

**USO DE HIERRO ENDOVENOSO Y ERITROPOYETINA SUBCUTANEA PARA EL  
MANEJO DE ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.**

*Pía Lissette Mackliff Freire.<sup>a</sup>*

*María Fernanda Rabascall Cobos.<sup>a</sup>*

*Dr. Daniel Tettamanti Miranda.<sup>b</sup>*

*a. Estudiante Investigador de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad  
Católica Santiago de Guayaquil*

*b. Tutor de Tesis. Servicio de Medicina Interna del Hospital Luis Vernaza.*

## RESUMEN

Introducción: La anemia en la actualidad es reconocida como un hallazgo común en la insuficiencia cardiaca congestiva, sin embargo existe poca información sobre el efecto de su corrección con Eritropoyetina y hierro endovenoso. El presente estudio evalúa el efecto de la eritropoyetina y hierro endovenoso sobre: 1) los niveles de hemoglobina; 2) la fracción de eyección ventricular izquierda; 3) la clase funcional según NYHA; 4) la tasa de re-hospitalización y mortalidad a corto plazo.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, de intervención, controlado y abierto en 15 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, anemia (Hb. <12g/dl) y clase funcional II–III según NYHA. Fueron tratados con hierro endovenoso durante 5 semanas y posterior con eritropoyetina subcutánea por 6 semanas dependiendo de los controles hematológicos.

Resultados: 13 pacientes completaron el estudio, en los que la Hb. aumentó de  $10.43 \pm 1.68$  a  $13.42 \pm 1.38$  g/dl ( $p < 0.0001$ ); hubo una mejoría en la clase funcional  $2.46 \pm 0.52$  a  $1.23 \pm 0.60$  y en la FEVI con  $45.54 \pm 12.16$  a  $50.69 \pm 12.46$ . La tasa de hospitalización/ paciente se redujo de  $2.46 \pm 0.52$  a  $0.15 \pm 0.38$ . La tasa de mortalidad fue de 14%.

Conclusión: La corrección de la anemia en pacientes con ICC con eritropoyetina y hierro endovenoso produce una marcada mejoría en la función cardiaca, clase funcional, en la calidad de vida y reduce la necesidad de hospitalización.

Palabras Clave: Anemia. Insuficiencia cardiaca. Eritropoyetina. Sales de hierro.

## ABSTRACT

Introduction: Anemia is now recognized as a common finding in congestive heart failure, but there is little information on the effect of its correction with erythropoietin and intravenous iron. This study evaluates the effect of erythropoietin and intravenous iron on: 1) the levels of hemoglobin, 2) left ventricular ejection fraction, 3) according to NYHA functional class, 4) the rate of re-hospitalization and mortality in the short term.

Material and methods: We performed a prospective, controlled, intervention and open in 15 patients with congestive heart failure, anemia (Hb. <12g/dl) and functional class II-III according to NYHA. Were treated with intravenous iron for 5 weeks later with subcutaneous erythropoietin for 6 weeks depending on blood controls.

Results: 13 patients completed the study, in which Hb. increased from  $10.43 \pm 1.68$  to  $13.42 \pm 1.38$  g / dl ( $p < 0.0001$ ) and there was an improvement in functional class  $2.46 \pm 0.52$  to  $1.23 \pm 0.60$  and LVEF with  $45.54 \pm 12.16$  to  $50.69 \pm 12.46$ . The hospitalization rate per patient decreased from  $2.46 \pm 0.52$  to  $0.15 \pm 0.38$ . The mortality rate was 14%.

Conclusion: The correction of anemia in CHF patients with erythropoietin and intravenous iron produces a marked improvement in cardiac function, functional class, quality of life and reduces the need for hospitalization.

Key words: Anemia. Heart failure. Erythropoietin. Iron.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es una enfermedad de carácter crónico, habitualmente progresiva e incapacitante, y a menudo se acompaña de anemia, lo cual empeora el estado funcional del paciente<sup>1</sup>; en la mayoría de los casos corresponde a: anemia de proceso crónico (58%), la deficiencia de hierro (21%), deficiencias nutricionales (8%) y causas variadas como sangrado crónico en pacientes con tratamiento anti-agregante o anticoagulante (13%). En este estudio se concede un papel de mayor importancia al déficit de hierro, en todo caso puede considerarse que se trata de una anemia de tipo multifactorial<sup>2,3</sup>.

