

Anemia en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Avanzada

Juliano Cardoso, Michel Ibrahim Brito, Marcelo Eidi Ochiai, Milena Novaes, Fabrício Berganin, Tatiana Thicon, Elaine C Ferreira, Kelly Regina, Cristina Martins dos Reis, Antonio Carlos Pereira Barretto

Hospital Cotoxó - InCor-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Anemia está asociada a peor evolución en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Mientras tanto, hay pocos estudios sobre la anemia en los pacientes con IC avanzada.

Objetivo: Evaluar las características de la anemia en la IC en fase avanzada.

Métodos: Fueron incluidos 99 pacientes hospitalizados para compensación de IC (CF IV/NYHA), con edad ≥ 18 años y FEV1 $\leq 45\%$. Fueron considerados anémicos los pacientes con hemoglobina (Hb) < 12 g/dl. Datos fueron comparados entre anémicos y no anémicos. Se emplearon los test *t* de Student, Qui-cuadrado y Fisher. El riesgo relativo (IC 95%) fue calculado por la regresión de Cox.

Resultados: El control medio fue de 10,8 meses (8,9), y 34,3% de los pacientes con IC presentaron anemia. Pacientes anémicos, comparados con no anémicos, presentaron mayor edad media ($64,1 \pm 15,6$ vs $54,8 \pm 12,9$ años, $p = 0,004$), creatinina más elevada ($1,9 \pm 1$ vs $1,5 \pm 0,5$ mg/dl, $p = 0,018$) y BNP más elevado ($2.077,4 \pm 1.979,4$ vs $1.212,56 \pm 1.080,6$ pg/ml, $p = 0,026$). Anemia ferropénica estuvo presente en 38,24% de los anémicos. Después de mejora de la congestión, apenas 25% de los pacientes que presentaban anemia recibieron alta con Hb ≥ 12 g/dl. La anemia fue marcador independiente de mal pronóstico en el análisis multivariado (mortalidad 47% vs 24,6%, $p = 0,016$, riesgo relativo 2,54).

Conclusión: Anemia afecta, aproximadamente, 1/3 de los pacientes con IC avanzada, y la deficiencia de hierro es una importante etiología. Pacientes anémicos son más añosos y presentaron función renal más deteriorada. La mejora de la congestión no fue suficiente para mejorar la anemia en la mayoría de los casos. En los pacientes con IC avanzada, la anemia es marcador independiente de mal pronóstico. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 524-529)

Palabras clave: Anemia/complicaciones, insuficiencia cardíaca/etiología, comorbilidad, anemia ferropénica.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una causa frecuente de internación hospitalaria y, a despecho de nuevas terapéuticas, aun presenta alta tasa de mortalidad, principalmente en fase avanzada. Estudios muestran que la anemia es una comorbilidad prevalente en los pacientes con insuficiencia cardíaca, cuando está presente, empeora la evolución y aumenta la mortalidad¹⁻³. El conocimiento de que la anemia agrava la IC no es reciente, pero, en los últimos años, la magnitud de la anemia asociada al empeoramiento de la IC ha quedado más evidente.

Antiguamente, apenas hemoglobina debajo de 9,0 mg/dl era valorada, pero, en los días de hoy, sabemos que cualquier grado de anemia puede empeorar la evolución del enfermo portador de IC. El análisis conjunto de varios estudios

documenta que la disminución de 1g/dl de hemoglobina (Hb) aumenta la mortalidad en 15,8%. Identificar los pacientes que presentan anemia entre los portadores de IC, así como la etiología del proceso anémico y adoptar terapéutica específica adecuada, pueden modificar la evolución de los pacientes con IC. Mientras tanto, en un metaanálisis, Groonweld et al⁴ no identificaron el real efecto de la corrección de la anemia en la reducción de mortalidad y sugirieron que nuevos estudios son necesarios⁴⁻⁶.

La anemia puede ser la causa de la IC, pero frecuentemente ocurre como consecuencia. La fisiopatología de la anemia en los pacientes con IC es compleja y ha sido motivo de diversos estudios. Entre los mecanismos envueltos en su génesis, están: deficiencia en la producción de eritropoyetina o resistencia a la eritropoyetina, hemodilución, activación neurohumoral, estado proinflamatorio (producción de citoninas - IL 1,6 y 18) y deficiencia de hierro. Algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la IC pueden también causar anemia, como los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina I y el carvedilol, pues provocan inhibición de la producción de eritropoyetina⁶⁻⁷. Estudios revelan que disfunción renal, disminución del índice de masa corporal, edad avanzada,

Correspondencia: Juliano Cardoso •

Rua Joaquin Ferreira 147, apto 161 bloco Perdizes - Água Branca - 05033-080 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: juliano@cardiol.br, juliano.cardoso@incor.usp.br

Artículo recibido el 09/12/09; revisado recibido el 08/03/10; aceptado el 25/03/10.

sexo femenino y disfunción ventricular son factores que están relacionados con mayor incidencia de la anemia⁷.

