

Anemia en el adulto mayor

– un viejo conocido, un diagnóstico subvalorado –

Dr. Oscar López Locanto*, Dra. Limay Vásquez**, Dr. Aldo Fierro***

* Especialista en Medicina Interna. Especialista en Geriatria. Prof. Agdo. Clínica Médica.

** Residente de Medicina Interna.

*** Especialista en Medicina Interna. Especialista en Geriatria. Prof. Agdo de Clínica Médica.

Clínica Médica B. Hospital de Clínicas. Dr. Manuel Quintela. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo. Uruguay.

Resumen: la anemia es una entidad prevalente en el adulto mayor, con frecuencia es leve, la etiología es multifactorial y el diagnóstico nosológico es difícil. El impacto que provoca sobre la función es habitualmente ignorado. Determina menor resistencia física y mayor riesgo de discapacidad lo cual incrementa el riesgo de instalación de síndromes geriátricos tales como: caídas, deterioro cognitivo agudo (estado confusional agudo) o crónico con los consecuentes efectos adversos.

La importancia de su corrección se apoya en evidencia que demuestra reducción de la dependencia asociada a pérdida de la funcionalidad, con cifras de hemoglobina levemente superiores a las cifras consideradas normales. El tratamiento debe apoyarse en la causa de la anemia y en el estado funcional del adulto mayor; evitar el uso indiscriminado de metabolitos es parte del plan terapéutico.

Abstract: anemia is a prevalent disease in the elderly. It is often mild, multifactorial etiology and nosological diagnosis difficult. The impact caused on function is usually ignored. Determines less physical strength and increased risk of disability which increases the risk of installation of geriatric syndromes such as falls, acute cognitive impairment (acute confusional state) or chronic with consequent adverse effects.

The importance of its correction is supported by evidence showing reduction of dependence associated with loss of function, with hemoglobin levels slightly higher than figures considered normal. Treatment should be based on the cause of the anemia and the functional status in the elderly; avoid the indiscriminate use of metabolites is part of the therapeutic plan.

Palabras clave: anemia, adulto mayor, morbimortalidad.

Key words: anemia, elderly, morbimortality.

Importancia del tema

De acuerdo con la definición de anemia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) más del 10% de los adultos mayores procedentes de la comunidad tienen anemia, porcentaje que se duplica en los pacientes institucionalizados. A su vez la prevalencia de anemia aumenta con la edad avanzada alcanzando un 20% en los mayores de 85 años⁽¹⁾.

La anemia en el adulto mayor (AM) es frecuentemente normocítica y leve, con niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL en hasta un 90% de los individuos con anemia⁽²⁾.

El impacto clínico de la anemia leve en el AM se encuentra subvalorada. Recientes reportes de ancianos con

anemia leve procedentes tanto de la comunidad como institucionalizados, encontraron que la anemia es un predictor pronóstico independiente de aumento de la mortalidad a 5 años con significancia estadística^(3,4).

Asimismo la anemia se correlaciona con aumento significativo en la morbilidad, incluyendo: declinación en la capacidad física, aumento de las caídas, del deterioro cognitivo y hospitalizaciones⁽⁵⁻⁹⁾.

Definición

Las cifras de hemoglobina presentan una variabilidad dependiente de la edad, sexo, raza y del ambiente. Las cifras propuestas por la OMS contemplan parcialmente esta variabilidad conocida, ya que fueron establecidas de acuerdo con estudios poblacionales que a modo de ejemplo no incluían población mayor a 65 años.

E-mail: fierroaldo@adinet.com.uy

Criterios diagnósticos en adultos según la OMS, cifras de hemoglobina (Hg) menor a:

- Mujeres no embarazadas: 12 g/dL.
- Hombres: 13 g/dL.
- Afrodescendientes: 0,5-0,6 g/dL menor.

Información reciente ha demostrado que niveles levemente descendidos o normales de hemoglobina, según los puntos de corte definidos por la OMS para el diagnóstico de anemia, se relacionaron a un aumento en la morbilidad según la evaluación a través de distintos test de funcionalidad en los adultos mayores procedentes de la comunidad⁽¹⁰⁾. Se postula que esta vulnerabilidad aumentada a niveles levemente bajos o normalmente bajos de hemoglobina se vincule a una reducción en las reservas fisiológicas compensatorias propias de la edad.

Evidencia epidemiológica procedente de trabajos observacionales mostró una reducción en la discapacidad relativa a la pérdida de funcionalidad, e incluso de la mortalidad, en mujeres mayores de 65 años proce-

dentos de la comunidad con cifras de Hg de 14 g/dL comparativamente con niveles normales bajos (Hg=12 g/dL) (Ver Figuras 1 y 2)^(11, 12).

A pesar de los resultados obtenidos en trabajos observacionales, a la fecha sigue siendo controvertido el hecho de cambiar el punto de corte para el diagnóstico de anemia en el adulto mayor a un valor superior. Si bien se ha observado un descenso en la pérdida de funcionalidad, e incluso de la mortalidad en esta población, vinculadas de forma independiente a niveles mayores de hemoglobina, no se han llevado a cabo aún estudios intervencionistas que permitan establecer recomendaciones respecto al beneficio clínico de llevar las cifras de hemoglobina a valores mayores a través de intervenciones terapéuticas.

