

Prevalencia de Anemia e Insuficiencia Renal en Portadores de Insuficiencia Cardiaca No Hospitalizados

Francisco José Farias Borges dos Reis, André Maurício Souza Fernandes, Almir Galvão Vieira Bitencourt, Flávia Branco Cerqueira Serra Neves, André Yoichi Kuwano, Victor Hugo Pinheiro França, Cristiano Ricardo Bastos de Macedo, Cristiano Gonçalves da Cruz, Viviane Sahade y Roque Aras Júnior

Hospital Universitário Professor Edgar Santos - UFBA, Salvador, BA - Brasil

Resumen

Fundamento: La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad común con alta tasa de mortalidad. La anemia y la insuficiencia renal (IR), encontradas frecuentemente en portadores de IC, son asociadas a mayor severidad de la enfermedad cardiaca y peor pronóstico.

Objetivo: Evaluar la prevalencia de anemia e insuficiencia renal, así como la asociación entre esos dos cuadros, en portadores de IC no hospitalizados.

Métodos: Se observaron a pacientes seguidos en la clínica de IC de un hospital universitario de julio de 2003 a noviembre de 2006. Se definió la anemia como niveles de hemoglobina abajo de 13 mg/dl para varones y de 12 mg/dl para mujeres. La función renal se evaluó por medio de la tasa de filtración glomerular (TFG), calculada por la fórmula simplificada del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Resultados: Teniendo en cuenta los trescientos y cuarenta y cinco pacientes incluidos en este estudio, el 26,4% (n = 91) tenía anemia y el 29,6% presentaba insuficiencia renal de moderada a severa (TFG < 60 ml/min). La asociación entre anemia y mayor prevalencia de insuficiencia renal fue estadísticamente significativa (el 41,8% vs el 25,2%; $p = 0,005$). Los pacientes en clase funcional III e IV presentaron mayor incidencia de anemia (el 39,0% vs el 19,4%; $p < 0,001$) e insuficiencia renal (el 38,2% vs el 24,8%; $p = 0,007$). No se observó asociación entre anemia o insuficiencia renal e historia de hipertensión, diabetes, función sistólica o etiología de insuficiencia cardiaca.

Conclusión: La prevalencia de anemia e insuficiencia renal se elevó en esa población y se asoció con la severidad de la insuficiencia cardiaca (clases funcionales III e IV). (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 262-268)

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca, anemia, insuficiencia renal.

Introducción

La Insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad común que conlleva el alto coste, la incapacidad y la tasa de mortalidad elevada¹. La anemia y la insuficiencia renal (IR), comorbilidades que se encuentran frecuentemente en portadores de insuficiencia cardiaca, están asociadas con mayor severidad de la enfermedad cardiaca y un peor pronóstico^{2,3}. Aproximadamente el 40% de los pacientes hospitalizados con IC tiene anemia, y hasta el 50% tiene IR de moderada a severa⁴. Hay una interrelación fisiopatológica entre esas enfermedades, que componen el síndrome cardiorrenal (SCR), en el que sus tres componentes (anemia, IR e IC) conforman un círculo vicioso en que cada uno es capaz de ocasionar o superestimular el otro⁴⁻⁶.

El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia de anemia e insuficiencia renal, así como evaluar la asociación de esos dos cuadros, en portadores de insuficiencia cardiaca seguidos en un ambulatorio de referencia de Salvador, Bahia.

Metodología

Este fue un estudio con delineamiento transversal realizado con pacientes seguidos en una clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital Universitario Profesor Edgar Santos (HUPES) de la Universidad Federal de Bahia (UFBA). Se trata de un centro de referencia para portadores de insuficiencia cardiaca en el estado de Bahia, una zona endémica de enfermedad de Chagas (DC). Se incluyeron en el estudio a los pacientes internados en la clínica entre julio del 2003 y noviembre del 2006. El criterio de inclusión fue el diagnóstico clínico y ecocardiográfico de IC. Los exámenes laboratoriales incluían concentración sérica de creatinina y hemoglobina (Hb). Se excluyeron del estudio a pacientes con falla renal que ya habían sido sometidos a tratamiento dialítico y a pacientes

