

Prevalencia e importancia pronóstica de la anemia en pacientes pluripatológicos

Prevalence and prognostic impact of anemia in patients with multiple comorbidities

Ignacio Novo-Veleiro, Hugo Guillermo Ternavasio-de la Vega, Miguel Marcos, Sandra-Patricia Gómez-Lesmes, Cristina de la Calle, Hernán Llorente Cancho, Aurelio Fuertes Martín, Francisco-Javier Laso.

Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Resumen

INTRODUCCIÓN: la presencia de anemia es un hallazgo frecuente entre los enfermos que ingresan en los servicios de Medicina Interna, aunque diferentes estudios han demostrado la influencia de la anemia sobre la calidad de vida, mortalidad y morbilidad en pacientes de edad avanzada, no se han realizado trabajos específicos en sujetos que cumplieran criterios estrictos de paciente pluripatológico (PPP). Nuestro objetivo fue analizar la prevalencia e importancia pronóstica de la anemia en una cohorte de pacientes pluripatológicos.

PACIENTES Y MÉTODO: estudio prospectivo en el que se incluyeron una cohorte de pacientes pluripatológicos recogidos de forma consecutiva entre pacientes ingresados a lo largo de un año; se estudió la presencia de anemia y se recogieron variables analíticas, sociodemográficas, clínicas y funcionales al ingreso y reevaluación del estado vital y funcional al año. Se analizaron las diferencias en la presencia o no de anemia y en la mortalidad al año, incluyendo como factores de confusión variables sociodemográficas y de comorbilidad mediante análisis univariante y de regresión logística multivariante.

RESULTADOS: fueron incluidos 234 pacientes con edad media (desviación estándar) de 80,3 (9,2) años, 104 (44,5%) mujeres y 130 (55,5%) hombres, de los que presentaba anemia el 60,6%. Los tipos principales de anemia fueron anemia ferropénica (47,5% del total de anemias) y de procesos crónicos (29,4%). La mortalidad global fue del 56% en los pacientes con anemia y del 35,2% en los pacientes sin anemia ($p = 0,003$). Tras el análisis multivariante de regresión logística, las variables asociadas de forma independiente y significativa con la mortalidad a un año fueron la presencia de anemia, una puntuación > 3 en el índice de Charlson y la insuficiencia respiratoria crónica.

CONCLUSIONES: la importancia pronóstica de la anemia en pacientes pluripatológicos, resultado no comunicado previamente, refuerza la importancia de una valoración global y completa de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Anemia, Paciente Pluripatológico, Mortalidad, Enfermedad Crónica, Edad Avanzada.

Abstract

INTRODUCTION: The presence of anemia is a common finding among patients admitted to Internal Medicine Departments, but, although several studies have shown the influence of anemia on quality of life, mortality and morbidity in elderly patients, its relevance remains unclear in subjects who meet the criteria for patient with multiple comorbidities (MCP). Our objective was to analyze the prevalence and prognostic importance of anemia in a cohort of patients with multiple comorbidities.

PATIENTS AND METHODS: a prospective study was conducted by consecutively selecting a cohort of patients who met criteria for MCP during a year and had anemia on admission. Analytical, sociodemographic, clinical and functional variables were collected at admission and one year later vital status, number of admissions and functional status were also assessed. The association of abovementioned variables with the presence of anemia and overall one-year mortality was analyzed by univariable and multivariable analysis.

RESULTS: two hundred and thirty four patients were included, with a mean age (standard deviation) of 80.32 (9.2) years. Of them, 104 (44.5%) were females and 130 (55.5%) males and 60.59% had anemia. Leading causes of anemia were iron deficiency anemia (47.55%) and chronic illness anemia (29.37%). Overall one-year mortality rate was 55.94% among patients with anemia and 35.22% among patients without anemia ($p = 0.003$). After multivariable logistic regression analysis, variables independently and significantly associated with mortality were anemia, > 3 points on Charlson's index and chronic respiratory failure.

CONCLUSION: the prognostic impact of anemia reinforces the importance of a comprehensive evaluation of patients with multiple comorbidities.

KEYWORDS: Anemia, Multiple Comorbidities Patient, Mortality, Chronic Disease, Aged.