La prevalencia de la anemia depende de la población estudiada y del nivel de la IC, según estudios que muestran la incidencia de 9,0 % a 79,1%⁶⁻¹³, siendo más frecuente en los subgrupos de pacientes negros y añosos. La Organización Mundial de la Salud define anemia en los hombres para valores de hemoglobina < 13,0 g/dl y en las mujeres < 12 g/dl. Sin embargo, hasta el momento, no hay datos que permitan indicar el número de hemoglobina para los pacientes con IC. En un estudio que comprendió 1.061 pacientes, Horowich y cols¹¹. documentaron que cuanto menor es el índice de Hb, mayor es la mortalidad. En ese estudio, se observó que, para las franjas de hemoglobina < 12,5 g/dl, entre 12,3 y 13,6 g/dl, entre 13,7 y 14,8 g/dl y > 14,8 g/dl, la mortalidad es, respectivamente, 44,4%, 36,1%, 28,6% y 25,6%¹¹.

La anemia en la IC viene siendo estudiada por varios investigadores que evaluaron la prevalencia y el impacto en el pronóstico, mientras tanto, pocos estudios evaluaron la etiología. La anemia ferropénica ocurre por disminución de la síntesis de la hemoglobina por deficiencia de hierro y afecta 2/3 de la población mundial, siendo la principal causa de anemia en el Brasil^{14,15}. Por lo tanto, ya sea por disponibilidad insuficiente de hierro, por baja utilización de las propias reservas o por aporte insuficiente de hierro, la anemia ferropénica es una entidad que despierta interés en ese tipo de paciente. El diagnóstico de deficiencia de hierro es hecho cuando la concentración sérica de ferritina es menor que 100 ng/ml y la saturación de transferrina es menor que 20%¹⁵.

Procuramos en este estudio evaluar la presencia de anemia en portadores de IC avanzada hospitalizados para compensación. Fueron comparadas las características clínicas de los pacientes con anemia y sin anemia, y se procuró determinar la incidencia de anemia ferropénica en el grupo de pacientes anémicos.

Material y métodos

Fueron seleccionados, de forma prospectiva y consecutiva, pacientes con IC avanzada, clase funcional IV y que fueron hospitalizados para compensación de la insuficiencia cardíaca.

Son internados en el Hospital los pacientes con IC que no compensaron o no mejoraron con el tratamiento administrado en el Servicio de Emergencia del *Instituto do Coração*, habiendo, de esa forma, una selección de los pacientes más graves. Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente y sometidos a evaluación de laboratorio que incluía hemograma, hematocrito, dosaje de urea, creatinina, sodio, potasio y BNP. En la caracterización de la presencia de congestión, utilizamos los siguientes criterios, siendo necesaria la presencia de, por lo menos, dos de ellos: estasis yugular, estertores pulmonares, edema en región sacra, edema de miembros inferiores o hepatomegalia.

Fueron incluidos en el estudio pacientes mayores de 18 años y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 45%. La anemia fue definida como valores de hemoglobina < 12 g/dl para ambos sexos. Para los pacientes que presentaban anemia, fueron solicitados exámenes de laboratorio para evaluar la etiología de la anemia (dosaje de

hierro sérico, ferritina, saturación de hierro y capacidad de ligazón del hierro). Clasificamos como portadores de anemia ferropénica los siguientes perfiles: concentración de ferritina sérica menor que 100 ng/ml y saturación de transferrina menor que 20%.

Fueron excluidos pacientes con causa evidente de sangrado, portadores de otras enfermedades neoplásicas, inflamatorias e infecciosas crónicas, pacientes sometidos a cirugía que hicieron uso de hierro o recibieron transfusión sanguínea en los últimos tres meses.

Se compararon los datos clínicos y de laboratorio y los de la evolución de los pacientes con y sin anemia.

