

Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca

Josep Lupón, Agustín Urrutia, Beatriz González, Juan Herreros, Salvador Altimir, Ramon Coll, Montserrat Prats, Celestino Rey-Joly y Vicente Valle

Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. Evaluar el valor pronóstico de las concentraciones de hemoglobina (Hb) en relación con la mortalidad y con los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca (IC) al año de la primera visita a la Unidad de IC.

Pacientes y método. Conocemos la situación vital y los ingresos por IC al año en 337 pacientes admitidos entre agosto de 2001 y marzo de 2003. Las concentraciones de Hb se recogieron en la primera visita.

Resultados. Fallecieron 28 (8%) pacientes y hubo 158 ingresos por IC en 66 pacientes. Los valores de Hb se asociaron con la mortalidad a 1 año (pacientes vivos, $13,0 \pm 1,7$ g/dl; pacientes fallecidos, $11,6 \pm 1,7$ g/dl; $p < 0,001$) y con la necesidad de ingresar por IC (pacientes sin ingresos, $13,1 \pm 1,7$ g/dl; pacientes con al menos un ingreso, $12,2 \pm 1,7$ g/dl; $p < 0,001$). En el análisis multivariable, los valores de Hb mantuvieron la significación estadística. Definida la anemia como $Hb < 12$ g/dl, el 30% de los pacientes estaba anémico. La mortalidad al año fue del 17% en los pacientes anémicos y del 5% en el grupo sin anemia ($p < 0,001$). El 31% de los pacientes con anemia tuvo al menos un ingreso hospitalario por IC, mientras que sólo el 15% de los pacientes no anémicos precisó ingresar ($p = 0,001$).

Conclusiones. Los valores de Hb se asocian inversamente con la mortalidad y los ingresos por IC en el primer año de seguimiento. La prevalencia de anemia en nuestra población con IC es elevada y tiene valor pronóstico independiente.

Palabras clave: Anemia. Hemoglobina. Insuficiencia cardíaca. Supervivencia.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 10-2

Correspondencia: Dr. J. Lupón.
Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: jlupon@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 21 de abril de 2004.

Aceptado para su publicación el 26 de octubre de 2004.

Prognostic Significance of Hemoglobin Levels in Patients With Heart Failure

Introduction and objectives. To evaluate the prognostic significance of hemoglobin (Hb) levels in terms of 1-year mortality and hospital admissions due to heart failure (HF) during the first year of follow-up after the first visit to an outpatient HF unit.

Patients and method. Survival status and HF-related hospital admission rate at 1 year were analyzed for 337 patients admitted between August 2001 and March 2003. Plasma Hb level was measured at the first visit to the unit.

Results. 28 patients (8%) died and there were 158 HF-related hospital admissions in 66 patients. Plasma Hb level correlated strongly with survival at 1 year, and was 13.0 ± 1.7 g/dL in patients who were alive after this time, versus 11.7 ± 1.6 g/dL ($P < .001$) in patients who died. Plasma Hb level also correlated with HF-related need for hospital admission, and was 13.1 ± 1.7 g/dL in patients who were not hospitalized, versus 12.2 ± 1.7 g/dL ($P < .001$) in patients with at least one hospital admission. In the multivariate logistic regression analysis plasma Hb level remained statistically associated both with 1-year survival and with the need for HF-related hospital admission. On the basis of a cutoff value for anemia of $Hb < 12$ g/dL, 30% of the patients had anemia. One-year mortality was 17% in patients with anemia and 5% in patients without anemia ($P < .001$). Among patients without anemia, 31% had at least one HF-related hospital admission, whereas only a 15% of the patients without anemia needed to be hospitalized for HF ($P = .001$).

Conclusions. Plasma Hb levels correlated inversely with mortality and with HF-related hospital admissions at 1 year. The prevalence of anemia ($Hb < 12$ g/dL) in the population with HF studied here was high and had independent prognostic value.

Key words: Anemia. Hemoglobin. Heart failure. Survival.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La anemia es frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Su prevalencia oscila entre el 5 y el 55% en función de los criterios utilizados y de la población estudiada¹. El grado de anemia se correla-

ABREVIATURAS

Hb: hemoglobina.