Introducción

Los cambios socio-demográficos y los avances médicos han provocado un aumento en la prevalencia de un nuevo tipo de paciente denominado de forma general paciente pluripatológico¹. En esta categoría se incluye a un número importante de pacientes con dos o más enfermedades crónicas, y que presentan, con frecuencia, una disminución gradual de su autonomía y capacidad funcional. La importancia de este tipo de pacientes en cuanto a necesidad de cuidados

y consumo de recursos que determinan, queda claramente reflejada en la prevalencia de pacientes pluripatológicos ingresados en los servicios de Medicina Interna en España, que ronda en la actualidad el 40%².

Las diferentes patologías que caracterizan al paciente pluripatológico se asocian en muchas ocasiones con la presencia de anemia, siendo ésta, por sí misma, una patología definitoria de paciente pluripatológico. Probablemente por

lo común de esta asociación y por la limitación en muchas ocasiones del esfuerzo diagnóstico ante la presencia de múltiples comorbilidades y una edad avanzada, la realidad constatada es que en muchos casos no se llega a dilucidar la etiología de la anemia². Por otra parte, aunque diferentes estudios han demostrado la influencia de la anemia sobre la calidad de vida, mortalidad y morbilidad en pacientes de edad avanzada³⁻⁹ no se han realizado trabajos en los que la inclusión de los pacientes estudiados se realice en base al cumplimiento de criterios específicos de paciente pluripatológico.

Para incrementar la información disponible en esta área, el objetivo de este trabajo fue, precisamente, analizar la epidemiología e influencia pronóstica de la anemia en una cohorte de pacientes pluripatológicos ingresados en un servicio de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel.

Pacientes y métodos

Selección de la muestra y diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo seleccionando una cohorte de pacientes recogida de forma consecutiva a lo largo de un año (1 de junio de 2007 a 1 de junio de 2008), y que incluyó todos los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna II del Hospital Clínico Universitario de Salamanca que cumplieran los criterios de paciente pluripatológico al ingreso, considerando como tales los utilizados por el grupo de expertos de Andalucía¹ (tabla 1). Nuestro centro atiende a una población de alrededor de 400.000 individuos. El total de enfermos ingresados en nuestro servicio a lo largo de un

año es de aproximadamente 1.000 pacientes, con más del 80% de ellos procedente del Servicio de Urgencias.

Se consideró como criterio de anemia el aplicado por la Organización Mundial de la Salud, es decir: Hb < 12 g/dL en mujeres y Hb < 13 g/dL en hombres, validado en estudios previos para este tipo de pacientes¹⁰⁻¹²; recogiendo, asimismo, otras variables relacionadas en cuanto a las características de los hematíes, número absoluto de leucocitos y plaquetas y metabolismo del hierro, así como determinación de vitamina B12 y ácido fólico. Los valores analíticos utilizados fueron los determinados al ingreso del paciente y la categorización en anemia de procesos crónicos o ferropénica se realizó basándose en el volumen corpuscular medio y las cifras de hierro, ferritina y receptor soluble de transferrina considerándose ferropénica aquella anemia microcítica (VCM<85) con hierro < 70 mcg/dL, ferritina < 100 ng/mL y receptor soluble de transferrina > 4 mcg/L y de procesos crónicos aquella anemia microcítica con hierro < 70 mcg/dL, ferritina > 400 ng/mL y receptor soluble de transferrina < 4 mcg/L^{13 14}; asimismo, se consignó como no diagnosticada cuando los datos disponibles no permitieron ningún diagnóstico etiológico de la misma.

Se utilizaron los test de Barthel¹⁵ y Lawton-Brody¹⁶ para la valoración funcional del paciente en condiciones basales previas al ingreso y se repitieron el día del alta hospitalaria, así como el índice de Charlson¹⁷ para valorar el impacto de las comorbilidades de cada paciente. Asimismo, se registraron variables sociodemográficas, clínicas y analíticas de todos

Tabla 1. Categorías de inclusión. Criterios de definición de paciente pluripatológico. Junta de Andalucía¹.