En los últimos años diversos estudios han demostrado que la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca es un factor de riesgo de mortalidad<sup>4</sup> ya que esta en relación lineal con la hemoglobina (Hb.)/Hematócrito (Hto.)<sup>5</sup>; mayor tasa de re-hospitalización y gravedad<sup>6,7</sup>; disminución de la fracción de eyección ventricular<sup>8</sup>; menor capacidad de ejercicio; menor calidad de vida y mayor dosis de diuréticos<sup>9,10</sup>.

Hay decenas de estudios<sup>11,12,13,14</sup>, que sugieren que el tratamiento de eritropoyetina recombinante y hierro endovenoso mejora la clase funcional, la función ventricular, la calidad de vida en los pacientes con ICC; y reduce, además, la necesidad de diuréticos; incluso se asociado con una reducción de la mortalidad. Por ello nuestro objetivo es evaluar el efecto de la Eritropoyetina Subcutánea y el Hierro endovenoso sobre: a) los niveles de hemoglobina; b) la fracción de eyección ventricular izquierda; c) la clase funcional según la New York Heart Association; d) la tasa de re-hospitalización; e) la tasa de mortalidad a corto plazo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo de intervención controlado y abierto, donde se incluyeron 15 pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada (grado II-III según el status de la New York Heart Association (NYHA)) y anemia definida como una hemoglobina (Hb.) <12 g/dl, en el periodo de Mayo 2009 hasta Octubre 2009.

El Comité Local de Ética e Investigación del hospital aprobó la realización del estudio. Todos los pacientes se encontraban recibiendo terapia convencional óptima para el manejo de insuficiencia cardiaca.

Los criterios de inclusión considerados fueron pacientes con: 1) diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca Congestiva (clase funcional II y III según el status de la NYHA); 2) diagnóstico de anemia definida como un valor de hemoglobina < 12g/dl; 3) registro de Brain Natriurectic Peptide (BNP); 4) disminución de la fracción ventricular izquierdo; 5) bajo tratamiento convencional: Beta-bloqueante, IECA o ARA II, diuréticos y digoxina; 6) pacientes de cualquier edad; 7) múltiples ingresos hospitalarios

Los criterios de exclusión que se consideraron fueron pacientes con: 1) clase funcional I y IV según NYHA; 2) hipersensibilidad a la eritropoyetina; 3) hipertensión arterial descontrolada; 4) porfiria, convulsiones; 5) imposibilidad de realizar un seguimiento adecuado por inadecuadas condiciones personales, demencias avanzadas, socio-sanitarias o familiares; 6) con-morbilidad respiratoria que dificulte el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva como la obesidad mórbida con un índice de masa corporal >40; insuficiencia respiratoria crónica con oxígeno domiciliario, EPOC severa;

7) enfermedad del pericardio con repercusión hemodinámica significativa: taponamiento pericárdico, pericarditis constrictiva; 8) pacientes que no deseen cumplir con las especificaciones del protocolo.

Una vez firmado el consentimiento informado; el día de ingreso al estudio se realizó una valoración inicial a los pacientes que incluye: datos demográficos y antropométricos (edad, sexo, peso y talla); la realización de los siguientes para-clínicos: cuadro hemático (Hemoglobina, Hematócrito, Ancho de distribución de Glóbulos rojos), urea, creatinina, hierro sérico, ferritina sérica, saturación de transferrina, péptido natriurético cerebral (BNP) y ecocardiograma trans-torácico.

Luego de la evaluación inicial, se dio comienzo a la fase de corrección, en la cual se administra Hierro Sacarato IV (VENOFER) una vez por semana durante 5 semanas, para lo cual los pacientes asistían cada semana al Hospital Luis Vernaza y se les aplica 200 mg (2ampollas) en 200 ml de Solución Salina pasado en goteo por 1 hora.

Una vez complementada la fase de corrección se realiza un control en 2 semanas de la última dosis de hierro endovenoso con mediciones de los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematócrito, ferritina sérica, hierro sérico, saturación de transferrina, urea, creatinina, BNP) y ecocardiograma para valorar la fracción ventricular izquierda, con el fin de entrar en la fase de mantenimiento. Si la hemoglobina  $>14,5$  g/dl se suspende hierro endovenoso y se realiza control de laboratorio en 2 meses; Si la hemoglobina es de 12,5 - 14,5 g/dl; ferritina sérica es  $>400$  ng/ml, saturación de transferrina  $>40\%$  se suspende hierro endovenoso y control de laboratorio en 2 meses. Si la hemoglobina es de 12,5 -14,5 g/dl; ferritina sérica  $< 400$  ng/ml, saturación de

transferrina <40% se realiza terapia de rescate con hierro endovenoso (Venofer) 100mg. en 100ml de Solución Salina y luego se coloca Eritropoyetina subcutánea 6000 UI; Si la hemoglobina es <12,5g/dl, se coloca eritropoyetina subcutánea 6000 UI cada semana por 6 semanas y se realiza control de laboratorio a las 2 semanas de la última dosis de eritropoyetina.