Para la identificación de la etiología de la insuficiencia cardíaca, utilizamos los siguientes criterios:

1. Isquémica: área inactiva en el electrocardiograma, historia de revascularización del miocardio u obstrucción coronaria demostrada por cineangiocoronariografía.
2. Chagásica: serología reactiva por el método de ELISA o inmunofluorescencia indirecta.
3. Hipertensiva: historia de hipertensión arterial sistémica que descarte otras causas para miocardiopatía.
4. Valvulopatía: alteración valvular primaria precediendo a la miocardiopatía y descartando otras causas.
5. Alcohólica: pacientes que relataron ingestión de bebida alcohólica en grandes cantidades por más de diez años y excluyeron otras causas.

Para el análisis estadístico, fueron utilizados los test t de Student, exacto de Fisher, Qui-cuadrado y el programa SPSS. Fue considerado significativo $p < 0,05$. Las curvas de supervivencia fueron hechas con el modelo de Kaplan-Meier y comparadas por el método de Log-Rank. El riesgo relativo (IC 95%) fue calculado por la regresión de Cox.

Resultados

Fueron incluidos 99 pacientes con IC avanzada en el período de junio a octubre de 2007. La edad media (DP) de la población estudiada fue de 58 años (14,5), 61 pacientes (61,6%) eran del sexo masculino, y la FEVI media fue de 25,6% (8,8). Los pacientes que recibieron alta fueron controlados por un período medio de 10,8 meses^{8,9}. En la Tabla 1, presentamos las principales características clínicas y de laboratorio de la población estudiada.

La anemia estuvo presente en 34 pacientes (34,3%). Los anémicos eran más añosos ($64,1 \pm 15,6$ años vs $54,8 \pm 12,9$ años $p=0,004$), tenían la función renal más comprometida (creatinina sérica $1,9 \pm 1$ mg/dl vs $1,5 \pm 0,5$ mg/dl $p=0,018$), niveles de BNP más elevados ($2.077,4 \pm 1.979,4$ pg/ml vs $1.212,56 \pm 1.080,6$ pg/ml $p=0,026$) que los no anémicos. En la Tabla 2, presentamos las características clínicas y de laboratorio de los pacientes de acuerdo con la presencia o no de anemia.

En el estudio de la etiología de la anemia, 38,24 % presentaban deficiencia de hierro y fueron diagnosticados como portadores de anemia ferropénica. La presencia de congestión ocurrió en 88% del total de pacientes internados, pero 97% de los pacientes anémicos eran hipervolémicos

Tabla 1 - Principales características de los pacientes con IC descompensada

Variable	Porcentaje y media (desvío-estándar)
N	99
Edad (años)	58 (14,5)
Hombres	61 (61,6%)
Etiología:	
Chagásica	33%
Isquémica	29%
Hipertensiva	17%
Valvulopatía	8%
Alcohólica	7%
Idiopática	13%
Señales de congestión	87 (90%)
Soporte inotrópico	73 (73,7%)
Fracción de Eyección VI	0,25±0,9
Hb en la internación (g/dl)	13(2,1)
Anemia (Hb < 12g/dl)	34 (34,3%)
HB en el alta (g/dl)	12,2 (3,6)
Creatinina (mg/dl)	1,6(0,7)
Sodio (mEq/l)	137,7(4)
BNP (pg/ml)	1.537(1531)
Días de internación	36,6 (28,8)
Muertes durante la hospitalización	13%
Muertes durante el control	32%

(Tabla 2). Entre los pacientes anémicos con hipervolemia en el comienzo de la internación y que recibieron alta con mejora de la congestión, apenas 25% presentaron mejora de la anemia (nivel de hemoglobina ≥ 12 g/dl). Para esos pacientes, no hubo diferencia significativa entre el nivel de hemoglobina (Hb inicial 10,9 g/dl ± 1 vs Hb final 10,8 g/dl $\pm 1,2$ p=0,82) y hematocrito inicial y final (34,6 g/dl ± 3 vs 34,5 g/dl ± 4 , respectivamente, p=0,91)

Fue realizado análisis multivariado con las siguientes variables: BNP, edad, etiología, función renal, FEVI y presencia o no de anemia. Ese análisis reveló que la anemia fue el único marcador independiente de mal pronóstico en el grupo estudiado. La mortalidad (Gráfico 1), a lo largo del control total de los pacientes anémicos, fue de 47% vs 24,6% de los no anémicos, riesgo relativo de 2,54, p=0,016 y IC 95% (1,19 – 5,44).