Correspondencia: André Maurício Souza Fernandes •
Rua das Acácias, 67 - Pituba - 41850-010 - Salvador, BA - Brasil
E-mail: andremsf@hotmail.com, andremsf@cardiol.br
Artículo recibido el 06/10/07; revisado recibido el 29/02/08; aceptado el 28/03/08.

cuyo diagnóstico de insuficiencia cardiaca fue descartado en evaluaciones subsiguientes. La investigación se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, y todos los pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado para la participación en el estudio. El Consejo de Ética en Investigaciones con seres humanos del HUPES aprobó el protocolo del estudio y no hubo conflictos de intereses.

Las siguientes características clínicas y demográficas se analizaron: sexo, edad, raza, historia previa de hipertensión, diabetes melito (DM) e insuficiencia renal, medicamentos utilizados, tiempo de instalación de la enfermedad en meses, principal etiología de la cardiomiopatía y clase funcional (CF) según los criterios de la *New York Heart Association* (NYHA). El médico responsable del paciente estableció el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, utilizando los datos clínicos y resultados de los exámenes complementarios presentados en la primera consulta. La atribución de la principal etiología de la cardiomiopatía se llevó a cabo con base en la historia clínica, en el examen físico y en los exámenes complementarios del paciente. Para el diagnóstico de cardiomiopatía chagásica eran necesarias dos pruebas serológicas positivas como mínimo; para cardiomiopatía isquémica eran necesarios historia de angina, infarto agudo de miocardio, angioplastia coronaria transluminal percutánea, alteraciones electrocardiográficas típicas, lesión obstructiva demostrada por angiografía coronaria o alteraciones isquémicas en los exámenes complementarios; y para cardiomiopatía hipertensiva eran necesarias historia previa de hipertensión arterial no controlada, terapia con diversos antihipertensivos o presencia de lesión de órgano blanco, como hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma o ecocardiograma, oftalmoscopia alterada o insuficiencia renal crónica. En caso de asociación entre etiología isquémica e hipertensiva, la primera se consideraba como la principal. Otras etiologías (cardiomiopatía valvular, hipertrófica, restrictiva, alcohólica, periparto o viral y endomiocardiofibrosis) se atribuyeron según los datos individuales de cada paciente. El diagnóstico de cardiomiopatía idiopática se establecía cuando todas las otras etiologías habían sido descartadas.

Pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) igual o superior al 45% al ecocardiograma (método de Teichholz) se consideraron portadores de IC con función sistólica normal (IC diastólica), de acuerdo con los criterios de la *European Society of Cardiology*. El ecocardiograma se debía obtener en un plazo máximo de seis meses tras el ingreso. La presencia de anemia se diagnosticaba cuando los niveles séricos de hemoglobina eran inferiores a 13 mg/dl en los varones y a 12 mg/dl en las mujeres en cualquier consulta realizada en la clínica. Exámenes de sangre se podrían requerir en cualquier época desde el ingreso hasta las consultas subsiguientes en la clínica de insuficiencia cardiaca. La función renal se evaluó mediante la tasa de filtración glomerular (TFG), calculada por la fórmula simplificada del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) [TFG (ml/min/1,73m²) = 186 x (creatinina sérica)^{-1,154} x edad^{0,203} x (0,742 para mujeres) x (1,210 para negros)], según sugerido por la *National Kidney Foundation*. La función renal se dividió en cinco etapas: normal (TFG ≥ 90ml/min);

IR leve (TFG ≥ 60ml/min y < 90ml/min); IR moderada (TFG ≥ 30ml/min a < 60ml/min); IR severa (TFG ≥ 15ml/min a < 30ml/min); y falla renal (TFG < 15ml/min)⁷.