CATEGORÍA A	Insuficiencia cardíaca sintomática con actividad física habitual. Cardiopatía isquémica.
CATEGORÍA B	Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas. Enfermedad renal crónica (creatinina >1,4 mg/dl en hombres o >1,3 mg/dl en mujeres mantenida durante 3 meses).
CATEGORÍA C	Enfermedad respiratoria crónica con disnea a paso habitual en llano, o FEV1 <65%, o SaO2 ≤ 90%.
CATEGORÍA D	Enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Hepatopatía crónica con hipertensión portal.
CATEGORÍA E	Ictus. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente (Índice de Barthel inferior a 60). Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo permanente (Pfeiffer con 5 o más errores).
CATEGORÍA F	Arteriopatía periférica sintomática. Diabetes mellitus con retinopatía proliferativa ó neuropatía sintomática.
CATEGORÍA G	Anemia crónica por pérdidas digestivas o hemopatía adquirida. Neoplasia sólida o hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa.
CATEGORÍA H	Enfermedad osteoarticular crónica que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria.

Categorías definitorias de Paciente Pluripatológico. Criterio de inclusión: ≥ 2 categorías.

Tabla 2. Características demográficas y variables clínicas, asociación con la presencia de anemia.

Características	Todos los pacientes (n=234)	Sin anemia (n=91)	Con anemia (n=143)	p
Edad	80,3 (9,2)	79,2 (9,5)	81 (9)	0,133
Sexo: Mujer	103 (44,1)	46 (51,1)	57 (39,9)	0,062
Varón	131 (65,9)	45 (48,9)	86 (60,1)	
Nº categorías diagnósticas	2,8 (1)	2,7 (1)	2,9 (1)	0,159
Nº fármacos	7,2 (3)	7,5 (3)	7 (2,8)	0,284
Índice de Lawton-Brody basal	3,6 (3)	4 (3)	3 (3)	0,086
Nº errores Índice de Pfeiffer	3,6 (3,5)	3,7 (3,5)	3,6 (3,5)	0,884
Índice de Charlson	4,4 (2,7)	4,3 (2,8)	4,5 (2,7)	0,598
Índice de Barthel basal	66 (35,4)	70,4 (34,5)	63,3 (35,7)	0,156
Insuficiencia cardiaca	137 (59)	51 (63,7)	86 (66,2)	0,722
Cardiopatía isquémica	81 (34,6)	42 (47,7)	39 (27,3)	0,002
Enfermedades autoinmunes	5 (2,1)	1 (1,1)	4 (2,8)	0,400
Insuficiencia renal crónica	84 (35,8)	21 (23,9)	63 (44)	0,002
EPOC	92 (39,3)	36 (41)	56 (39,2)	0,792
Hepatopatías	13 (5,8)	0 (0)	13 (9)	0,004
Ictus	49 (20,9)	27 (30,7)	22 (15,4)	0,006
Déficit neurológico motor	28 (12)	12 (13,6)	16 (11,2)	0,580
Deterioro cognitivo	66 (28,3)	32 (36,4)	34 (23,8)	0,040
Arteriopatía periférica	24 (10,3)	9 (10,2)	15 (10,5)	0,949
Diabetes Mellitus tipo 2 con afectación orgánica	17 (7,3)	9 (10,2)	8 (5,6)	0,190
Neoplasias	48 (20,5)	17 (19,3)	31 (21,7)	0,668

Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar), mientras que las variables cualitativas se presentan como frecuencia absoluta (porcentaje).
Abreviaturas: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ellos, recogiendo todas las comorbilidades que presentaban además de las incluidas en las categorías de inclusión.

Un año después del ingreso se realizó una evaluación de la relación de la anemia con mortalidad, número de reingresos y deterioro funcional. Se definió deterioro funcional como un descenso de al menos diez puntos en el índice de Barthel con respecto al basal. Para esta valoración, en primer lugar se revisaron los reingresos a través del Servicio de Admisión y Documentación, dado que es el único hospital del área de salud de Salamanca. En segundo lugar, por vía telefónica, recogiendo el estado vital del paciente, el número de nuevos ingresos hospitalarios, y la valoración funcional del paciente en ese momento mediante el índice de Barthel, que ha sido validado para su administración telefónica¹⁸. No existieron pérdidas durante el seguimiento, de forma que todos los pacientes fueron reevaluados mediante los métodos anteriormente descritos.