Discusión

Nuestros hallazgos revelan que la prevalencia de la anemia en los pacientes portadores de IC avanzada es alta. El grupo estudiado presentaba características compatibles con pacientes portadores de IC avanzada. Todos estaban en clase funcional IV, poseían FEVI muy disminuida, la mayoría necesitaba droga vasoactiva para compensación, y

Tabla 2 - Características de los pacientes con y sin anemia

Variable	Con anemia	Sin anemia	p
N	34 (34,3%)	65 (65,7%)	
Edad	65 \pm 15,6	56 \pm 12,9	0,004
Hombres	18(53%)	43(66%)	0,28
Señales de congestión	33 (97%)	55 (83,3%)	0,08
Soporte inotrópico	25(73,53%)	48(73,85%)	0,83
Fracción de eyección	0,26 \pm 0,08	0,24 \pm 0,09	0,19
Hb inicial	10,8+1	14,2 \pm 1,5	<0,001
Hb final	10,5+1,4	13,1 \pm 4,1	<0,001
Hematocrito inicial	34,2+3,1	42,9 \pm 4,4	<0,001
HT alta (%)	33,4+4,7	42,9 \pm 4,4	<0,001
Creatinina (mg/dl)	1,9 \pm 1	1,5 \pm 0,5	0,018
Sodio (Meq/l)	137,6 \pm 3,8	137,8 \pm 4,2	0,78
BNP (pg/ml)	2.077 \pm 1.979	1.213 \pm 1.081	0,02
Días internados	36,4 \pm 22,8	36,7 \pm 31,6	0,96
Óbitos en el hospital	17,6%	10,8%	0,51
Total de óbitos	47%	24,6%	0,016

el BNP medio era muy elevado. En la comparación entre las características clínicas de los anémicos con los no anémicos, pudimos verificar que los pacientes anémicos eran más añosos, tenían la función renal más deteriorada y los niveles de BNP plasmático más elevados.

En cuanto a la incidencia, constatamos anemia en 34,3% de los pacientes graves internados para compensación de IC. Ese número es mayor que los descriptos en los estudios que evalúan poblaciones ambulatorias o en los grandes ensayos clínicos que muestran incidencia media de alrededor de 15%^{4,7}. Mientras tanto, la incidencia es semejante a la de los registros y cohortes de pacientes hospitalizados. Silva et al¹⁶ relataron anemia en 32% de los casos internados para compensación. Young et al¹⁷ en el Registro OPTIMIZE-HF estudiaron 49.612 pacientes y revelaron anemia en 50% de los casos. En el estudio STAMINA-HF, con 1.076 pacientes incluidos, hubo prevalencia de anemia en 34% de los casos¹⁸. En un metaanálisis con 153.180 pacientes hospitalizados para compensación, fue evidenciado que 37,2% de los pacientes eran anémicos⁴. Sales et al¹⁰, en Rio de Janeiro, en el estudio EPICA, encontraron anemia en 62,6% de los pacientes hospitalizados. La mayor incidencia de anemia en los pacientes hospitalizados, pacientes más graves que los evaluados en ambulatorio, está de acuerdo con la idea de que la anemia sea un marcador de enfermedad más grave.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes con anemia, nuestros datos no difieren mucho de los descriptos en la literatura. La relación entre disfunción renal y anemia es encontrada en casi todos los estudios, así como el hallazgo de que la edad es factor de riesgo para la aparición de la anemia. La manifestación clínica más acentuada es también un hallazgo usual en los estudios. Nuestros datos están también de acuerdo con los datos publicados que muestran que la evolución en los