IC: insuficiencia cardíaca.

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

ción con la gravedad de la IC²⁻⁶ y con el pronóstico⁴⁻¹⁰. La anemia en los pacientes con IC es probablemente multifactorial y puede deberse a¹¹⁻¹⁴: la reducción de la absorción intestinal de hierro; el aumento de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, que producen depresión de la médula ósea; la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que causa retención de sodio y agua con anemia dilucional; la disfunción renal, que afecta con frecuencia a los pacientes con IC (en parte por vasoconstricción e isquemia renal), y que conlleva una reducción de la producción de eritropoyetina; la pérdida de eritropoyetina y de transferrina por coexistencia de proteinuria; el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), sobre todo a dosis elevadas, puede alterar la producción de eritropoyetina en el riñón y la respuesta de la médula ósea a ésta; el tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes puede contribuir a la presencia de anemia, produciendo pérdidas hemáticas. Por otra parte, la propia anemia contribuye a la IC, ya que se necesita un gasto cardíaco más elevado para aportar oxígeno a los tejidos, lo que produce estimulación del sistema nervioso simpático con vasoconstricción y taquicardia. La vasoconstricción renal activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con reducción del flujo renal y retención hídrica, produciendo insuficiencia renal secundaria que empeora la anemia y causa, a la larga, hipertrofia y remodelado ventricular que agrava la IC.

Tras apreciar que en la población atendida en nuestra Unidad de IC la prevalencia de anemia era importante¹⁵, hemos creído de gran interés evaluar el significado pronóstico de las cifras plasmáticas de hemoglobina (Hb), tomando en consideración la mortalidad y el número de ingresos por IC durante el primer año de seguimiento de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO

En la unidad multidisciplinaria de IC hemos recogido de forma prospectiva en todos los pacientes, en la primera visita, las cifras de Hb, junto con otros parámetros demográficos, clínicos, bioquímicos y terapéuticos. Esto nos permitió determinar la prevalencia de la anemia, definida *a priori* como una concentración de Hb < 12 g/dl, cifra que se considera el límite inferior de la normalidad en varones adultos y en mujeres pos-

menopáusicas¹⁶ y, en un análisis transversal, evaluar la relación de las cifras de Hb con distintos parámetros¹⁵. Los pacientes habían sido remitidos a nuestra Unidad desde los servicios de cardiología y Medicina Interna de nuestro hospital y, en menor grado, desde el área de Urgencias, otros servicios de nuestro hospital, y por cardiólogos del área de referencia de nuestro centro, con el criterio de admisión de que la IC fuera su problema principal. Tras completar 1 año de seguimiento en 337 pacientes, hemos evaluado la posible relación entre las cifras plasmáticas de Hb y la mortalidad al año, y también entre estas cifras y los ingresos hospitalarios por IC ocurridos durante el primer año de seguimiento. Asimismo, hemos analizado la mortalidad y la necesidad de ingresar por IC en función de si los pacientes tenían o no anemia (Hb < 12 mg/dl).

Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 11.0. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. La asociación entre las cifras de Hb (que tenían distribución normal) y las variables continuas se analizó mediante regresión lineal y su relación con los parámetros dicotómicos mediante la prueba de la *t* de Student. En el análisis univariable de la asociación de las cifras de Hb con distintos parámetros se ha ajustado la significación estadística hallada mediante la corrección de Bonferroni. La posible asociación entre las cifras de Hb y la mortalidad o la necesidad de ingresar por IC se ha analizado de forma univariable mediante la prueba de la *t* de Student. Posteriormente, para ajustar las cifras de Hb por diversos parámetros de relevancia clínica, hemos realizado un análisis multivariable mediante regresión logística en el que se han incluido como variables dependientes la mortalidad a 1 año y la necesidad de ingresar por IC, y como variables independientes las mostradas en la tabla 1. El método utilizado fue el de «por pasos hacia delante». Para el cálculo de la *odds ratio* (OR) de la variable anemia se ha utilizado también el análisis de regresión logística.