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se presentan como el valor de la media con desviación estándar y las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student y para las cualitativas el de χ^2 , aplicando la prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia esperada era menor de 5 en las tablas de contingencia.

Se analizó mediante un análisis univariante la asociación de las distintas variables con la presencia o no de anemia, así como la asociación de las diferentes patologías y comorbilidades que presentaban los pacientes con la mortalidad al año del ingreso. Posteriormente se analizó esta relación con un modelo de análisis multivariante de regresión logística, introduciendo en el modelo las variables con una significación estadística de $p < 0,2$ en el análisis univariante.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 17.0. En todos los casos se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características de la Muestra

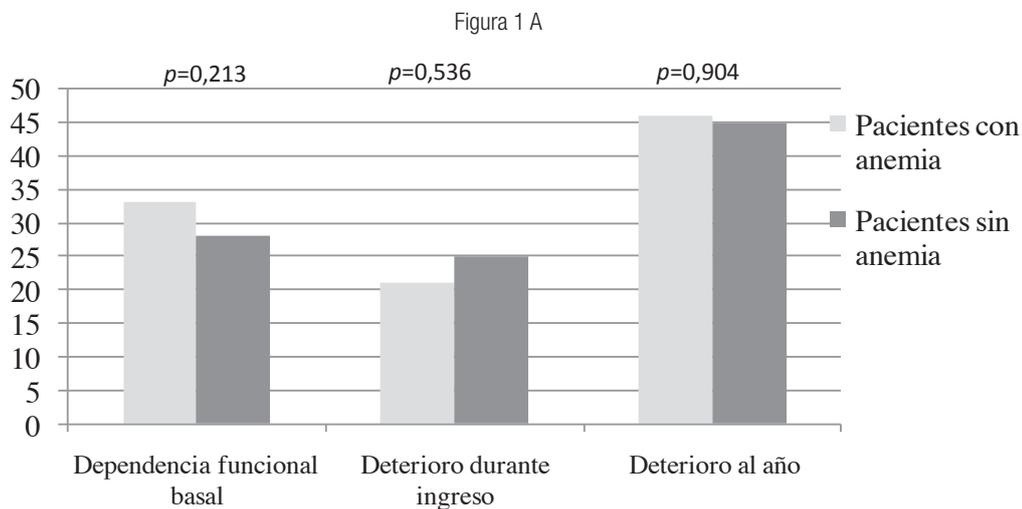
Fueron incluidos un total de 234 pacientes con una media de edad de 80,3 (Desviación Estándar [DE]=9,2) años, de los que 104 (44,5%) fueron mujeres y 130 (55,5%) hombres.

Las características socio-epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos en nuestro estudio se resumen en la tabla 2. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las características epidemiológicas entre los dos grupos de pacientes (con y sin anemia), aunque sí en las co-

morbilidades asociadas; los pacientes con anemia presentaron, comparados con los pacientes sin anemia, una mayor frecuencia de los diagnósticos de insuficiencia renal crónica y hepatopatías. Por el contrario, fue significativamente menor la presencia de cardiopatía isquémica, dislipemias y diabetes mellitus. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de insuficiencia cardíaca, neoplasias, deterioro cognitivo y otras patologías.

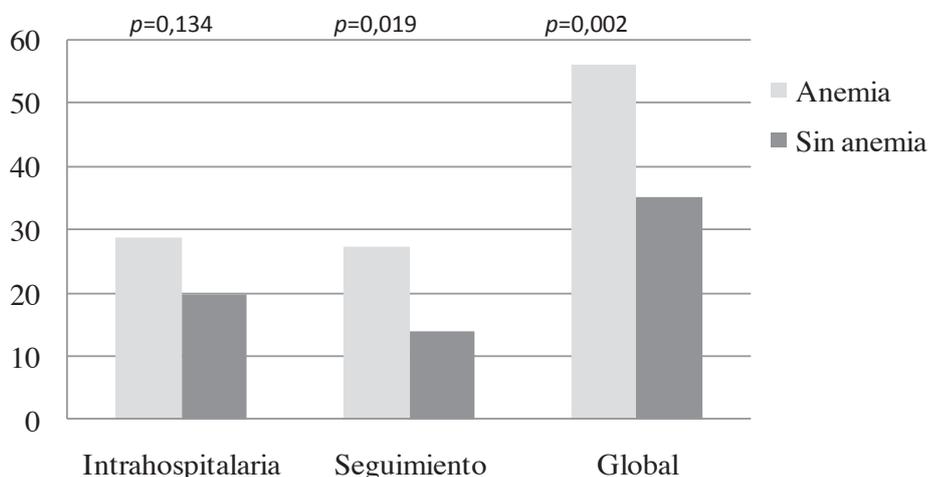
La cifra media de hemoglobina fue de 11,1 (DE=0,25) g/dL en mujeres y de 11,5 (DE=0,24) g/dL en hombres. Se encontraron cifras por debajo de la normalidad en 57 mujeres (54,3%) y 86 hombres (64,7%), representando en conjunto un 60,6% del total. Estos pacientes habían sido diagnosticados previamente de anemia solamente en un 36,7% de los casos.