Los análisis estadísticos se analizaron con el auxilio del programa SPSS (*Statistical Package for Social Science*), versión 9.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Los datos categóricos se presentaron como porcentajes. Las variables continuas se expresaron con promedio y desviación estándar cuando presentaban distribución normal y como mediana y percentil 25 y 75 cuando presentaban distribución anormal. Se emplearon las pruebas que siguen a continuación para la comparación de las variables: prueba de chi-cuadrado, cuando las dos variables eran categóricas; prueba *t* de Student y de Mann-Whitney cuando una de las variables era continua, con y sin distribución normal, respectivamente. El valor de *P* usado fue 0,05.

Resultados

Teniendo en cuenta los 725 pacientes seguidos en la clínica de insuficiencia cardiaca entre julio del 2003 y el noviembre de 2006, se incluyeron a 345 de ellos en este estudio. Las características clínicas y demográficas de esa población están detalladas en la Tabla 1.

El total de 102 pacientes (29,6%) tenían insuficiencia renal de moderada a severa (TFG ≤ 60ml/min), y 91 (26,4%) tenían anemia. El gráfico 1 presenta las etapas de IR de acuerdo a la TFG, y el gráfico 2 muestra a la frecuencia de anemia en los grupos con etapas distintas de IR.

La prevalencia de IR de moderada a severa y la clase funcional III ó IV fueron mayores entre los pacientes que tenían anemia que entre los que no tenían anemia (Tabla 2). Cuando los pacientes con IR de moderada a severa se compararon con los que tenían TFG ≥ 60mg/dl, se constató que los primeros eran mayores, eran predominantemente del sexo femenino y presentaban mayor prevalencia de anemia, clase funcional III e IV y etiología hipertensiva (Tabla 3). Raza negra y etiología idiopática también se hallaron más bajas en el primer grupo de pacientes (Tabla 3). Los gráficos 3 y 4 muestran, respectivamente, la prevalencia de anemia e IR de moderada a severa en pacientes con diferentes clases funcionales (NYHA).

Discusión

La prevalencia de anemia en este estudio se asemejó a la encontrada en la literatura entre pacientes no hospitalizados (26,4%), sendo más elevada en pacientes con IC más avanzada (clase funcional III ó IV de la NYHA) y en pacientes con IR de moderada a severa. En estudios anteriores, la prevalencia de anemia varió de un 4% a un 69,7%, dependiendo de los criterios diagnósticos y de la población estudiada^{8,9}. Las características de la población estudiada son un factor importante, ya que muchos estudios revelan, por ejemplo, mayor prevalencia de anemia en pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada^{2,8}. Silverberg et al¹⁰ constataron que la incidencia de anemia era mayor entre los pacientes con clase funcional IV que entre los pacientes con clase funcional I (el 79,1% vs el

Tabla 1 - Características clínicas y demográficas de los pacientes estudiados (n = 345)

Características	Valor
Sexo masculino - % (N)	56,2 (194)
Raza negra - % (N)	42,6 (147)
Edad en años: Promedio (desviación estándar)	54,4 (13,3)
Tiempo de instalación de la cardiopatía: mediana (P25-P75)	41 (20-93)
Hipertensión - % (N)	54,2 (156)
Diabetes melito - % (N)	9,3 (32)
Medicamentos usados - % (N)	
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)	74,3 (254)
Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA)	11,4 (39)
Espironolactona	46,4 (159)
Diuréticos de asa	66,7 (228)
Diuréticos tiazídicos	24,6 (84)
Ácido acetilsalicílico	16,7 (57)
FEVI en %: mediana (P25-P75)	36,0 (28,0-45,8)
Función sistólica preservada (FEVI ≥ 45%) - %	28,7 (99)
Clase funcional (CF) de la NYHA - % (N)	
CF I	21,2 (73)
CF II	43,2 (149)
CF III	27,0 (93)
CF IV	8,7 (30)
Etiología de la insuficiencia cardíaca - % (N)	
Chagásica	43,9 (151)
Hipertensiva	21,2 (73)
Idiopática	11,6 (40)
Isquémica	9,9 (34)
Otras	13,4 (46)

FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo / NYHA - New York Heart Association.