Análisis Estadístico. Los datos fueron recolectados por los investigadores en un formato prediseñado. Se calculó el promedio, desviación estándar y la frecuencia de las diferentes variables. Los parámetros hematológicos, clínicos y bioquímicos se compararon mediante una prueba de ANOVA de medidas respectivas, definiendo como significativas aquellas diferentes con una  $p < 0.05$

## RESULTADOS

Se incluyó inicialmente 15 pacientes en total, de los cuales 47% son de género masculino y el 53% de género femenino. La edad media fue de  $64.73 \pm 14.10$  años (intervalo 39 – 86 años). Entre las etiologías más frecuentes fueron: Enfermedad Valvular Cardíaca con un 67%; Cardiopatía Isquémica 20% y Cardiopatía hipertensiva 13%. Las características clínicas, bioquímicas y hematológicas iniciales se muestran en la Tabla 1.

Un paciente fue excluido a partir del día 45 por incumplimiento al primer control; un paciente falleció a causa de su enfermedad coronaria entre el día 75 y 80 del periodo de intervención; por lo tanto 13 pacientes completaron el estudio.

La media inicial de hemoglobina fue de  $10.43 \pm 1.68$  g/dl; en el primer y segundo control aumentó a  $12.34 \pm 1.51$  y  $13.42 \pm 1.38$  g/dl respectivamente ( $p < 0.0001$ ). (Gráfico 1). El hematócrito aumentó de  $32.11 \pm 5.12$  a  $40.48 \pm 4.90$ . El promedio de hierro sérico fue de  $61.40 \pm 46.38$  a  $90.69 \pm 40.41$ . La ferritina inicial fue de  $378.15 \pm 501.11$  a  $622.49 \pm 504.03$ . La media de saturación de transferrina fue de  $27.33 \pm 16.54$  a  $45.85 \pm 20.27$ . Todos los resultados hematológicos y bioquímicos se muestran en la Tabla 2.

La clase funcional (NYHA) inicial es de  $2.46 \pm 0.52$  y posterior a la intervención fue de  $1.23 \pm 0.60$ ; 11 pacientes (84%) tuvieron una mejoría en su clase funcional con una hemoglobina de  $13.8 \pm 1.10$ . (Tabla 3)(Gráfico 2).



El promedio inicial de la fracción de eyección fue de  $45.54 \pm 12.16$ , en el primera medición se obtuvo una media de  $47.62 \pm 14.02$  y en la segunda medición de  $50.69 \pm 12.46$ ; la media total de las mediciones fue de  $47.97 \pm 12.74$  ( $p < 0.05$ ). (Gráfico 3). En comparación con un periodo similar de tiempo antes del inicio del tratamiento de la anemia, el número de hospitalizaciones por paciente promedio se redujo de  $2.46 \pm 0.52$  a  $0.15 \pm 0.38$ .

Un total de 2 pacientes (14%) fallecieron durante el seguimiento del estudio, obteniendo con un 95% de confianza que la mortalidad en una población de similares características sería de 0% - 32%.

**Tabla 1. Características Iniciales del Estudio (15 pacientes)**

<b>Edad</b>	<b>64.73 ± 14.10</b>
<b>Masculino/ Femenino, %</b>	<b>47/53</b>
<b>Peso</b>	<b>60.89 ± 11.83</b>
<b>Talla</b>	<b>1.55 ± 0.08</b>
<b>IMC</b>	<b>25.70 ± 5.58</b>
<b>Diagnósticos Asociados</b>	
	<b>67%</b>
<b>Enfermedad Valvular</b>	
	<b>20%</b>
<b>Cardiopatía Isquémica</b>	
	<b>13%</b>
<b>Cardiopatía Hipertensiva</b>	
<b>Hemoglobina</b>	<b>10.25 ± 1.62</b>
<b>LVEF</b>	<b>44.4 ± 12.37</b>
<b>Clase funcional (NYHA)</b>	<b>2.53 ± 0.52</b>
<b>Hospitalizaciones previas/años</b>	<b>2.47 ± 0.52</b>

LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda.