Figura 1. Relación de la anemia con el deterioro funcional y el pronóstico vital en la evolución



A. Grado de dependencia valorado mediante el Índice de Barthel (Dependencia basal: <60 ptos.; Deterioro: descenso ≥ 10 ptos.). No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al deterioro funcional durante el ingreso o al año de evolución.

Figura 1 B



B. Se observa una mayor mortalidad global y durante el seguimiento en los pacientes con anemia con respecto a los que no la tienen.

Tabla 3. Factores asociados con la mortalidad a un año en el análisis univariante.

Variables	Muerte		p
	Sí (n=113)	No (n=121)	
Oxigenoterapia domiciliaria ¹	28 (24,8)	16 (13,2)	0,007
Déficit neurológico motor	20 (17,7)	8 (6,6)	0,010
Arteriopatía periférica	17 (15,0)	7 (5,8)	0,021
Neoplasia	37 (32,7)	13 (10,7)	<0,001
I. de Charlson >3	70 (62,0)	59 (48,8)	0,048
Anemia	80 (70,8)	63 (52,0)	0,002

Las variables se presentan como frecuencia absoluta (porcentaje).

¹Cualquier enfermedad respiratoria crónica que precisó de oxigenoterapia domiciliaria como parte de su tratamiento

El valor medio de hierro sérico fue de 38,7 (DE=25,7) µg/dL en mujeres y de 48,3 (DE=41,5) µg/dL en varones. Los valores medios de ferritina según sexos fueron de 285,7 (DE=495,5) ng/mL y 465,4 (DE=737,3) ng/mL respectivamente. Según el tipo de anemia se encontró una mayor frecuencia de anemia ferropénica (47,6%) que de procesos crónicos (29,4%), considerándose el resto (23,1%) como no diagnosticados.

Relación de la anemia con mortalidad, deterioro funcional, y reingreso hospitalario

En cuanto al deterioro funcional de los pacientes a lo largo del ingreso y durante el seguimiento, definido como un descenso de al menos diez puntos en el índice de Barthel con respecto al basal, no se encontró una diferencia significativa en la dependencia funcional basal entre el grupo de PPP con anemia y el de PPP sin anemia. Además, tampoco se observó una diferencia significativa en el deterioro funcional de los pacientes de ambos grupos a lo largo del ingreso y durante el seguimiento.

Tampoco se encontraron diferencias en el número de reingresos hospitalarios de los pacientes con anemia con respecto a los que no la presentaban. El 62,06% de los pacientes con anemia sufrió al menos un reingreso hospitalario, entre los pacientes sin anemia reingresaron el 53,33%, la media de ingresos fue de 1 (DE=1,2).

En cambio, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas (figura 1) con respecto a la mortalidad global y durante el seguimiento entre los dos grupos, siendo la mortalidad global en el grupo de pacientes con anemia del 55,94%, por un 35,22% en los pacientes sin anemia (p=0,003).

Además de la anemia, otros factores asociados a una mayor mortalidad al año de ingreso en el análisis univariante (p < 0,05) fueron la presencia de insuficiencia respiratoria debida a cualquier patología respiratoria crónica que precisó oxigenoterapia domiciliaria, la presencia de un déficit

neurológico de predominio motor, el diagnóstico previo de arteriopatía periférica, la existencia de una neoplasia activa de cualquier tipo y una puntuación mayor de 3 al aplicar el índice de Charlson (tabla 3).