El estudio se ha realizado cumpliendo la ley de protección de datos personales y de acuerdo con las recomendaciones internacionales sobre investigación clíni-

TABLA 1. Variables introducidas en los modelos de regresión logística

Edad
Sexo
Diabetes
HTA
Cifras de hemoglobina
Tratamiento con IECA
Tratamiento con bloqueadores beta

HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

ca de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

Entre agosto del 2001 y marzo del 2003 fueron admitidos en la unidad 341 pacientes. Conocemos la situación vital y la incidencia de ingresos debidos a IC al año de seguimiento en 337 pacientes, que son los pacientes analizados en el estudio (72% varones, edad media $65,4 \pm 10$ años). Las características demográficas se resumen en la tabla 2. En la tabla 3 se expone la relación entre la cifra de Hb y diversos parámetros, con la significación estadística inicial y una vez ajustada mediante la corrección de Bonferroni. Según la definición establecida de anemia, el 30% de los pacientes estaba anémico. Cabe destacar que había una clara relación entre la prevalencia de anemia y la clase funcional (fig. 1).

Durante el primer año de seguimiento fallecieron 28 (8%) de los 337 pacientes y hubo 158 ingresos hospitalarios por IC en 66 pacientes (tabla 4). Los valores de Hb se asociaron significativamente con la mortalidad a 1 año (pacientes vivos $13 \pm 1,7$ g/dl, pacientes fallecidos $11,6 \pm 1,7$ g/dl; $p < 0,001$) (fig. 2). También se asociaron significativamente con la necesidad de ingresar por IC (pacientes sin ingresos $13,1 \pm 1,7$ g/dl, pacientes con al menos un ingreso $12,2 \pm 1,7$ g/dl; $p < 0,001$). En el análisis de regresión logística, los valores de Hb permanecieron en el modelo y mantuvieron la significación estadística, tanto en relación con la mortalidad a 1 año (OR = 0,60; intervalo de confianza del 95%, 0,46-0,79; $p < 0,001$), como en relación con la necesidad de ingresar por IC (OR = 0,79; intervalo de confianza del 95%, 0,66-0,95; $p = 0,013$). Definida la anemia como Hb < 12 g/dl, el 30% de los pacientes estaba anémico. La mortalidad al año fue del 17% en los pacientes anémicos y del 5% en aquellos sin anemia ($p < 0,001$) (fig. 3). El riesgo de morir durante el primer año de seguimiento fue más del triple en los pacientes con anemia (OR = 3,5; intervalo de confianza del 95%, 1,62-7,86; $p = 0,002$). En la figura 4 se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para pacientes con y sin anemia. El 31% de los pacientes con anemia tuvo por lo menos 1 ingreso por IC, mientras que sólo el 15% de los pacientes no anémicos precisó ingresar por lo menos 1 vez por IC ($p = 0,001$). El riesgo de ingresar por IC durante el primer año de seguimiento fue más del doble en los pacientes con anemia (OR = 2,3; intervalo de confianza del 95%, 1,37-4,17; $p = 0,002$).

DISCUSIÓN

La anemia está presente en el 5-55% de los pacientes con IC en función de la selección de éstos y de la definición de anemia utilizada¹. En nuestra serie, que

TABLA 2. Características basales

Número de pacientes	337
Varones/mujeres	244/93
Edad, años (media $\pm$ DE)	$65,4 \pm 10$
Etiología	
Cardiopatía isquémica	198 (59%)
Miocardopatía dilatada	38 (11%)
Cardiopatía hipertensiva	27 (8%)
Cardiopatía alcohólica	21 (6%)
Cardiopatía tóxica	4 (1%)
Valvulopatía	22 (7%)
Otras	27 (8%)
Tiempo de evolución, meses (mediana)	26
Clase funcional de la NYHA	
I	17 (5%)
II	154 (46%)
III	150 (44%)
IV	16 (5%)
Procedencia de los enfermos	
Planta de Cardiología	90 (26%)
Planta de Medicina Interna	40 (12%)
CCEE de Cardiología	164 (49%)
CCEE de Medicina Interna	7 (2%)
Otros	36 (11%)
Fracción de eyección (media $\pm$ DE)	$31,6 \pm 12$
Hemoglobina < 12 g/dl	100 (30%)
Insuficiencia renal (creatinina $> 2,5$)	20 (6%)
Diabetes	137 (41%)
HTA	185 (55%)
IAM previo	185 (55%)

CCEE: consultas externas; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; NYHA: New York Heart Association.