NYHA: New York Heart Association

*Fuente: Pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza*

**Tabla 2. Datos Hematológicos y Bioquímicos al Inicio y Final del Estudio**

	Inicial	I Medición	II Medición
Hemoglobina	10.43 ± 1.68	12.34 ± 1.51	13.42 ± 1.38
Hematócrito	32.11 ± 5.12	37.21 ± 4.12	40.48 ± 4.90
Ancho de distribución GR	15.44 ± 2.27	17.1 ± 3.41	15.15 ± 1.60
Hierro Sérico	61.40 ± 46.38	80.31 ± 37.28	90.69 ± 40.41
Ferritina	378.15 ± 501.11	613.11 ± 407.92	622.49 ± 504.03
Saturación de Transferrina	27.23 ± 16.54	38.38 ± 17.26	45.85 ± 20.70
Péptido Natriurético Cerebral	1308.63 ± 1164.58	1294.71 ± 1375.92	1447.49 ± 1444.91
Urea	78.77 ± 95.45	51.84 ± 33.49	56.92 ± 43.69
Creatinina	1.68 ± 1.87	1.18 ± 0.56	1.19 ± 0.69

LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda.

NYHA: Clase Funcional New York Heart Association

*Fuente: Pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza*

*Realizado por autores del estudio*

**Tabla 3. Parámetros Hematológicos, Clínicos según la Clase Funcional (NYHA)**

	Clase Funcional Inicial		Clase Funcional Post - Intervención
	II	III	I
<b>N° paciente (Total 13) (%)</b>	7 (54)	6 (46)	11 (84)
<b>Hemoglobina</b>	10,43 ± 2,19	10,43 ± 0,99	13,8 ± 1,10
<b>Hematócrito</b>	32,13 ± 6.94	32,08 ± 2,42	41,85 ± 3,82
<b>Ancho de distribución GR</b>	14,43 ± 1,90	16,62 ± 2,23	15,33 ± 1,68
<b>Hierro sérico</b>	74,18 ± 49,20	46,5 ± 41,98	86,45 ± 42,33
<b>Ferritina</b>	502,58 ± 613,04	232,98 ± 323,62	521,33 ± 355,29
<b>Saturación de Transferrina</b>	31,14 ± 15,94	22.67 ± 17.48	41,69 ± 18,81
<b>BNP</b>	1511,26 ± 1437,82	1072,25 ± 806,03	989,5 ± 1002,68
<b>LVEF</b>	42,86 ± 12,28	48,67 ± 12,34	54.27 ± 9.72

