IL-6, presentes en este síndrome, actúan como freno medular, conduciendo a un síndrome anémico con niveles de eritropoyetina relativamente elevados. Por otro lado, se produce una disminución de la perfusión renal, se activa el eje renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático, generando retención hidrosalina y hemodilución, asociado a que estos cambios en la perfusión renal producen una disminución relativa en la síntesis de eritropoyetina (Figura 2).

Finalmente, la anemia produce isquemia miocárdica, remodelado ventricular, apoptosis y mayor activación del tono simpático, cerrando así un círculo vicioso¹⁵.



Figura 1. Prevalencia de las causas de anemia en la insuficiencia cardíaca crónica.

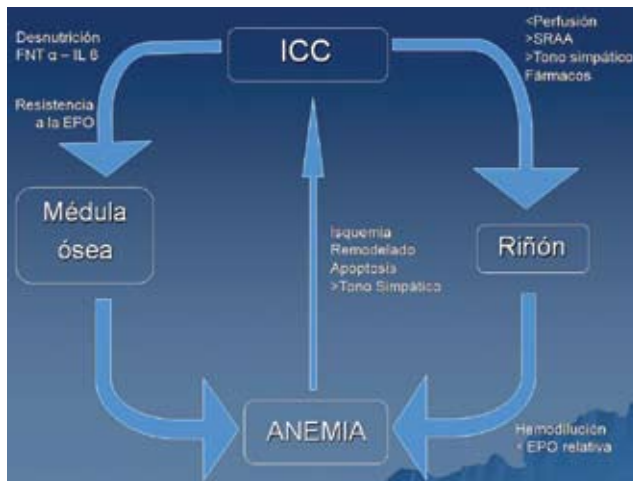


Figura 2. Mecanismos fisiopatogénicos de la anemia en la insuficiencia cardíaca crónica.

FNT α : factor de necrosis tumoral alfa. IL-6: interleuquina 6. EPO: eritropoyetina. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El rol de los IECA y ARA II en la génesis de anemia

Datos obtenidos del estudio SOLVD, demostraron una caída significativa del hematocrito en la rama tratada con enalapril versus la rama placebo¹⁶. La enzima convertidora de angiotensina degrada el ácido SDKP (N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina), un tetrapéptido que inhibe la eritropoyesis. Los pacientes tratados con IECA, presentan niveles plasmáticos elevados de este tetrapéptido, lo que explicaría la anemia¹⁷.

Este fenómeno también se objetivó en un subestudio del Val-HeFT en los pacientes tratados con valsartán⁹. ¿Por qué también hay anemia en los pacientes tratados con ARA II? La causa sería que al disminuir la vasoconstricción renal en los pacientes tratados con IECA o con ARA II, disminuye la hipoxia peritubular y es menor la síntesis de eritropoyetina¹³.

Estrategias terapéuticas: ¿transfusión, hierro o eritropoyetina?

Hay evidencia suficiente para poder afirmar que si corregimos la anemia mejoramos la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca, como lo revela una publicación de una extensa serie de pacientes en donde: aquellos que resolvieron la anemia (43%) presentaron una sobrevida similar a los pacientes sin anemia; y en los casos con anemia persistente o “new-onset” presentaron mayor mortalidad¹¹.

Transfusión

Son controversiales los resultados en distintos estudios con la utilización de la transfusión sanguínea. Se han descrito efectos adversos con transfusiones reiteradas,

como la sobrecarga de hierro y de volumen, sensibilización a antígenos HLA e infecciones¹³.

En un estudio con 838 pacientes críticamente enfermos (más del 20% por enfermedad cardiovascular) y Hb menor a 9 mg/dL, los participantes fueron randomizados a uno de estos grupos: de transfusión restrictiva (Hb de 7 a 9 mg/dL) o de transfusión liberal (Hb de 10 a 12 mg/dL). No hubo diferencias significativas en la sobrevida a 30 días, incluso hubo una tendencia a favor del grupo con estrategia restrictiva¹⁸. En contraste a esta publicación, otro estudio que incluyó pacientes mayores de 65 años con infarto agudo de miocardio y hematocrito menor al 30%, presentaron mayor sobrevida a los 30 días si se los transfundía¹⁹. A pesar de estos resultados opuestos, ambos estudios tienen un seguimiento a corto plazo (30 días). Esta evidencia sumada a los potenciales efectos adversos de la poli-transfusión, nos inducen a concluir que es útil sólo para el tratamiento en agudo de la anemia severa, pero no es una estrategia a largo plazo. En general, en los pacientes sin factores de riesgo cardiovasculares el umbral de transfusión es en niveles de Hb entre 6 a 8 gr/dL, pero no está descrito el límite para pacientes con ICC.