9.1%, respectivamente). En pacientes no hospitalizados, esa incidencia varía de un 4% a un 23% y suele estar asociada a la enfermedad renal crónica, edad avanzada y síntomas más severos^{9,11}.

Muchos estudios asociaron la anemia a eventos clínicos adversos en portadores de insuficiencia cardíaca^{2,8,12,13}. Sales et al² relataron una tasa de mortalidad de 16,8% en pacientes anémicos contra el 8% en pacientes no anémicos. Anand et al¹² encontraron una tasa de mortalidad del 28% y el 16%, respectivamente, en pacientes anémicos y no anémicos, con tasas de internación del 56% y el 33% tras un seguimiento promedio de 12 meses. Esos autores observaron que cada 1 g/dl de aumento en los niveles séricos de hemoglobina está asociado a una reducción del 15,8% y el 14,2% en el riesgo de muerte y de internación, respectivamente. Esa influencia

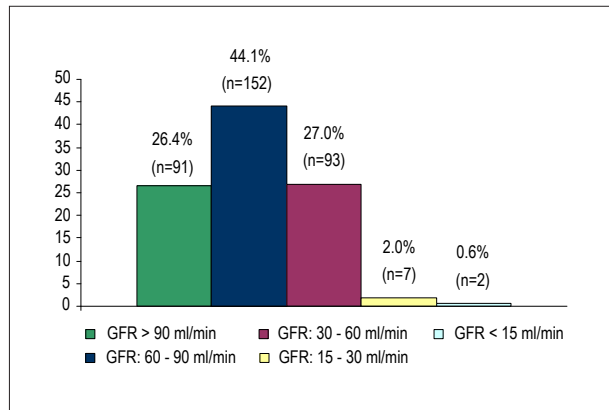


Gráfico 1 - Clasificación de la función renal de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (TFG) calculada por la ecuación simplificada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (n = 345).

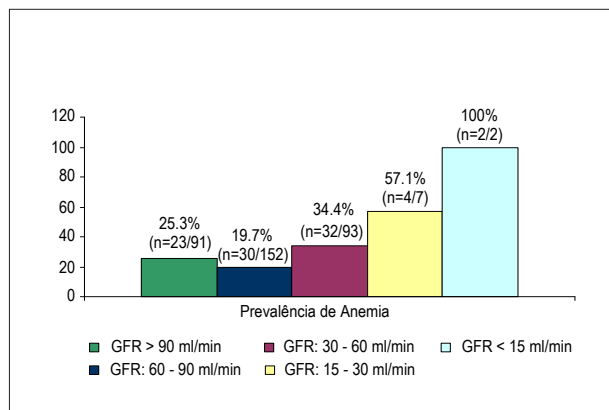


Gráfico 2 - Prevalencia de anemia en pacientes agrupados de acuerdo con la tasa de filtración glomerular (TFG) calculada por la ecuación simplificada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (n = 345).

no depende del tipo de IC de acuerdo con la función sistólica (preservada vs deteriorada)^{13,14}. Sin embargo, la relación entre anemia, IC y eventos adversos no está clara, ya que la anemia puede ser solamente un marcador de mayor severidad de la IC o solamente más una comorbilidad, confiriendo a los pacientes un peor pronóstico¹⁵.

Sólo el 26% de los pacientes evaluados presentaban función renal normal, la mayoría (44%) tenía IR leve, con TFG entre 60 y 90 ml/min, y alrededor de un 30% tenía IR de moderada a severa. La enfermedad renal crónica es una comorbilidad común en pacientes con insuficiencia cardíaca que está asociada a la severidad de la enfermedad, al peor pronóstico y a la mayor prevalencia de anemia. Casi el 40% de los pacientes con IC tienen IR, y más del 64% de los que consultan un nefrologista con falla renal tienen IC, la mayoría con cuadro de anemia^{10,16}. La cardiopatía es un problema importante en portadores de insuficiencia renal crónica, es la causa de la muerte del 43,6% de esos pacientes¹⁷. Para O'Meara et al¹³, más del 50% de los pacientes con IC y anemia tienen TFG abajo de 60 ml/min, contra solamente el 30% de los pacientes que no tiene anemia. Los investigadores señalan