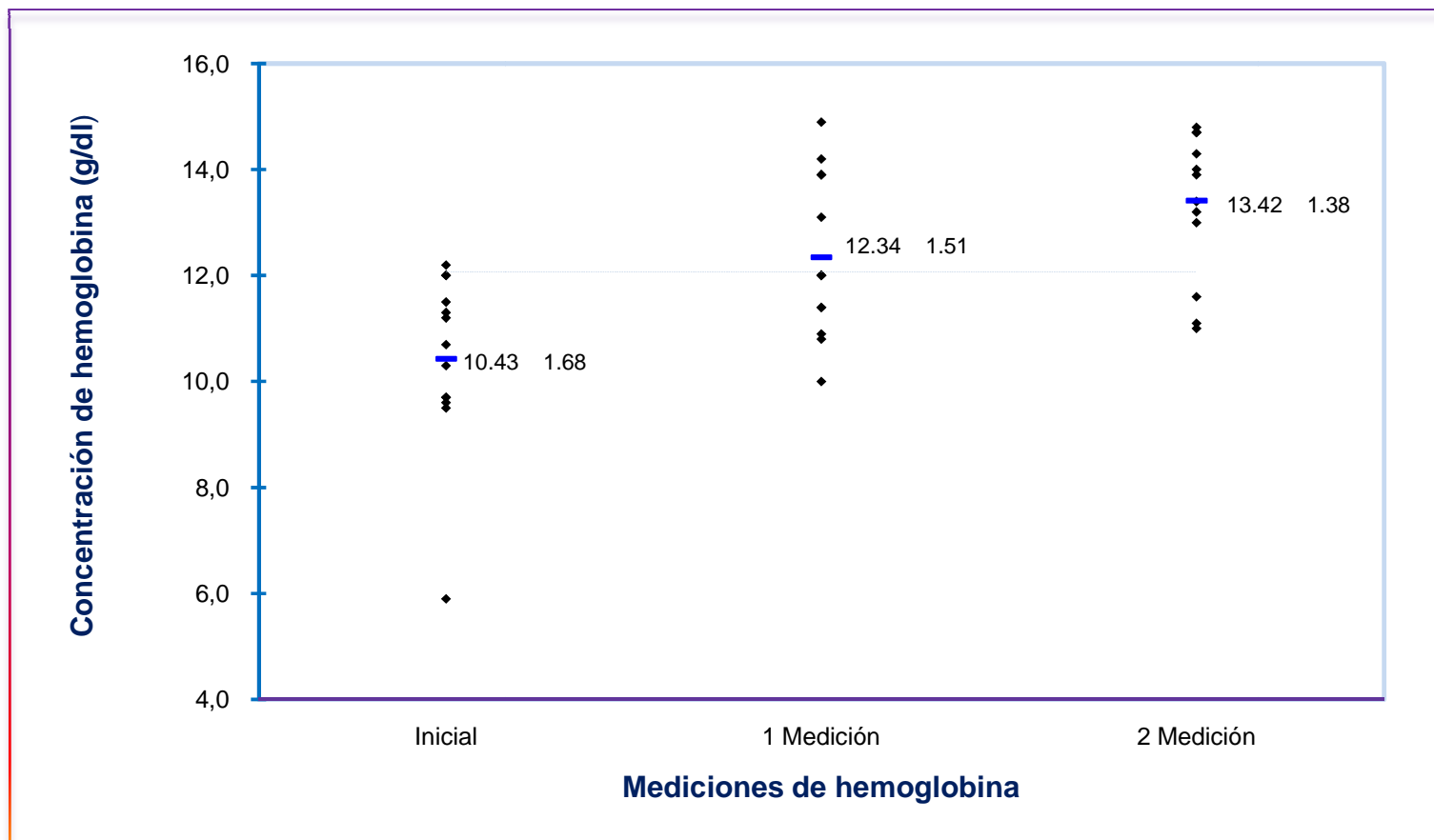
BNP: Péptido Natriurético Cerebral

LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda.

*Fuente: Pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza*

*Realizado por autores del estudio*

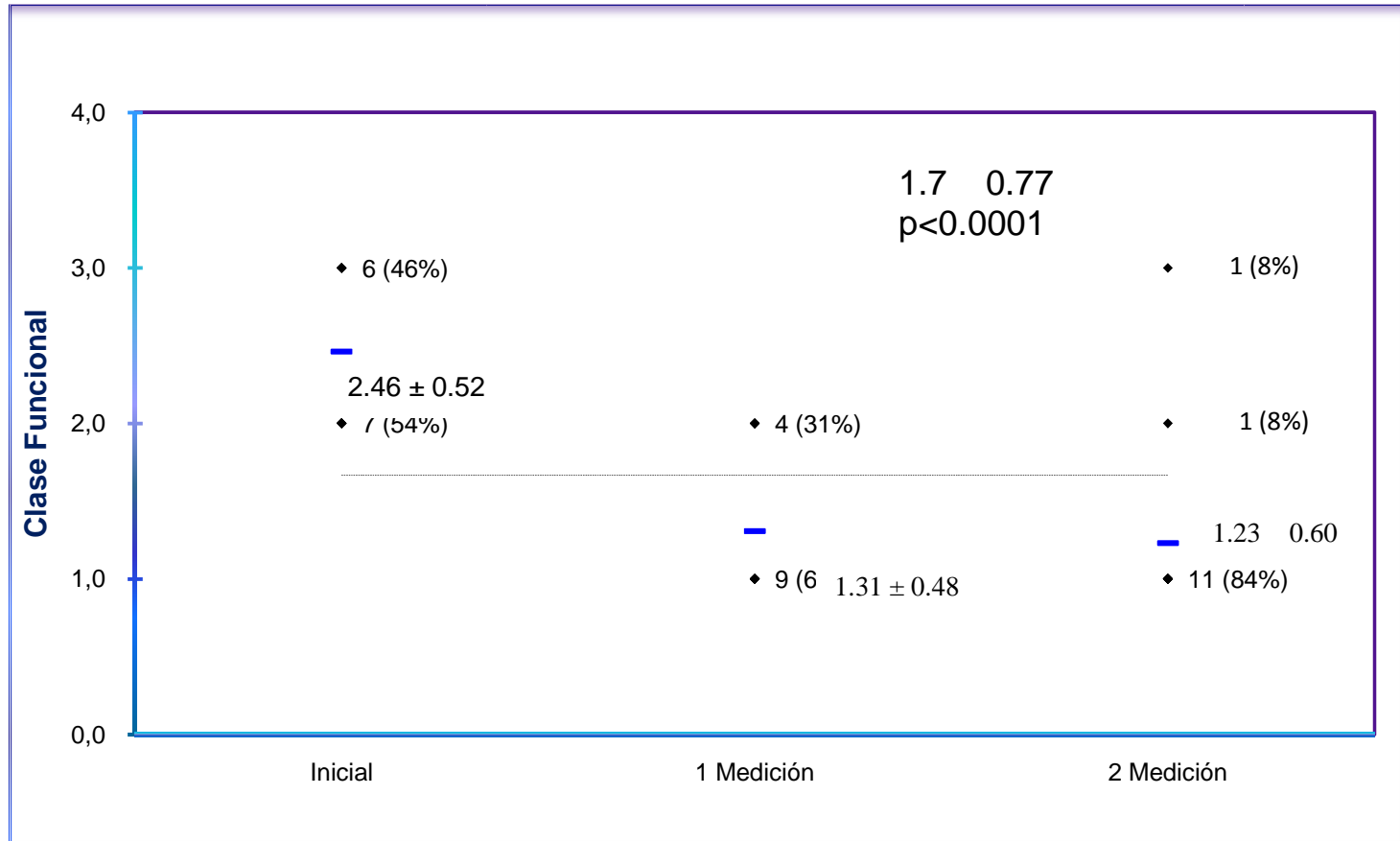
**Gráfico 1. Comportamiento de la hemoglobina con el tratamiento propuesto**