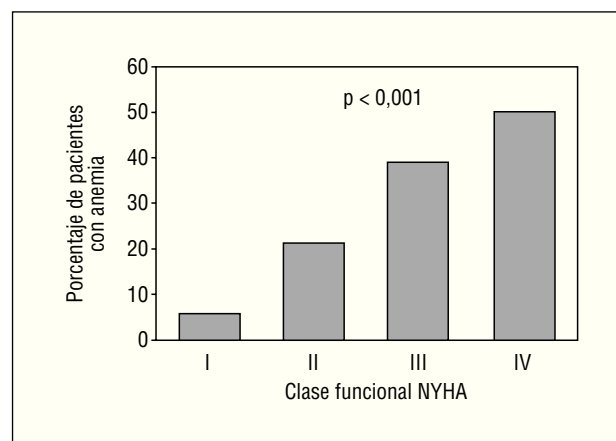


Fig. 1. Distribución porcentual de pacientes con anemia según la clase funcional para insuficiencia cardíaca (NYHA).

corresponde a una población general atendida en una Unidad de IC multidisciplinaria de un hospital terciario sin programa de trasplante, la prevalencia de la anemia (considerada como una Hb < 12 g/dl) se sitúa aproximadamente a mitad de camino de ambas cifras. La anemia en la IC es multifactorial. En una de las series más extensas publicadas (12.065 pacientes), en el

TABLA 3. Relación entre las cifras de hemoglobina y distintos parámetros demográficos, clínicos y terapéuticos

Variables	p original (sin ajustar)	p ajustada mediante la corrección de Bonferroni	Grado de asociación (IC del 95%)
Demográficas			
Edad	< 0,001 ^a	< 0,001 ^a	-0,049 (-0,067 a -0,033)
Sexo ^b	< 0,001	< 0,001	V, 13,28 ± 1,7; M, 12,09 ± 1,5
Tiempo de evolución	NS	NS	
Etiología de la Cardiopatía	0,003	NS	
Diabetes mellitus ^d	< 0,001	< 0,001	D, 12,45 ± 1,7; no D, 13,26 ± 1,7
Hipertensión arterial	NS	NS	
Fracción de eyección	< 0,05	NS	
Clase funcional NYHA	< 0,001 ^a	< 0,001 ^a	-0,76 (-0,90 a -0,49)
N.º ingresos por IC en el año previo	< 0,001 ^a	< 0,001 ^a	-0,13 (-0,23 a -0,031)
Cifras de creatinina	< 0,001 ^a	0,001 ^a	-0,52 (-0,77 a -0,27)
Cifras de urea	< 0,001 ^a	< 0,001 ^a	-0,011 (-0,015 a -0,007)
Cifras de colesterol	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	0,016 (0,012-0,020)
Medicaciones			
IECA	< 0,05 ^c	NS	
ARA-I	NS	NS	
Diuréticos de asa	0,006	NS	
Bloqueadores beta	0,009 ^d	NS	
Digoxina	NS	NS	
Espironolactona	NS	NS	
Nitratos	0,01	NS	
Anticoagulantes	NS	NS	
Antiagregantes	NS	NS	
Estatinas	NS	NS	

ARA-I: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; D: diabéticos; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; M: mujeres; no D: no diabéticos; NS: no significativo; NYHA: New York Heart Association; V: varones.

^aA mayores edad, clase funcional, cifras de creatinina, cifras de urea y número de ingresos en el año precedente, menor cifra de hemoglobina.

^bSexo y diabetes: cifras en g/dl, media ± desviación estándar.

^cCifras mayores de hemoglobina para cifras mayores de colesterol.

^dCifras mayores de hemoglobina en aquellos que toman el fármaco.