Tabla 2 - Características clínicas de los pacientes con y sin anemia

Características	Sin anemia N = 254	Sin anemia N = 91	P
Sexo femenino - %	41,3	50,5	0,140
Edad en años: Promedio (desviación estándar)	56,7 (13,5)	53,6 (13,1)	0,060
Raza negra - %	41,7	45,1	0,622
Tiempo de instalación de la cardiopatía: mediana (P25-P75)	36 (21-84)	48 (15-96)	0,980
Hipertensión - % (N)	54,8	52,7	0,243
Diabetes melito - % (N)	9,4	8,8	0,853
FEVI en %: mediana (P25-P75)	36,2 (27,5-45,0)	36,0 (28,5-47,0)	0,841
Función sistólica preservada (FEVI \geq 45%) - %	28,3	29,7	0,893
Clase funcional (CF) III o IV de la NYHA - %	29,5	52,7	0,000
Insuficiencia renal de moderada a severa (tasa de filtración glomerular < 60 ml/min) - %	25,2	41,8	0,005
Etiología de la insuficiencia cardiaca - % (N)			
Chagásica	44,1	42,9	0,902
Hipertensiva	22,0	18,7	0,552
Idiopática	12,2	9,9	0,703
Isquémica	9,8	9,9	1,000

FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo / NYHA - New York Heart Association.

Tabla 3 - Características clínicas de los pacientes con y sin insuficiencia renal de moderada a severa (tasa de filtración glomerular < 60 ml/min)

Características	TFG \geq 60 ml/min N = 243	TFG \geq 60 ml/min N = 102	P
Sexo femenino - %	37,4	58,8	0,000
Edad en años: Promedio (desviación estándar)	51,3 (12,5)	62,0 (12,1)	0,000
Raza negra - %	49,8	25,5	0,000
Tiempo de instalación de la cardiopatía: mediana (P25-P75)	36 (18-84)	48 (24-96)	0,190
Hipertensión - % (N)	53,3	56,4	0,248
Diabetes melito - % (N)	9,1	9,8	0,840
FEVI en %: mediana (P25-P75)	36,0 (28,0-45,0)	36,1 (27,5-45,9)	0,944
Función sistólica preservada (FEVI \geq 45%) - %	28,0	30,4	0,696
Clase funcional (CF) III ó IV de la NYHA - %	31,3	46,1	0,010
Anemia - %	21,8	37,3	0,005
Etiología de la insuficiencia cardiaca - % (N)			
Chagásica	42,0	48,0	0,342
Hipertensiva	18,1	28,4	0,043
Idiopática	14,0	5,9	0,041
Isquémica	10,7	7,8	0,553

FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo / NYHA - New York Heart Association.

que la IR es un factor de riesgo independiente de mortalidad e internación hospitalaria en portadores de IC³.

Es necesario evaluar correctamente la función renal del paciente mediante ecuaciones que calculan la TFG a partir de

la creatinina sérica. Las directrices internacionales recomiendan el uso de dos fórmulas: la ecuación de Cockcroft-Gault y la ecuación simplificada del MDRD⁷. No se recomienda el uso de la creatinina sérica como único parámetro para evaluarse la

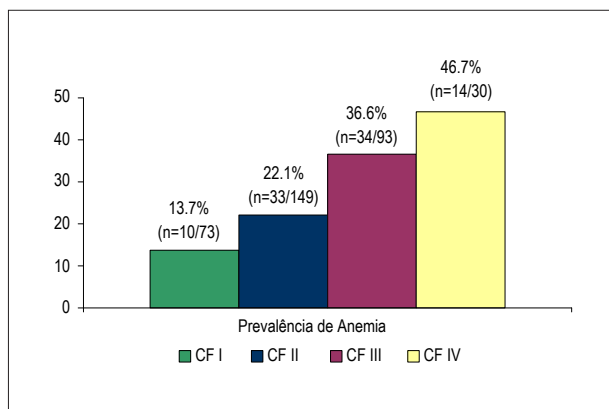


Gráfico 3 - Prevalencia de anemia en pacientes agrupados según la clase funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA).