*Fuente: Pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza*

*Realizado por autores del estudio*

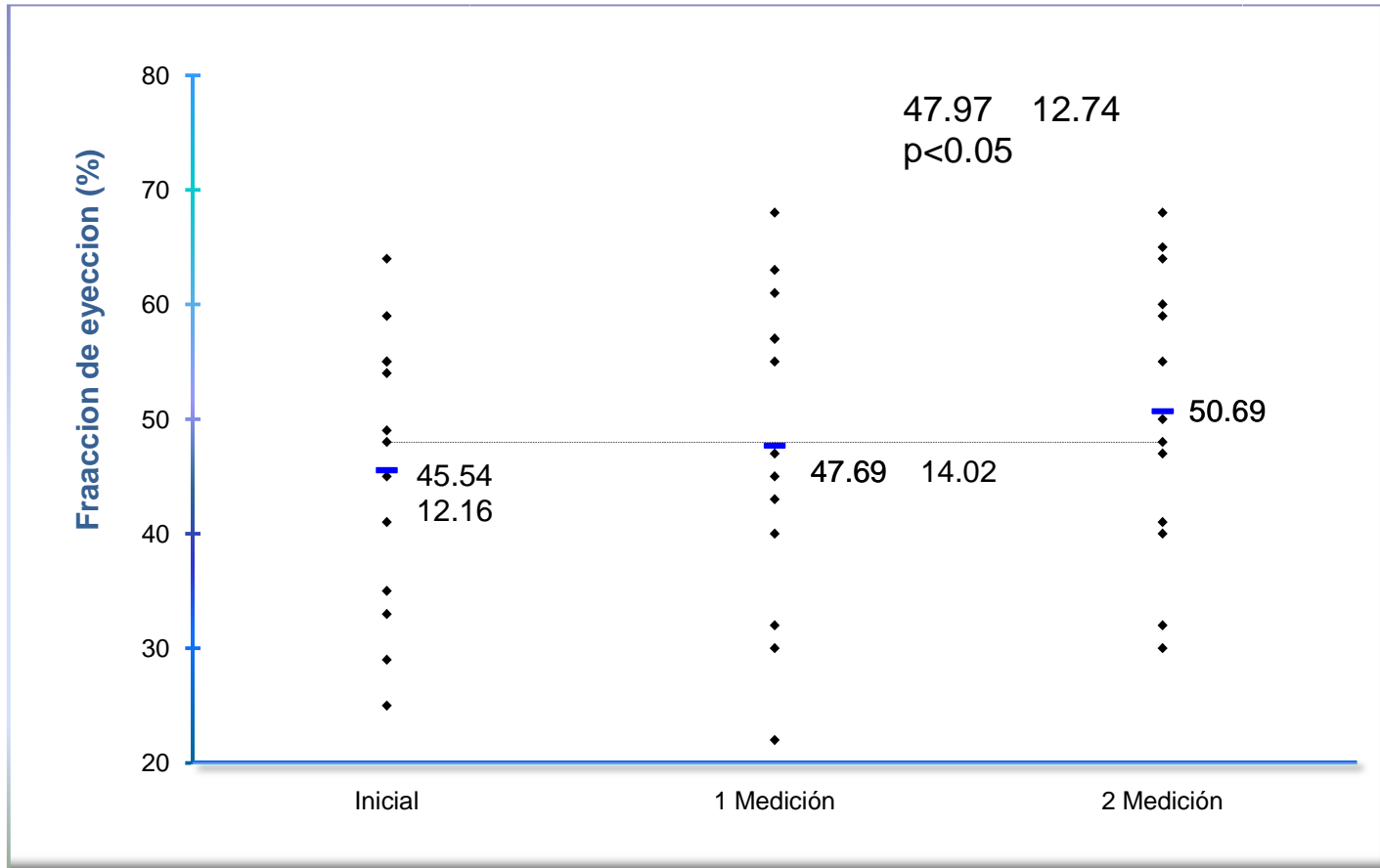
**Gráfico 2. Efecto del Tratamiento sobre la Clase Funcional (NYHA)**