Otras variables definitorias de paciente pluripatológico como antecedentes de cardiopatía isquémica, la presencia de insuficiencia cardíaca o de diabetes mellitus con afectación orgánica no mostraron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Se incluyeron en el modelo multivariante las variables asociadas con la mortalidad con una p < 0,20 en el análisis univariante, que fueron, además de las descritas anteriormente y mostradas en la tabla 3, la existencia de fibrilación auricular, cardiopatía isquémica previa, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. Tras realizar el análisis multivariante de regresión logística, las variables asociadas de forma independiente y significativa con la mortalidad fueron la presencia de anemia (OR=2,19; IC 95%=1,14 – 4,20), una puntuación mayor de 3 en el índice de Charlson (OR=1,22; IC 95%=1,08 – 1,39) y las patologías respiratorias crónicas que precisaron oxigenoterapia domiciliaria (OR=3,15; IC 95%=1,49 – 6,65).

Discusión

En nuestro trabajo, hemos confirmado que la presencia de anemia se asocia de forma independiente y significativa con la mortalidad a un año en una cohorte de pacientes pluripatológicos. Este dato, junto con la alta prevalencia de anemia encontrada en nuestros pacientes, remarca la importancia de esta enfermedad en el paciente pluripatológico. Este hallazgo contrasta con la clara tendencia a no considerar la anemia como un factor relevante en la evaluación de estos pacientes¹⁹⁻²¹. De forma casi rutinaria, la detección de cifras de hemoglobina por debajo de los valores de normalidad en pacientes pluripatológicos suele ser atribuida a la presen-

cia de numerosas patologías crónicas o, incluso, al simple envejecimiento, dada la edad avanzada de muchos de los pacientes pluripatológicos.

Como dato destacado, hemos encontrado además una alta prevalencia de anemia en nuestros pacientes en relación con otros trabajos^{3-9,19,22,23}. Ello puede explicarse por diferencias en el tipo de población estudiada²³⁻²⁵, que en nuestro caso concreto se refieren a dos factores fundamentales. En primer lugar, nuestra población de estudio, a diferencia de la mayoría de trabajos previos, realizados en pacientes ambulatorios^{3-9,12,20,21}, está compuesta por pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel, con la consiguiente morbilidad asociada. En segundo lugar, en nuestro estudio la edad no es un criterio de inclusión, a diferencia de trabajos previos, sino que se ha utilizado la existencia de diversas comorbilidades para seleccionar a los pacientes³⁻⁹.

En cuanto a los tipos de anemia, cabe reseñar la mayor frecuencia de anemia ferropénica que en estudios previos, en los que es más frecuente la anemia de procesos crónicos^{12,19,26}. Esto puede ser debido a la ya mencionada mayor carga de morbilidad presente en la muestra analizada. En todo caso, resulta llamativo comprobar cómo sólo en algo más de un tercio de los pacientes que presentaban anemia al ingreso, ésta había sido detectada previamente por sus médicos de referencia o en consultas o ingresos previos en nuestro centro; este hecho pone de manifiesto el infradiagnóstico de una patología potencialmente tratable y que afecta en gran medida a la calidad de vida de estos pacientes, tal y como ha sido descrito por otros autores^{4,7,9,23,27}.

Respecto a las variables asociadas a la anemia, se encontró una asociación estadísticamente significativa con la presencia concomitante de insuficiencia renal y hepática, no siendo así al analizar la asociación a otras variables presente en otros estudios, como a neoplasias, cardiopatías y los diferentes factores de riesgo cardiovascular²⁸⁻³⁰.

Otro dato discordante con trabajos previos es la falta de asociación entre la anemia y el deterioro funcional de los pacientes y su número de reingresos. Esto podría explicarse por la presencia de múltiples enfermedades crónicas en ambos grupos que influyen en dichos resultados de forma predominante, sin que la anemia sea un factor de suficiente relevancia.