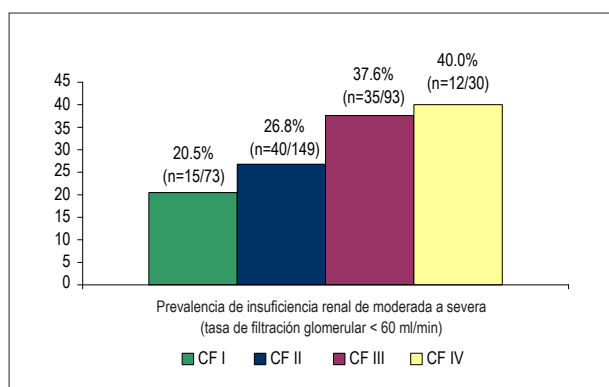


Gráfico 4 - Prevalencia de insuficiencia renal de moderada a severa (tasa de filtración glomerular < 60 ml/min) en pacientes agrupados según la clase funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA).

función renal, a causa de su baja sensibilidad en las primeras etapas de la insuficiencia renal. En este estudio, se utilizaron solamente los valores de la creatinina sérica, con un punto de corte de 1,3 mg/dl, y sólo el 18,3% de la muestra tendría IR. El método ideal sería la dosificación directa de la TFG por medio de la depuración plasmática de creatinina. Sin embargo, no es más eficaz que la TFG estimada, en virtud de los errores frecuentes en la recolección de orina de 24 horas y de las variaciones diarias en la secreción de creatinina, lo que hace que ese método no sea usado rutinariamente.

La asociación entre insuficiencia cardíaca, anemia y síndrome cardiorenal (SCR) es responsable de la progresión más rápida de las enfermedades cardíaca y renal. Los mecanismos que llevan a los portadores de IC a tener anemia están siendo estudiados, para posibilitar el desarrollo de tratamientos capaces de corregir esa complicación y mejorar el pronóstico de esos pacientes. Desnutrición, deficiencia en la absorción de nutrientes y sangrado gastrointestinal crónico son causas comunes de anemia en portadores de IC, y son responsables de cerca de 1/3 de los casos¹⁸. Además de esos cuadros, el mecanismo implicado en el desarrollo de anemia generalmente está relacionado con producción deficiente de eritropoetina¹⁹. La concentración más baja

de hemoglobina en esos casos también se puede ocasionar por hemodilución, resultante de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que está asociada al peor pronóstico^{20,21}.

La eritropoetina producida por las células renales es el principal regulador de la formación de las hemáties, y una deficiencia en su producción es la principal causa de anemia asociada a IR aislada o en pacientes con IC e IR¹⁸. Entre las causas de ese disturbio están las citocinas inflamatorias, que pueden alterar la expresión del gene de la eritropoetina. Además de interferir en la producción de eritropoetina, las citocinas ejercen un importante impacto sobre el metabolismo del hierro, reduciendo la disponibilidad de ese ión para la eritropoesis. Por lo tanto, la anemia en portadores de síndrome cardiorenal se puede explicar principalmente por hipervolemia y hemodilución, así como por alteraciones en las vías de la eritropoesis, en la producción o en el efecto de la eritropoetina, o alteraciones en el metabolismo del hierro, todas provocadas por la presencia de citocinas pro inflamatorias.