*Fuente: Pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza*

*Realizado por autores del estudio*

**Gráfico 3. Efecto del Tratamiento sobre la Fracción de Eyección**



*Fuente: Pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza*

*Realizado por autores del estudio*

## DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio es la anemia como factor común en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva, y la corrección de ésta produce una notable mejoría en la fracción de eyección y la clase funcional de New York Heart Association (NYHA); todos estos cambios fueron ligados a la marcada reducción de hospitalización y mejor calidad de vida.

La mejoría de la función cardíaca se produjo, a pesar de que, la anemia inicial fue bastante modesta (Hb.  $10.43 \pm 1.68$  g/dl), y su mejoría fue solo de 2g/dl. Los estudios en animales han demostrado que la cardiopatía isquémica e hipertrofia ventricular es más vulnerable a descensos de la hemoglobina que un corazón sano, con un marcado empeoramiento de la isquemia y disfunción del miocardio<sup>15</sup>; este efecto negativo que ejerce la anemia sobre la función cardíaca se ha confirmado en estudios en humanos<sup>15,16</sup>; esto explica porque la corrección de la anemia en los pacientes tuvieron un efecto tan profundo en la función cardíaca y clase funcional. También se debe a que el Hierro endovenoso y la eritropoyetina (EPO), tiene propiedades cito-protectoras y estimula la producción de vasos sanguíneos en el miocardio, mejora la función del endotelio, reduce el tamaño de la necrosis y la apoptosis, mejora la contractilidad cardíaca, la fracción de eyección ventricular izquierda, la capacidad y utilización de oxígeno en el ejercicio<sup>17</sup>.

Pacientes con ICC son propensos a la anemia, la principal causa es el daño renal producido por un bajo gasto cardíaco lo que conduce a una vasoconstricción renal, una isquemia y disminución de EPO en los riñones. Además, el daño cardíaco secreta



citoquinas como IL1, IL6, IL10, el FNT alfa que produce anemia por 3 vías: 1) por disminución de la producción de EPO a nivel renal; 2) Interfiere con la actividad de la eritropoyetina a nivel de la médula ósea; 3) Inhibe la liberación de hierro del sistema retículo-endotelial<sup>18,19,20</sup>. Muchos pacientes son propensos a la deficiencia de hierro causado por: una pobre ingesta del mismo (caquexia cardiaca), mal-absorción o sangrados por el uso de aspirina profiláctica<sup>21,22,23,24</sup>. La administración de IECA también puede causar una reducción en los niveles de Hb., especialmente cuando se usa a dosis altas, dosis que se requieren generalmente en la ICC, debido a que interfiere en la producción de EPO en el riñón y en la actividad de la EPO en la médula ósea<sup>25,26</sup>.

Se utiliza hierro endovenoso junto con la EPO para evitar la deficiencia de hierro causado por el uso de EPO sola<sup>27,28</sup>. La deficiencia de hierro provoca una resistencia al tratamiento de EPO y aumenta la necesidad de dosis cada vez mayores para mantener el nivel de Hb<sup>29</sup>. Esta dosis elevada no solo será costosa, sino que produce hipertensión arterial<sup>30</sup>. El hierro endovenoso reduce la dosis EPO ya que la combinación de estos fármacos han demostrado tener un efecto aditivo en la corrección de la anemia en la insuficiencia cardiaca congestiva<sup>28,31</sup>.

En este estudio se uso Venofer, un producto hierro sacarosa, como nuestro suplemento de hierro endovenoso, ya que en nuestra experiencia es bien tolerado y se relaciona a pocos efectos secundarios<sup>32,33,34</sup> y, de hecho, en nuestro estudio no se reportó ninguno.

La relación coste /eficacia de la terapia para la anemia es probablemente mucho menor que el costo de cualquiera de las alternativas: recurrentes hospitalizaciones, cirugía de

revascularización coronaria para mejorar el suministro de sangre a un corazón en hibernación, trasplante de corazón o en diálisis. Es posible que el tratamiento de la anemia en etapas tempranas pudiera, junto con la pauta de tratamiento habitual de la ICC, ayudar en la prevención como en la progresión de la miocardiopatía congestiva progresiva.