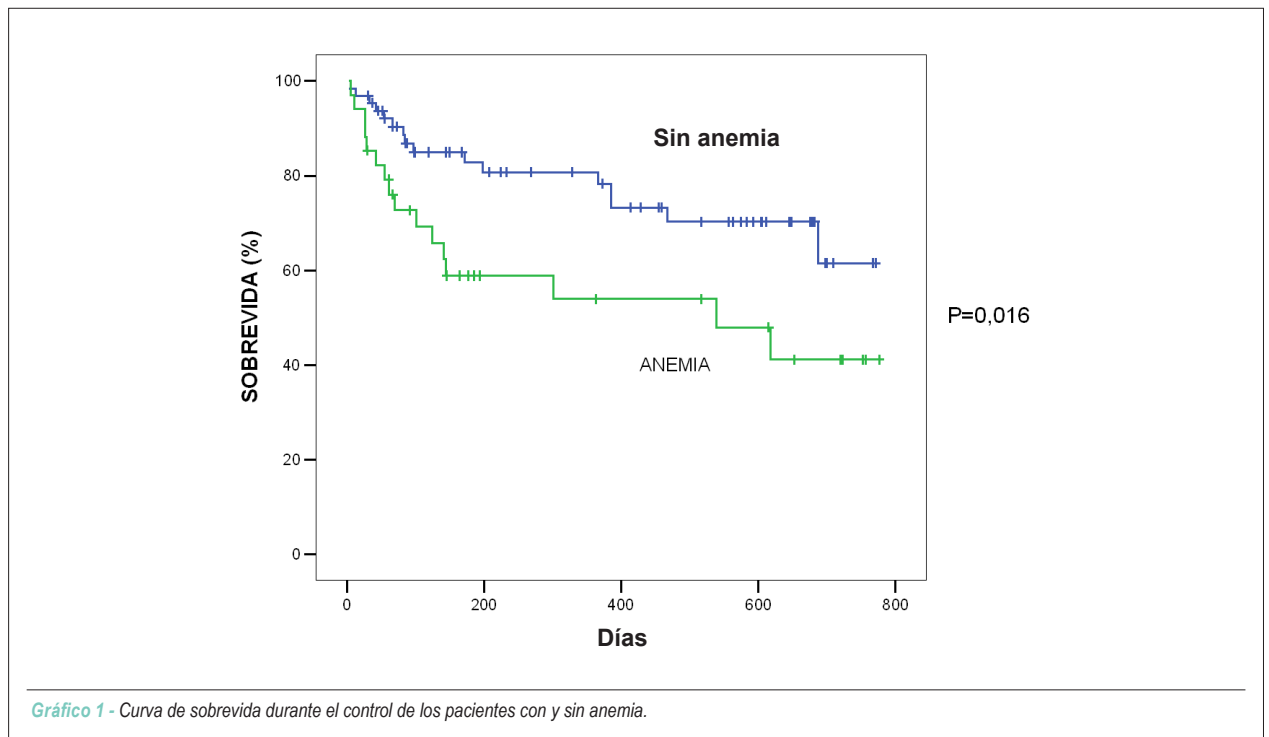


Gráfico 1 - Curva de sobrevida durante el control de los pacientes con y sin anemia.

pacientes anémicos es peor que en los no anémicos.

La etiopatogenia de la anemia es compleja, con varios factores envueltos. En este estudio, pudimos verificar que la deficiencia de hierro fue un factor frecuente y que 38,24% de los pacientes con anemia presentaban algún tipo de alteración en los depósitos de hierro. Es interesante notar que, a pesar de que la mayoría de los pacientes presentaba hipovolemia, no hubo aumento de los niveles de hemoglobina y del hematocrito después de la compensación, sugiriendo que la hemodilución no representó un factor principal en la etiología de la anemia en ese grupo de pacientes. Por lo tanto, el papel de la hemodilución precisa ser mejor evaluado en ese tipo de paciente.

La causa de la anemia es compleja con participación conjunta de varios factores patogenéticos^{1-5,9,17,19-22}. Se destacan como elementos importantes la deficiencia de hierro, el proceso inflamatorio sistémico de la IC y la disfunción renal, que participan con intensidad variable según la característica de la población estudiada. En el estudio de Nanas et al²³, en que fueron excluidos pacientes con niveles de creatinina encima de 3,0 mg/dl, la principal causa de anemia fue la deficiencia de hierro. Cuando se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal, la depleción de hierro y la deficiencia de otros factores relacionados con la producción de hemoglobina, como la vitamina B12 y el ácido fólico, surgen como factores causales más frecuentes. En el estudio realizado por Silva et al¹⁶, 1/3 de los pacientes con anemia tenían deficiencia de factores hematínicos (hierro, vitamina B12 y ácido fólico).

Otros autores no encontraron la misma frecuencia de alteraciones hematínicas. Opasich et al²⁴, en una revisión sobre anemia en la IC, llaman la atención hacia el bloqueo de la eritropoyetina, cuyo elemento principal es el proceso inflamatorio sistémico. Ezekowitz et al¹⁹ demostraron que, en

58% de los casos de anemia, la anemia tuvo características de enfermedad crónica. Como podemos verificar, la causa de la anemia es bastante variable y dependiente de las características de la población en que es analizada.