La presencia de anemia, sin embargo, sí supone en nuestro estudio un factor asociado de forma significativa e independiente a una mayor mortalidad al año. La asociación entre anemia y mortalidad ha sido descrita previamente en pacientes ambulatorios con edades superiores a 65^{5,6} o 70 años⁹, sin embargo, esta relación en pacientes pluripatológicos con criterios claramente definidos como los propuestos en este trabajo ha sido abordada en escasos estudios¹. En

este sentido, estudios recientes apoyan la idea del beneficio de tratar la anemia en pacientes de edad avanzada utilizando tanto análogos de eritropoyetina como hierro intravenoso^{26,31}, logrando mejorar su calidad de vida y reducir su morbi-mortalidad^{12,32}. Todo ello, a pesar de que no se investigue su etiología de forma agresiva debido a la gran fragilidad de la población a la que nos referimos. A la luz de nuestros datos, por tanto, serán necesarios nuevos estudios específicos en pacientes pluripatológicos que valoren el efecto de las diferentes opciones terapéuticas para lograr una reducción de la mortalidad asociada a la anemia.

Las principales limitaciones que presenta nuestro trabajo son el número reducido de pacientes incluidos, el hecho de haberse llevado a cabo en un único centro y con población de la misma área de salud y el sesgo creado porque uno de los criterios de inclusión sea la anemia crónica.

En conclusión, en el presente estudio se demuestra la elevada prevalencia de la anemia en una cohorte de pacientes pluripatológicos definidos por criterios validados, que cada vez son más numerosos y frecuentes en las plantas de hospitalización de Medicina Interna. De igual forma, la asociación de esta patología con una mayor mortalidad al año en estos pacientes invita a prestar una mayor atención a su diagnóstico y tratamiento, aun cuando se desconozca la causa.

Bibliografía

- Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gavino L, Baron-Franco B, Fuentes A, Murcia-Zaragoza J, et al. Development of a new predictive model for polypathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med* 2011;22(3):311-7.
- Zambrana García JL, Velasco Malagón MJ, Díez García F, Cruz Caparrós G, Martín Escalante MD, Adarraga Cansino MD. Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2005;205(9):413-7.
- Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165(19):2214-20.
- Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A, et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "Health and Anemia" study. *PLoS One* 2008;3(4):e1920.
- Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006;107(10):3841-6.
- Riva E, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A, et al. Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: the Health and Anemia population-based study. *Haematologica* 2009;94(1):22-8.
- Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(5):719-24.
- Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(5):474-9.
- Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med* 2006;119(4):327-34.
- Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999;281(18):1714-7.
- Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(3 Suppl):S2-9.
- Balducci L, Ershler WB, Krantz S. Anemia in the elderly-clinical findings and impact on health. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58(2):156-65.

13. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.
14. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990;88(3):205-9.
15. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
16. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(3):179-86.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
18. Korner-Bitensky N, Wood-Dauphinee S, Siemiatycki J, Shapiro S, Becker R. Health-related information postdischarge: telephone versus face-to-face interviewing. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(12):1287-96.
19. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104(8):2263-8.
20. Argento V, Roylance J, Skudlarska B, Dainiak N, Amoateng-Adjepong Y. Anemia prevalence in a home visit geriatric population. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9(6):422-6.
21. Cohen HJ. Anemia in the elderly: clinical impact and practical diagnosis. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(3 Suppl):S1.
22. Ramel A, Jonsson PV, Bjornsson S, Thorsdottir I. Anemia, nutritional status, and inflammation in hospitalized elderly. *Nutrition* 2008;24(11-12):1116-22.
23. Maraldi C, Volpato S, Cesari M, Cavalieri M, Onder G, Mangani I, et al. Anemia and recovery from disability in activities of daily living in hospitalized older persons. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(4):632-6.
24. Beghe C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116 Suppl 7A:3S-10S.
25. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr* 2008;8:1.
26. Agnihotri P, Telfer M, Butt Z, Jella A, Cella D, Kozma CM, et al. Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(10):1557-65.
27. Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(3 Suppl):S10-3.
28. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardiaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(8):848-60.
29. Sharma S, Gage BF, Deych E, Rich MW. Anemia: an independent predictor of death and hospitalizations among elderly patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009;157(6):1057-63.
30. Muzzarelli S, Pfisterer M. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J* 2006;152(5):991-6.
31. Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009;15(9):727-35.
32. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev* 2006;20(4):213-26.