TABLA 4. Situación vital a 1 año y número de ingresos por insuficiencia cardíaca (IC) en el primer año de seguimiento

Pacientes	n (%)
Vivos	309 (92)
Fallecidos	28 (8)
Sin ingreso por IC	271 (80)
Con ingreso por IC	66 (20)
1 ingreso	37 (11)
2 ingresos	13 (4)
3 ingresos	7 (2)
> 3 ingresos	9 (3)

58% de los casos la anemia era «de tipo crónico»⁴. En una reducida serie (37 pacientes) en los que se pudo estudiar la presencia de hemodilución, ésta demostró ser la causa de la anemia en el 46% de los pacientes⁶. En nuestra serie no disponemos de datos al respecto. Un aspecto muy significativo de nuestra población es la clara relación entre la presencia de anemia y la clase funcional, hecho descrito ya previamente^{2,5,6}; sin embargo, en alguna serie³ las cifras de Hb fueron simila-

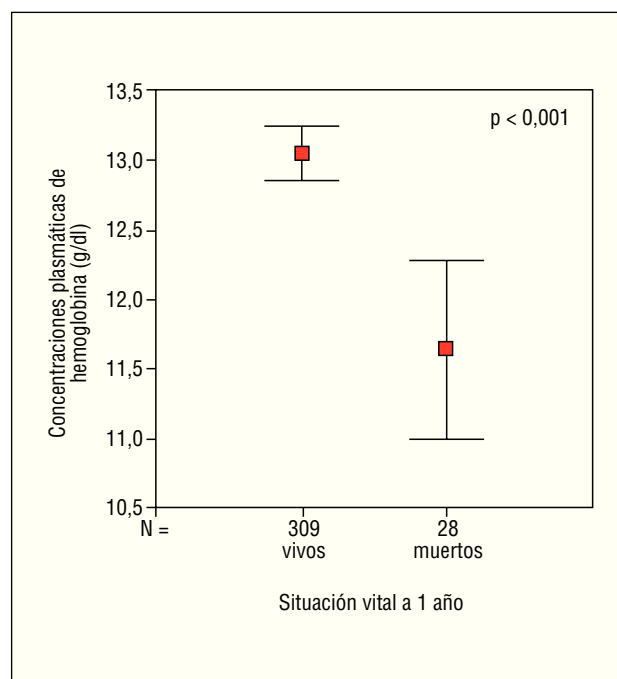


Fig. 2. Representación gráfica de las medias y desviación estándar de las cifras de hemoglobina para los pacientes vivos y fallecidos al año de seguimiento.

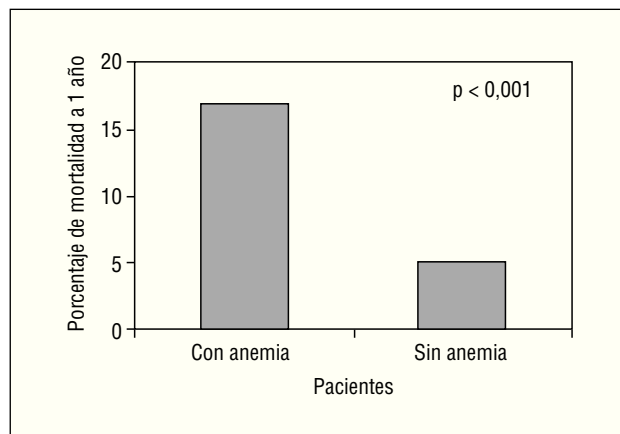


Fig. 3. Mortalidad al año en pacientes con y sin anemia en la visita inicial.