Hierro

Se ha evidenciado que el tratamiento con hierro endovenoso (EV), incrementa significativamente los niveles de Hb, así como también mejora el consumo de oxígeno y la tolerancia al ejercicio. En un pequeño estudio, se administró solamente hierro EV, 600 mg divididos en 3 dosis y si persistía la ferritina sérica menor a 400 ng/mL, se indicaban 400 mg más de hierro, siendo el seguimiento por 3 meses. Al finalizar, se comprobó un aumento significativo de la Hb y una mejoría tanto en la caminata de 6 minutos como en la calidad de vida según el cuestionario de Minnesota²⁰.

Estos resultados también se manifestaron en un estudio randomizado y controlado del año 2008, donde se demostró que hubo mejoría en la clase funcional después del tratamiento con hierro EV²¹. Además, cuando el tratamiento con hierro EV incrementa la ferritina sérica entre 100 a 800 ng/dL y la saturación de transferrina entre el 20% al 50%, mejora la respuesta clínica a agentes eritropoyéticos¹³.

El problema está en que el exceso de depósitos de hierro es asociado a un aumento de infecciones y eventos cardiovasculares, esta teoría se comenzó a plantear en la década del ‘80 ante la observación de que la mujer en edad fértil con menores depósitos de hierro que el hombre, presentaba una menor incidencia de eventos cardiovasculares. Algo semejante se observaba en países pobres con déficit nutricionales en comparación con países desarrollados²². A pesar de que estas hipótesis parecen muy rudimentarias, fueron el gatillo de numerosos estudios que demostraron que existe un vínculo entre el exceso de hierro, la aterosclerosis y la peroxidación de la LDL que transporta colesterol²³⁻²⁵.

Eritropoyetina y derivados

La eritropoyetina es una glucoproteína sintetizada principalmente en el riñón (en células adyacentes al túbulo proximal) bajo el estímulo de hipoxia. Incrementa la Hb si hay depósitos de hierro adecuados. Los beneficios demostrados en el tratamiento con esta hormona son: reducir el volumen minuto y la frecuencia cardíaca, inducir un remodelado reverso, mejorar la clase funcional y la fracción de eyección, así como también mejorar la duración del ejercicio, la calidad de vida y reducir las hospitalizaciones²⁶⁻²⁸.

Tiene efectos anti-apoptóticos, protección contra la lesión por isquemia y reperfusión, contra los efectos cardiotóxicos de la doxorubicina y protección contra la disfunción ventricular por sobrecarga de presión^{13,29-31}.

Los potenciales efectos indeseados son:

- Aumenta el volumen sanguíneo con sus consecuencias en pacientes con ICC⁷, efecto que algunos autores descartan ya que tendría un efecto directo o indirecto sobre la regulación renal del volumen plasmático²⁸.

- Riesgo de eventos tromboembólicos: por mayor viscosidad, activación plaquetaria o efectos directos sobre el endotelio, pero este riesgo podría estar atenuado en pacientes con ICC, ya que muchos reciben medicación antiagregante o anticoagulante¹³.

- Aumento de la resistencia vascular periférica (postcarga) e hipertensión arterial: efecto también cuestionado por algunos autores²⁸.

A pesar de todos los beneficios de la eritropoyetina y análogos demostrados en pacientes con ICC y anemia, no hay evidencia de que mejoren la sobrevida.

Existen derivados sintéticos de eritropoyetina (recombinante): epoetin alfa, epoetin beta y darbepoetin alfa. Este último es de efecto prolongado y fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el 2001 para el tratamiento de la anemia en insuficiencia renal crónica.

Hay estudios con darbepoetin alfa en distintas dosis que no demuestran diferencias significativas versus placebo en la caminata de 6 minutos, en la fracción de eyección, en la clase funcional, ni en la calidad de vida según el cuestionario de Minnesota^{32,33}.

En un estudio publicado en el año 2008, darbepoetin alfa no demostró diferencias significativas en el punto final secundario combinado de mortalidad y hospitalización versus placebo³⁴.

Umbral mínimo y máximo de Hb para el tratamiento

¿Cuál es el nivel mínimo de Hb donde comienza a aumentar la mortalidad y cuál es el nivel máximo de Hb donde comienzan a aparecer los eventos adversos?

En un estudio publicado en 1998, se demostró que un nivel elevado de hematocrito (42%) tiene mayor probabilidad

de muerte o infarto de miocardio que uno menor (30%), en pacientes cardiopatas en hemodiálisis tratados con epoetin³⁵. Según recomendación de la *National Kidney Foundation* se debe tratar con eritropoyetina más hierro a los pacientes con filtrado glomerular menor de 60 ml/min y anemia, con el objetivo de llevar la concentración de Hb entre 11 y 12 g/dL.

