

## Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl5):e6607 doi: 10.5867/medwave.2016.6607

# ¿Son beneficiosos los agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes anémicos con insuficiencia cardiaca?

**Autores:** Diego Araneda[1], Gabriel Rada[1,2,3,4,5]

### Filiación:

[1] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[2] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[3] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] GRADE working group

[5] The Cochrane Collaboration

**E-mail:** [radagabriel@epistemonikos.org](mailto:radagabriel@epistemonikos.org)

**Citación:** Araneda D, Rada G. Are erythropoiesis-stimulating agents beneficial for anemia in chronic heart failure patients?. *Medwave* 2016;16(Suppl5):e6607 doi: 10.5867/medwave.2016.6607

**Fecha de publicación:** 23/11/2016

## Resumen

La anemia es común en la insuficiencia cardiaca, y se asocia a una mayor morbimortalidad. Sin embargo, no está claro si corregirla con agentes estimulantes de la eritropoyesis se traduce en un beneficio clínico. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos 11 revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 17 estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia no disminuye la mortalidad, y que no está claro si disminuye las hospitalizaciones o si mejora la capacidad funcional porque la certeza de la evidencia es muy baja. Probablemente aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos totales.

## Problema

La anemia es una comorbilidad común en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Múltiples mecanismos contribuyen a su desarrollo, entre los que destacan la hemodilución, la activación de citoquinas proinflamatorias, la insuficiencia renal crónica y alteraciones en la eritropoyesis. Los pacientes con anemia e insuficiencia cardiaca suelen presentar mayor tasa de hospitalización, mayor mortalidad, y peores índices funcionales. [1]

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina recombinante humana (EPO alfa y beta) y su análogo darbepoyetina alfa, tienen el mismo mecanismo de acción que la eritropoyetina producida endógenamente, y son considerados como primera línea en el tratamiento de anemia no ferropénica en pacientes con insuficiencia renal crónica y pacientes con cáncer. Sin embargo, el uso de estos agentes se ha asociado a un mayor riesgo de

eventos tromboembólicos, hipertensión arterial, y una mayor mortalidad cuando existen metas elevadas de hemoglobina para el tratamiento.

Existe controversia sobre su utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia.

## Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia no disminuye la mortalidad.
- No está claro si disminuye las hospitalizaciones o si mejora la capacidad funcional porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia probablemente aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos totales.

### Problema

La anemia es una comorbilidad común en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Múltiples mecanismos contribuyen a su desarrollo, entre los que destacan la hemodilución, la activación de citoquinas proinflamatorias, la insuficiencia renal crónica y alteraciones en la eritropoyesis. Los pacientes con anemia e insuficiencia cardiaca suelen presentar mayor tasa de hospitalización, mayor mortalidad, y peores índices funcionales. (1)

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina recombinante humana (EPO alfa y beta) y su análogo darbepoyetina alfa, tienen el mismo

mecanismo de acción que la eritropoyetina producida endógenamente, y son considerados como primera línea en el tratamiento de anemia no ferropénica en pacientes con insuficiencia renal crónica y pacientes con cáncer. Sin embargo, el uso de estos agentes se ha asociado a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, hipertensión arterial, y una mayor mortalidad cuando existen metas elevadas de hemoglobina para el tratamiento.

Existe controversia sobre su utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia.

### Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos once revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11], que incluyen 17 estudios controlados aleatorizados, reportados en 18 referencias [12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29]. Uno de los estudios se reporta en dos artículos [15],[16].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca con representación de todas las etiologías. Todos los estudios incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática y anemia. De acuerdo a la capacidad funcional según NYHA, tres estudios incluyeron pacientes con capacidad funcional I [14],[26],[29] ocho estudios con capacidad funcional II [12],[14],[15],[23],[24],[26],[28],[29], todos los estudios incluyeron pacientes con capacidad funcional III, 13 estudios con capacidad funcional IV [12],[13],[14],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[27],[28],[29] y un estudio no reportó la capacidad funcional basal de los pacientes [25]. La mayoría de los estudios incluyó sólo pacientes con fracción de eyección disminuida (&lt;40%), con la excepción de dos estudios; el primero reportó una fracción de eyección promedio de 58% [18] y el segundo no reportó esta medida [25]. Se utilizaron diferentes cortes de hemoglobina entre los estudios para definir anemia. Dos estudios utilizaron 11 g/dl como corte [20],[25], cuatro utilizaron 11,5 g/dl [21],[22],[23],[27], seis 12 g/dl [13],[14],[18],[26],[28],[29], cuatro 12,5 g/dl [12],[15],[23],[24] y un estudio utilizó hematocrito &lt;35% como definición de anemia [17].</p>