La etiopatogenia de la anemia gana importancia cuando se discute la terapéutica. No sabemos si la anemia es solamente un marcador de mayor compromiso de la IC, si es responsable por la peor evolución o ambos. La depleción de hierro encontrada en nuestros pacientes procede, probablemente, de varios factores encontrados en los portadores de IC: inapetencia que reduce la ingestión de hierro; inflamación con elevación de TNF-alfa que inhibe la absorción de hierro; pérdidas como consecuencia del uso frecuente de aspirina, en el caso de cardiomiopatía isquémica. La reposición de hierro probablemente podría revertir ese cuadro. En el trabajo de Okonko et al²⁵ con reposición aislada de hierro, ocurrió un aumento medio de 0,5 g/dl de hemoglobina. En el trabajo de Bolger et al²⁶, el aumento en la hemoglobina fue de 1,2 g/dl. En ambos estudios, se documentó mejora de la anemia con mejora sintomática y de la capacidad física, pero sin impacto significativo en la mortalidad. Es importante resaltar que ambos tenían casuística pequeña.

De manera general, debemos considerar, en el momento de la terapéutica, que la insuficiencia renal es prevalente entre los pacientes con IC y que, en muchos casos, la reposición de hierro aislada puede no ser muy efectiva. Se observa, en la literatura, que los mejores resultados del tratamiento han sido obtenidos con el empleo de la eritropoyetina y con la reposición de hierro, documentándose reducción en los síntomas, en las rehospitalizaciones y en la mortalidad^{16,20,21,24}. Es importante resaltar que los estudios fueron constituidos por pequeño número de casos y que un gran estudio es

necesario para confirmar esos hallazgos. En cuanto al papel de la reposición de hierro, tenemos en andamiento el estudio brasileño IRON-HF, que podrá responder algunas de las dudas en cuanto a su eficacia.

Debemos considerar que, en los pacientes con IC, la anemia es un hallazgo frecuente que acentúa las manifestaciones clínicas de la IC y está asociada al empeoramiento del pronóstico. El tratamiento de la anemia aun no es consensual, pero los pacientes sin anemia evolucionan mejor que los anémicos. Crecen las evidencias de que con la corrección es posible modificar la evolución, pero aun precisamos evidencias más consistentes.

Referencias

- Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail.* 2004; 10 (1 Suppl.): S5-9.
- Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: high-output failure; pulmonary edema. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia:Saunders; 2007.p.539-68.
- O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. CHARM Committees and Investigators. 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 (7): 986-94.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damanan K, van Wijngaarden HL, Van Veldhuisen DJ, Van der Meer P, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (10): 818-27.
- McMurray JJ What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Card Fail.* 2004;10 (1 Suppl.): S10-2.
- Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail.* 2005; 11 (2): 91-8.
- Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006; 23; 113 (20): 2454-61.
- Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, 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 (23): 2713-23.
- Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail.* 2004; 10 (1 Suppl.): 1-4.
- Sales AL, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia as a prognostic factor in a population hospitalized due to decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (3): 237-40.
- Horowich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (11): 1780-6.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35 (7): 1737-44.
- Ralli S, Horowich TB, Fonarow GC Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2005; 150 (6): 1220-7.
- Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood.* 2003; 101 (9): 3359-63.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes da sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal. *J Bras Nefrol.* 2000; 22 (supl 5):1-3.
- Silva R, Rigby AS, Witte KKA, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (3): 391-8.
- Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiadu M, Greenberg BH, et al. Relation of low hemoglobin and anemia morbidity and mortality in patients with heart failure (Insight from the OPTIMIZE-HF Registry). *Am J Cardiol.* 2008; 101 (2): 223-30.
- Adams Jr KF, Patterson JH, Oren RM, Mehra MR, O'Connor CM, Piña IL, et al. 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. *Am Heart J.* 2009; 157 (5): 926-32.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Insight from a cohort of 12,065 patients with new onset heart failure. *Circulation.* 2003; 107 (2): 223-5.
- He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: A meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Fail.* 2009; 15 (3): 123-30.
- Bocchi EA, Ferreira SMA, Rocha LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al/ Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (supl 1): 1-71.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, 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 (7): 1775-80.
- Nanas JN, Matsouka C, Karageogopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakors G, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (12): 2485-9.
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Laggio R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26 (21): 2232-7.
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non-anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. Ferric-HF a randomized, Controlled, Observer-Blinded Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (2): 103-12.
- Bolger AP, Barlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprelian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (6): 1225-7.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de post-graduo.