Estos valores son extrapolados de pacientes anémicos con insuficiencia renal que pueden ser de referencia, ya que no hay estudios multicéntricos y randomizados con pacientes anémicos portadores de ICC, para estimar el objetivo del nivel óptimo de Hb.

Nuevos avances

En diciembre de 2009, fueron publicados los resultados del estudio TREAT, con pacientes diabéticos o con insuficiencia renal crónica y anemia. Fueron tratados con darbepoetin alfa hasta niveles de Hb de 13 gr/dL o placebo, más rescate de darbepoetin alfa, si presentaban Hb menor a 9 gr/dL. Los puntos finales combinados fueron muerte o evento cardiovascular (infarto de miocardio no fatal, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular u hospitalización por isquemia miocárdica) y muerte o enfermedad renal terminal. En este estudio, el uso de darbepoetin alfa no redujo el riesgo de ambos puntos finales combinados, incluso fue asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, superando los potenciales beneficios³⁶.

Actualmente, está en marcha el estudio RED-HF, también con darbepoetin alfa, cuyos primeros resultados se conocerán a fines del año 2011, quizás éste pueda responder algunos de los interrogantes todavía pendientes.

Conclusión

Nos coloca en una situación compleja el paciente con ICC y anemia, pero podemos concluir que:

1- Hay que evaluar los depósitos de hierro, teniendo en cuenta que puede existir ferropenia con valores de ferritina normales. Si hay déficit, el tratamiento con hierro EV ha demostrado muchos beneficios, evitando su sobrecarga.

2- Descartar otras causas frecuentes de anemia, por ejemplo: pérdidas gastrointestinales.

3- La eritropoyetina y análogos no demostraron mejorar la sobrevida, su aplicación tiene riesgo de eventos tromboembólicos, sobre todo de accidente cerebrovascular. Se podrían beneficiar con su uso un grupo reducido de pacientes, donde se ha descartado todas las otras causas corregibles de anemia, llevando la Hb a valores entre 11 y 12 g/dL. Mejorar la eritropoyesis es una recomendación IIb (nivel de evidencia C) según la *American Heart Association* en sus guías sobre ICC.

4- A pesar de los años que lleva la investigación en la relación entre ICC y anemia, todavía queda mucho por esclarecer.

Referencias bibliográficas

1. Bullrich, RA. Influencia patogénica de los estados anémicos sobre la angina de pecho. *Semana Med* 1925;2:1137.
2. Coombs, CF. A note on the cardiac symptoms of pernicious anaemia with particular reference to cardiac pain. *Brit M J* 1926;2:185.
3. Sharpey-Schafer, EP. Cardiac output in severe anaemia. *Clin Sc* 1944;5:125.
4. Porter WB, Watson James G. The heart in anemia. *Circulation* 1953;8:111-116.
5. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003;90:303-308.
6. Sánchez-Torrijos J, Gudín-Uriel M, Nadal-Barangéa M, et al. Valor pronóstico de las cifras de hemoglobina en el momento del alta en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:1276-1282.
7. 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 reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2006;113:986-994.
8. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-1127.
9. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (ANCHOR) study. *Circulation* 2006;113:2713-2723.
10. Anand I, McMurray JVV, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-154.
11. Wilson Tang WH, Wilson T, Jain A, et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569-576.
12. Caramelo, C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardíaca: fisiopatogenia, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(8):848-860.
13. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure. *Circulation* 2006;113:2454-2461.
14. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-2489.
15. Felker GM, Adams KF, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959-966.
16. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391-399.
17. van der Meer P, Lipsic E, Daan Westenbrink B, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005;112:1743-1747.
18. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of the transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:402-417.
19. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236.
20. Bolger AP, Bertlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225-1227.
21. Okonko DO, Grzaslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-112.
22. Sullivan JL. Iron therapy and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S135-S137.
23. Araujo JA, Romano EL, Brito BE, et al. Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1172-1180.
24. Lee TS, Shiao MS, Pan CC, et al. Iron-deficient diet reduces atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice. *Circulation* 1999;99:1222-1229.
25. Kiechl S, Willeit J, Egger G, et al. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997;96:3300-3307.
26. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, 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;35:1737-1744.
27. 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;1775-1780.
28. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-299.
29. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003;108:79-85.
30. Li L, Takemura G, Li Y, et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:535-543.
31. Asaumi Y, Kagaya Y, Takeda M, et al. Protective role of endogenous erythropoietin system in nonhematopoietic cells against pressure overload-induced left ventricular dysfunction in mice. *Circulation* 2007;115:2022-2032.
32. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007;28:2208-2216.
33. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:753-762.
34. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526-535.
35. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-590.
36. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-2032.