<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Ocho estudios utilizaron eritropoyetina humanizada recombinante alfa o beta [13],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[27], y nueve darbepoietin alfa [12],[14],[15],[23],[24],[25],[26],[28],[29]. La mayoría de los estudios compararon contra placebo, con la excepción de dos que compararon contra no tratamiento [13],[27]. La mayoría de los estudios utilizó fierro asociado al tratamiento, con la excepción de tres estudios que no utilizaron fierro en ningún paciente [12], [13], [25]. Un estudio consideró como meta una hemoglobina mayor a 11,5 g/dl [20], un estudio consideró una meta de 12 mg/dl [22], dos 12,5 g/dl [15], [27], cinco 13 g/dl [14], [25], [26], [28], [29], uno 14 g/dl [24], uno consideró una meta de hematocrito mayor a 45% [17], y seis estudios no reportaron una meta de tratamiento [12], [13], [18], [19], [21], [23].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas identificadas agruparon los desenlaces de la siguiente forma: Mortalidad por cualquier causa, hospitalización asociada a insuficiencia cardiaca, tolerancia al ejercicio, niveles de hemoglobina, calidad de vida (medida en las escalas KCCQ, MLHFQ y PGA), clasificación de NYHA, niveles de péptido natriurético tipo B (BNP), fracción de eyección de ventrículo izquierdo, efectos adversos (eventos tromboembólicos totales, infarto al miocardio, accidente vascular, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda).</p>

### Resumen de los resultados

La información sobre los efectos está basada en 17 estudios aleatorizados que incluyen 4617 pacientes. Dieciséis estudios midieron el desenlace mortalidad (4587 pacientes) [12],[14],[15],[17],[18],[19],[20],[21], [22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29], 14 estudios midieron el desenlace hospitalizaciones (3210 pacientes) [12],[14],[15],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[24],[26], [27],[28],[29], y 11 estudios midieron capacidad funcional (857 pacientes) [13],[14],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[29]. Los datos de los eventos tromboembólicos se reportaron de manera que no fue posible realizar un metanálisis, por lo que se utilizaron los datos presentados por una de las revisiones [4].

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia no disminuye la mortalidad. La certeza de la evidencia es alta.
- No está claro si el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia disminuye las hospitalizaciones porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia aumenta la capacidad funcional porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia probablemente aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos totales. La certeza de la evidencia es moderada.

<b>Agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia</b>				
<b>Pacientes</b>	Insuficiencia cardiaca y anemia			
<b>Intervención</b>	Agentes estimulantes de la eritropoyesis.			
<b>Comparación</b>	Placebo o no tratamiento			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN eritropoyetina	CON eritropoyetina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad por cualquier causa	310 por 1000	317 por 1000	RR 1,02 (0,94 a 1,11)	⊕⊕⊕⊕ <sup>1</sup> Alta
	Diferencia: 7 pacientes más por 1000 (Margen de error: 19 menos a 34 más)			
Hospitalización asociada a insuficiencia cardiaca	269 por 1000	239 por 1000	RR 0,89 (0,79 a 1,0)	⊕○○○ <sup>1,2,3</sup> Muy baja
	Diferencia: 30 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 0 a 57 menos)			
Capacidad funcional (NYHA)	3,0 puntos	2,7 puntos	--	⊕○○○ <sup>1,4</sup> Muy baja
	DM: 0,3 puntos mejor (Margen de error: 0,23 a 0,38 mejor)			
Eventos tromboembólicos	Se observó un aumento de los eventos tromboembólicos totales, pero al analizar sólo los eventos severos (infarto al miocardio, accidente vascular encefálico, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) no se evidenció un mayor riesgo.		Totales: RR 1,28 (1,03 a 1,58)  Severos: RR 1,08 (0,86 a 1,34)	⊕⊕⊕○ <sup>4</sup> Moderada

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.  
RR: Riesgo relativo.  
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

\*Los riesgos **SIN agentes estimulantes de la eritropoyesis** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON agentes estimulantes de la eritropoyesis** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

<sup>1</sup> La mayoría de los estudios tiene limitaciones, siendo las más frecuentes la ausencia de ocultamiento de la asignación y ciego. Sin embargo, para el desenlace mortalidad la mayor cantidad de los datos viene del estudio RED-HF que tiene el 57% del peso en el metanálisis, el cual tiene bajo riesgo de sesgo, por lo que no se disminuyó la certeza de la evidencia. Además, el riesgo de sesgo probablemente reforzaría la conclusión.

<sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión porque el intervalo de confianza incluye la posibilidad de que no exista efecto.

<sup>3</sup> El análisis de sesgo de publicación (*funnel plot*) sugiere que podrían existir pequeños estudios no detectados.