res para las distintas clases funcionales de la New York Heart Association y sólo al comparar las clases I y II frente a las clases III y IV se obtuvieron diferencias significativas. También es muy significativa la relación de las cifras de Hb con el número de ingresos por IC en el año precedente, fenómeno también observado por Felker et al⁹. Otro hallazgo significativo es la relación hallada en nuestra población entre cifras menores de Hb y la coexistencia de diabetes, fenómeno observado por algún autor⁹, aunque no por otros^{3,5}. En la serie de Ezekowitz et al⁴, en la que se incluyó a 12.065 pacientes, se apreció una relación entre diabetes y anemia «crónica», pero no entre diabetes y anemia de cualquier tipo. De todas formas, en el análisis multivariable de nuestra serie, la relación de la diabetes con las cifras de Hb perdía la significación estadística. También nos ha llamado la atención la relación que hemos hallado entre las cifras plasmáticas de Hb y las de colesterol (cuanto mayores eran las cifras de colesterol mayores eran también las de Hb). Horwich et al⁵ también obtuvieron datos similares. Es posible que la desnutrición que acompaña a las situaciones avanzadas de IC ejerza un papel en esa relación, pero no disponemos de datos suficientes que apoyen este hecho. En el trabajo de Horwich et al⁵, aunque se comenta la posible relación entre la anemia y la desnutrición, se hace sobre la base de la relación observada con las cifras de albúmina y el índice de masa corporal, sin ninguna referencia al colesterol¹⁵.

Cada vez es mayor la atención que se presta a la anemia en los pacientes con IC debido a la relación que guarda con su pronóstico, el cual, a pesar de todos los tratamientos que se han ido añadiendo a la farmacopea utilizada en la IC, continúa siendo malo¹⁷. Los datos obtenidos confirman, en nuestro medio, que la anemia guarda una clara relación con el mal pronóstico de la IC. Esta relación había sido observada previamente por otros autores^{4,9}, tanto en lo que hace referencia a la mortalidad como a la necesidad de nuevos

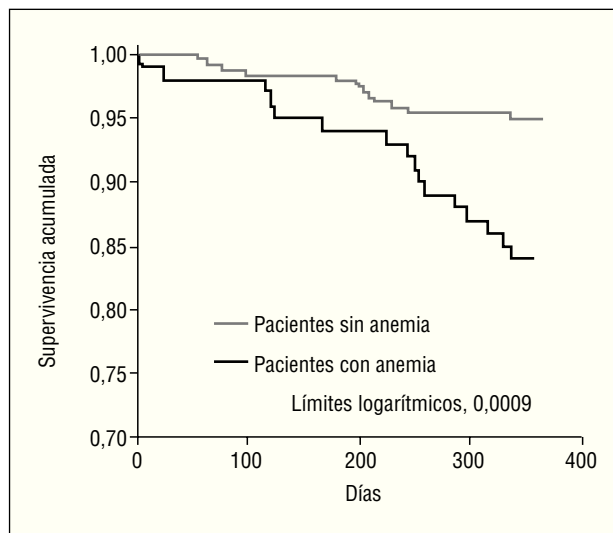


Fig. 4. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes con y sin anemia.

ingresos por IC. Además, esta asociación ha sido observada en pacientes hospitalizados^{4,7,9} y ambulatorios^{5,8}. Cabe destacar que, en nuestra serie, las cifras plasmáticas de Hb mantuvieron la significación estadística en el análisis multivariable, tanto en lo referente a mortalidad como a la necesidad de ingresar por IC. De hecho, la anemia se había mostrado ya como un factor pronóstico independiente en pacientes con IC en series más amplias^{5,7-9}. Así, Mozaffarian et al⁸ observaron que cada 1% de descenso en el hematocrito se asociaba con un 3% de incremento en el riesgo de muerte, en una serie de 1.130 pacientes con un seguimiento medio de 15 meses. En otro estudio, Felker et al⁹ apreciaron un 12% de incremento en el riesgo de sufrir un evento por cada descenso de 1 g/dl de Hb plasmática, considerando el objetivo final combinado de muerte más hospitalización a los 60 días en una serie de 949 pacientes⁹. Kosiborod et al⁷ también observaron un aumento del 2% en la mortalidad a 1 año por cada descenso del 1% en el hematocrito y, a su vez, un incremento del 2% en el riesgo de reingreso a 1 año por cada descenso del 1% en el hematocrito. En nuestra serie, por cada aumento de 1 g/dl de Hb apreciamos un descenso del riesgo de muerte a 1 año del 40% y una disminución del riesgo de ingresar por IC al año de seguimiento del 21%. Este fenómeno justifica que la corrección de la anemia pueda ser un objetivo más dentro del tratamiento de la IC, pues se ha observado que el uso de eritropoyetina y hierro puede ser beneficioso en estos pacientes^{2,18,19}. Por otra parte, en una serie reducida, Androne et al⁶ observaron que, en pacientes con IC, la anemia por hemodilución tenía peor pronóstico que la anemia «verdadera», probablemente por la presencia de una mayor sobrecarga de volumen y por la mayor presión capilar pulmonar que genera la hipervolemia.