Los investigadores evaluaron el impacto de la corrección de la anemia en el pronóstico de portadores de insuficiencia cardíaca. Algunos autores creen que un tratamiento con análogos de eritropoetina y hierro intravenoso puede mejorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la frecuencia cardíaca y la insuficiencia renal en portadores de IC y anemia, así como reducir las tasas de hospitalización y mejorar la calidad de vida de los pacientes^{10,22-25}. Sin embargo, los estudios publicados son limitados por el tamaño de las muestras, y no existe consenso sobre la necesidad de tratamiento agresivo de la anemia en portadores de IC, sobre todo en pacientes con anemia leve y que no tienen insuficiencia renal¹⁵. En pacientes con anemia de moderada a severa e insuficiencia renal, se recomienda tratamiento con suplementación de eritropoetina y hierro para que la concentración de hemoglobina se mantenga superior a 12,0 g/dl⁹. Es importante que se evalúen a todos los pacientes en cuanto a las causas posiblemente reversibles de anemia, como deficiencia de hierro y hemorragia oculta, y que todos ellos reciban el tratamiento adecuado. Silverberg et al revelaron que la anemia es todavía mal investigada, poco reconocida y asimismo poco tratada por cardiólogos en el seguimiento de pacientes con IC no hospitalizados. Esos autores defienden el trabajo conjunto de cardiólogos y nefrólogos para mejorar esos datos²⁶.

Este estudio tiene algunas limitaciones. A la época de la recolección de datos, durante la atención de los pacientes, no se tuvieron en cuenta otros cuadros clínicos asociados que podrían alterar los niveles de hemoglobina y creatinina, como anemia falciforme, desnutrición, infecciones parasitarias intestinales o uropatía obstructiva. No obstante, la frecuencia de anemia e insuficiencia renal fue semejante a la encontrada en otras poblaciones de pacientes. La población de nuestro estudio difiere de la de estudios anteriores, debido a la alta prevalencia de enfermedad de Chagas como la principal etiología de insuficiencia cardíaca. Hipertensión y enfermedad isquémica, que se citan generalmente en la literatura como las principales etiologías de IC en otras poblaciones, están asociadas con mayor riesgo de desarrollo de IR,

independientemente de la presencia de IC, lo que no se observa en la enfermedad de Chagas. Por lo tanto, podríamos esperar una frecuencia más baja de esas complicaciones en pacientes chagásicos, pero eso no ocurrió en el presente estudio. No encontramos diferencia en la prevalencia de anemia e insuficiencia renal en pacientes con IC causada por enfermedad de Chagas, comparado con otras etiologías. Es importantísimo que se investigue la presencia de esos cuadros en portadores de IC no hospitalizados, ya que la mayoría de los estudios publicados se realizó en pacientes hospitalizados.

Conclusión

En este estudio, hubo una prevalencia elevada de anemia e insuficiencia renal, semejante a la encontrada en la literatura médica internacional. Esos pacientes estaban más descompensados (clases funcionales III e IV de la NYHA). Es preciso que sean realizados estudios prospectivos

específicamente volcados hacia la evaluación de la anemia y de la función renal en portadores de IC, aumentando así el nuestro conocimiento sobre esos factores y determinando su importancia en la severidad y en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1115-40.
2. Sales ALF, 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: 237-40.
3. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006; 113: 671-8.
4. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (Suppl.8): viii7-viii12.
5. Gil P, Justo S, Caramelo C. Cardio-renal failure: an emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1780-3.
6. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (Suppl 2): ii7-ii12.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
8. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2005; 149: 391-401.
9. Tang Y, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006; 113: 2454-61.
10. 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.
11. 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.
12. Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004; 110: 149-54.
13. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, 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: 986-94.
14. Latado AL, Passos LC, Darze ES, Lopes AA. Comparison of the effect of anemia on in-hospital mortality in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1631-4.
15. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 959-66.
16. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Wollman Y, Iaina A. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int*. 2003; 87 (Suppl): S40-7.
17. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J*. 2005; 26: 11-7.
18. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, 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: 391-8.
19. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2232-7.
20. 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.
21. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007; 28: 166-71.
22. 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: 1775-80.
23. Mancini DM, Katz SD, 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.
24. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian 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.

Artículo Original

-
25. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G, et al. The effect of correction of anaemia 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 (1): 141-6.
26. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol*. 2006; 38: 295-310.