<sup>4</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia, debido a que diferentes estudios muestran resultados diferentes. En el caso de capacidad funcional se disminuyó la certeza en dos niveles (I2=96%).



## Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

\* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- Esta evidencia se aplica a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática, y con anemia, que no tengan una indicación clara de agentes estimulantes de la eritropoyesis por otro motivo.
  - No se aplica a pacientes que poseen como comorbilidad insuficiencia renal crónica, pues en estos, dependiendo del nivel de hemoglobina y la ausencia de ferropenia, está indicado el uso de agentes estimuladores de eritropoyetina.
  - La mayoría de los estudios utilizaron una meta de hemoglobina elevada, y el estudio con mayor peso sobre mortalidad utilizó como meta un valor de 13 g/dl, lo que podría repercutir en el aumento de eventos tromboembólicos totales evidenciados por este estudio [28].
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Los desenlaces presentados en este resumen son aquellos considerados críticos para la toma de decisiones en las principales guías clínicas y a juicio de los autores de este resumen.
  - No se incluyó el desenlace hipertensión arterial en la tabla de resumen, ya que este no es directamente importante para los pacientes. Sin embargo, su inclusión no hace diferencia en las conclusiones (11 pacientes más por 1000 [5 menos a 32 más]; RR 1,20, IC 95% 0,91 a 1,59).
- 

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis no disminuye la mortalidad, con un alto nivel de certeza. Existe incertidumbre sobre cualquier otro beneficio, y aumenta el riesgo de efectos tromboembólicos.
  - El balance riesgo/beneficio es probablemente desfavorable.
- 

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- La mayoría de los pacientes y clínicos debiera inclinarse en contra del uso de esta intervención en base a la evidencia existente.
  - Sin embargo, algunos pacientes que pongan más valor en un beneficio no probado podrían inclinarse a favor de su uso, especialmente si no existen consideraciones de recursos.
- 

### Consideraciones de recursos

---

- Los agentes estimulantes de la eritropoyesis son una intervención de un costo relativamente elevado. En escenarios en que no existan limitaciones de recursos podrían plantearse con reparos, en casos seleccionados.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- Si bien las revisiones sistemáticas difieren en cuanto a sus conclusiones, y algunas incluso señalan un beneficio claro respecto a mortalidad y riesgo de hospitalización, es importante recalcar el cambio en las conclusiones dado por la incorporación del estudio RED-HF [28] en las revisiones más recientes.
  - Este resumen concuerda con las recomendaciones dadas por la actualización de la guía canadiense de manejo de insuficiencia cardíaca [30], la cual no recomienda el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, dado el nulo efecto sobre mortalidad y rehospitalización reportado por los dos estudios con mayor número de pacientes [14], [28].
- 

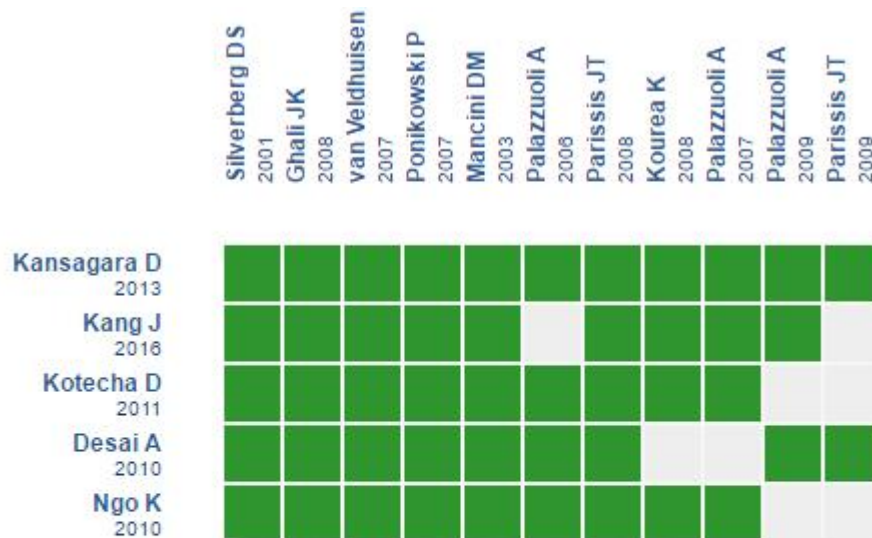
### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad de que la información sobre el efecto de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en la mortalidad cambie en el futuro es muy baja.
  - No identificamos estudios en curso para responder esta pregunta, y dado el nulo efecto en mortalidad, y el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos reportado en RED-HF [28], es poco probable que se lleven a cabo nuevos estudios al respecto.
-