Aún no se sabe con certeza si la asociación entre anemia y peor pronóstico en pacientes con IC es causal o si la anemia es simplemente un marcador de riesgo. Los resultados iniciales favorables de los mencionados estudios con eritropoyetina más hierro, junto con los efectos hemodinámicos perjudiciales y la posibilidad de que la anemia favorezca la isquemia miocárdica, apoyarían la posible relación causa-efecto. El tratamiento de la anemia en pacientes con IC ha mostrado, sobre todo, mejorar el pronóstico en relación con los ingresos hospitalarios^{2,18,19} y también la mejora significativa de la capacidad funcional de los pacientes²⁰.

Limitaciones del estudio

A pesar que la muestra del estudio está constituida por una población general con IC atendida en una unidad específica y multidisciplinaria de IC de un hospital terciario, no deja de incluir a pacientes seleccionados de entre el total de enfermos con IC: provienen en su mayoría del servicio de Cardiología, son predominantemente varones, de etiología isquémica y bastante jóvenes. Por tanto, los resultados obtenidos no son necesariamente extrapolables a la población global con IC. Los valores de Hb utilizados para este análisis fueron obtenidos en un punto concreto en el tiempo (en la primera visita a la unidad) y no hemos analizado los cambios ocurridos en relación con la evolución de la enfermedad y la situación clínica de los pacientes. No disponemos en nuestra serie de datos sobre las causas de la anemia ni los tratamientos realizados para ésta, por lo que estos aspectos no han sido valorados en el presente análisis.

CONCLUSIONES

Las cifras de Hb tienen un valor pronóstico importante e independiente en pacientes con IC, tanto en lo que afecta a la mortalidad como a los ingresos por IC. La prevalencia de anemia ha sido importante en una población general atendida en una unidad de IC multidisciplinaria. Las cifras de Hb han guardado relación con diversos parámetros demográficos, clínicos, bioquímicos y terapéuticos, entre los que destacan la edad, el sexo, la clase funcional, y las cifras plasmáticas de urea y colesterol.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. J. López-Ayerbe por su colaboración y ayuda en la construcción de la base de datos de la Unidad y el análisis de los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail.* 2004;10:S1-4.

2. 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;35:1737-44.
3. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiffner D, Hess OM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002;86:115-21.
4. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107:223-5.
5. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borstein 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;39:1780-6.
6. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107:226-9.
7. Kosiborod M, Smith G, Radford M, Foody J, Krumholz H. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 2003;114:112-9.
8. Mozaffarian D, Nye R, Levy C. Anemia predicts mortality in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:133-9.
9. Felker GM, Gattis W, Leimberguer J, Adams K, Cuffe M, Gheorghide M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92:625-8.
10. McMurray JJV. What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Card Fail.* 2004;10:S10-2.
11. Parsi A, Kleber FX. Anaemia in heart failure: its diagnosis and management. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:3-4.
12. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacs P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:393-8.
13. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anaemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:681-6.
14. Okonko D, Ander S. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail.* 2004;10:S5-9.
15. Urrutia A, Lupón J, González B, Parajón T, Altimit S, Coll R, et al. Anemia y parámetros relacionados en pacientes de una unidad de insuficiencia cardíaca multidisciplinaria. *Med Clin (Barc).* 2004;122:121-5.
16. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:S193-240.
17. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-402.
18. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anaemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomised controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1775-80.
19. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchekiner JZ, Sheps D, Keren G, et al. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:141-6.
20. Mancini D, Katz S, Lang C, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294-9.