Las principales limitaciones de este estudio fueron el pequeño número de pacientes tratados y la falta de un grupo control, así como la no aleatorización. Pero a pesar de esto, los cambios que se encontraron en la fracción de eyección, clase funcional, hospitalización se debieron a la mejoría de la anemia. No obstante, a fin de aclarar con mayor precisión el efecto de la corrección de la anemia en la ICC, se debería realizar un ensayo con una muestra mayor, doble ciego y aleatorio.

Al terminar este estudio se puede concluir diciendo que muchos pacientes con ICC moderada a severa padecen de anemia. El grado de anemia es paralelo al grado de deterioro de la función cardíaca. La corrección de la anemia se asocia con una impresionante mejora en la función cardíaca que se refleja en una marcada mejoría en la clase funcional de la NYHA y en la fracción de eyección.

El tratamiento de la anemia con hierro endovenoso y EPO puede ser una adición útil al armamento médico para la ICC. Sin embargo, estas herramientas útiles son totalmente infrautilizadas, ya que es evidente que el papel de la anemia en el empeoramiento de la ICC y el uso de de EPO y hierro endovenoso requieren aclaraciones adicionales con ensayos controlados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J. Card. Fail.* 2004; 10: S 1-4.
- 2) Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005; 58(1): 48-53.
- 3) Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.* 2002; 4(6): 681-686.
- 4) Ezekowitz A, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 223-225.
- 5) McMurray JJV. What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J. Cardiac Failure.* 2004; 10 Suppl: 10-12.
- 6) Pascual Hernández D, Serrano Sánchez JA, García Robles JA, Muñoz Aguilera R, Prieto Arévalo R. Anemia e insuficiencia cardiaca. *Manual de insuficiencia cardiaca (diagnóstico y tratamiento de una patología en expansión).* Madrid: Just in Time; 2004. P. 70-73
- 7) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio-renal-anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin. Nephrol.* 2003; 60 Suppl 1: S 93-102.

- 8) Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia Predicts Mortality severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1933-1939.
- 9) Akram K, Pearlman BL. Congestive heart failure-related anemia and role for erythropoietin. *International J. of Cardiol.* 2007; 117: 296-305
- 10) Macin SM, Perna ER, Farias EF, Alvarenga, et al. Prevalence and prognostic implication of anemia in decompensated chronic heart failure setting. *J. Card. Fail.* 2003; 9 Suppl 1: 263.
- 11) 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): 1737-1744.
- 12) Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaibed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003; 107(2): 294 - 299.
- 13) 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 February 19; 37: 1775-1780.
- 14) Silverberg DS, Wexler D, Iana A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J. Nephrol.* 2004; 17: 749-761.

- 15) Carson JL. Morbidity risk assessment in the surgically anemic patient. *Am. J. Surg.* 1995; 170 Suppl: 32-36.
- 16) Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996; 348: 1055-1060.
- 17) Wald M, Gutnisky A, Borda E, Sterin BL. Erythropoietin modified the cardiac action of ouabain in chronically anaemic-uraemic rats. *Nephron.* 1995; 71:190-196.
- 18) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:236-241.
- 19) Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Vooletich MT, Farmer JA, Torre-Amione G. Tumor necrosis factor. A mediator of disease progression in the failing human heart. *Chest.* 1999; 115:1170-1174.
- 20) Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Intern.* 1998; 54:1337-1343.
- 21) Schwengel RH, Gottlieb SS, Fisher ML. Protein-energy malnutrition in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73:908-910.
- 22) King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing.* 1996; 25:144-149.
- 23) Weil J, Colin JD, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br. Med. J.* 1995; 310:827-830.

- 24) Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, et al. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54:84-89.
- 25) Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveauz M-O, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13:1206-1210.
- 26) Erturk S, Nergizoglu G, Ates K et al. The impact of withdrawing ACE inhibitors on erythropoietin responsiveness and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14:1912-1916.
- 27) Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10:610-619.
- 28) Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.* 1996; 50:1694-1699.
- 29) Koch KM, Koene RAP, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of Epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin. Nephrol.* 1995; 44:201-208.
- 30) Maschio G. Erythropoietin and systemic hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10 Suppl 2: 74-79.
- 31) Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26:41-46.

- 32) Silverberg DS, Iaina A, Peer G, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am. J. Kidney. Dis.* 1996; 27:234-238.
- 33) Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron.* 1996; 72:413-417.
- 34) Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z, et al. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int.* 1999; 55 Suppl 69:79-85.