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [Agentes estimuladores de la eritropoyesis para la anemia en la insuficiencia cardiaca crónica](#)

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)). Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

## Referencias

1. Ngo K, Kotecha D, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, van Veldhuisen DJ, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in chronic heart failure patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007613 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

2. Desai A, Lewis E, Solomon S, McMurray JJ, Pfeffer M. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure: an updated, post-TREAT meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2010 Sep;12(9):936-42 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Jin B, Luo X, Lin H, Li J, Shi H. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Mar;12(3):249-53 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Kang J, Park J, Lee JM, Park JJ, Choi DJ. The effects of erythropoiesis stimulating therapy for anemia in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2016 Sep 1;218:12-22 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 3;159(11):746-57 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Kotecha D, Ngo K, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J.* 2011 May;161(5):822-831.e2 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting anemia in heart failure: the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents. *J Card Fail.* 2010 Aug;16(8):649-58 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Lindquist DE, Cruz JL, Brown JN. Use of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in patients with systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015 Jan;20(1):59-65 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Tehrani F, Dhesi P, Daneshvar D, Phan A, Rafique A, Siegel RJ, et al. Erythropoiesis stimulating agents in heart failure patients with anemia: a meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009 Dec;23(6):511-8 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL Jr, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart.* 2009 Aug;95(16):1309-14 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Zhou S, Zhuang Y, Zhao W, Jiang B, Pan H, Zhang X, Peng H, Chen Y. Protective roles of erythropoiesis-stimulating proteins in chronic heart failure with anemia. *Exp Ther Med.* 2014 Sep;8(3):863-870 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Cleland JG, Sullivan JT, Ball S, Horowitz JD, Agoram B, Rosser D, et al. Once-monthly administration of darbepoetin alfa for the treatment of patients with chronic heart failure and anemia: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005 Aug;46(2):155-61 | [PubMed](#) |
13. Cosyns B, Velez-Roa S, Droogmans S, Pierard LA, Lancellotti P. Effects of erythropoietin administration on mitral regurgitation and left ventricular remodeling in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2010 Feb 4;138(3):306-7 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):526-35 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Kourea K, Parissis JT, Farmakis D, Panou F, Paraskevaidis I, Venetsanou K, et al. Effects of darbepoetin-alpha on plasma pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and soluble Fas/Fas ligand system in anemic patients with chronic heart failure. *Atherosclerosis.* 2008 Jul;199(1):215-21 | [PubMed](#) |
16. Kourea K, Parissis JT, Farmakis D, Paraskevaidis I, Panou F, Filippatos G, et al. Effects of darbepoetin-alpha on quality of life and emotional stress in anemic patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008 Jun;15(3):365-9 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003 Jan 21;107(2):294-9 | [PubMed](#) |
18. Maurer MS, Teruya S, Chakraborty B, Helmke S, Mancini D. Treating anemia in older adults with heart failure with a preserved ejection fraction with epoetin alfa: single-blind randomized clinical trial of safety and efficacy. *Circ Heart Fail.* 2013 Mar;6(2):254-63 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Palazzuoli A, Quatrini I, Calabrò A, Antonelli G, Caputo M, Campagna MS, et al. Anemia correction by erythropoietin reduces BNP levels, hospitalization rate, and NYHA class in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Clin Exp Med.* 2011 Mar;11(1):43-8 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabrò A, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J.* 2006 Dec;152(6):1096.e9-15 | [PubMed](#) |
21. Palazzuoli A, Silverberg DS, Calabrò A, Spinelli T, Quatrini I, Campagna MS, et al. Beta-erythropoietin effects on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Jun;53(6):462-7 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, Gallotta M, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J.* 2007 Oct;154(4):645.e9-15 | [PubMed](#) |
23. Parissis JT, Kourea K, Andreadou I, Ikonomidis I, Markantonis S, Ioannidis K, et al. Effects of Darbepoetin Alfa on plasma mediators of oxidative and nitrosative stress in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009 Apr 15;103(8):1134-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Parissis JT, Kourea K, Panou F, Farmakis D, Paraskevaidis I, Ikonomidis I, et al. Effects of darbepoetin alpha on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2008 Apr;155(4):751.e1-7 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



25. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis.* 2009 Jul;54(1):59-69 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 20;49(7):753-62 | [PubMed](#) |
27. 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 Jun 1;37(7):1775-80 | [PubMed](#) |
28. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013 Mar 28;368(13):1210-9 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J.* 2007 Sep;28(18):2208-16 | [PubMed](#) |
30. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, Lepage S, Howlett JG, Fries S, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol.* 2015 Jan;31(1):3-16 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

**Correspondencia a:**

**[1]** Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Diagonal Paraguay 476  
Santiago Centro  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.