Caracterización de la anemia en el AM

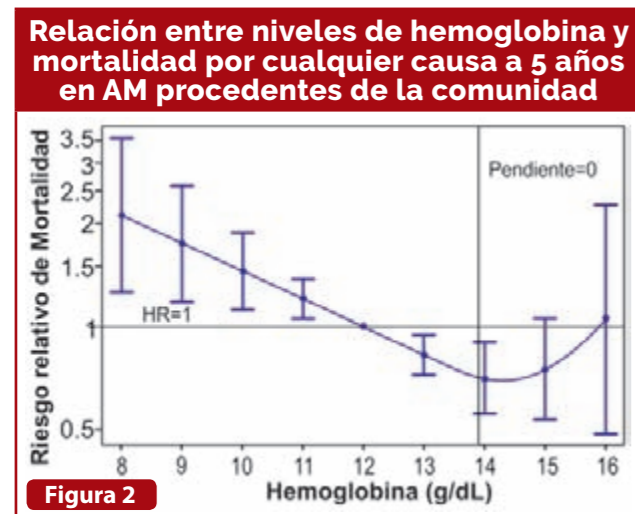
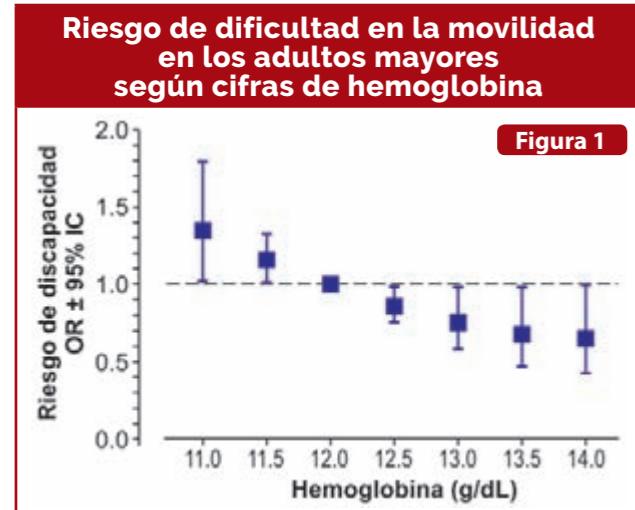
De acuerdo con investigaciones epidemiológicas recientes, se estima que la etiología subyacente de la anemia en el AM podría inicialmente caracterizarse de la siguiente forma:

- 1/3 secundarias a carencia de metabolitos, principalmente hierro,
- 1/3 inflamatorias crónicas o en el contexto de enfermedad renal crónica (ERC) y
- 1/3 anemia de causa inexplicable⁽²⁾.

Definir las tres categorizaciones puede ser dificultoso. La carencia de metabolitos como la cobalamina y su relación con la presencia de anemia, al igual que definir carencia de hierro como etiología resulta problemático. Muchas veces la carencia de cobalamina es subclínica⁽¹³⁾. De hecho, en el contexto de macrocitosis en la fórmula eritrocitaria son más frecuentes la presencia de síndromes mielodisplásicos (SMD), o el abuso de alcohol con respecto al diagnóstico de carencia de vitamina B12 como etiología de la anemia.

El gold standard para el diagnóstico de ferropenia es el estudio de médula ósea, pero es una prueba invasiva que infrecuentemente se realiza. Un perfil del hierro que incluya: niveles séricos de hierro, capacidad transportadora del hierro, saturación de transferrina, nivel sérico de ferritina tiene baja sensibilidad en el diagnóstico de carencia de hierro como causa de anemia en el AM⁽¹⁴⁾. Definir que la anemia es secundaria a ERC también es complejo debido a la necesidad de estimar el filtrado glomerular en este grupo de pacientes⁽¹⁵⁾.

La anemia de causa inexplicable, podría corresponder a múltiples anomalías, incluyendo: SMD, estadios precoces de la ERC, enfermedades inflamatorias y alteraciones en la célula madre hematopoyética o en los progenitores eritropoyéticos.



Evaluación y manejo inicial del adulto mayor con anemia

Tradicionalmente en la evaluación de un paciente con anemia el volumen corpuscular medio (VCM) constituye un parámetro inicial de aproximación a su causa. En las anemias normocíticas y microcíticas es de menor valor, especialmente en pacientes con ferropenia y comorbilidades.

La asociación de ferropenia y anemia inflamatoria en el AM es alta y su superposición dificulta la interpretación de los parámetros bioquímicos diagnósticos iniciales de rutina: VCM, saturación de transferrina, ferritina.

En vistas a la aproximación diagnóstica etiológica de la anemia presentamos un algoritmo diagnóstico inicial y de utilidad para el manejo terapéutico inicial de los AM con anemia (Ver Figura 3).

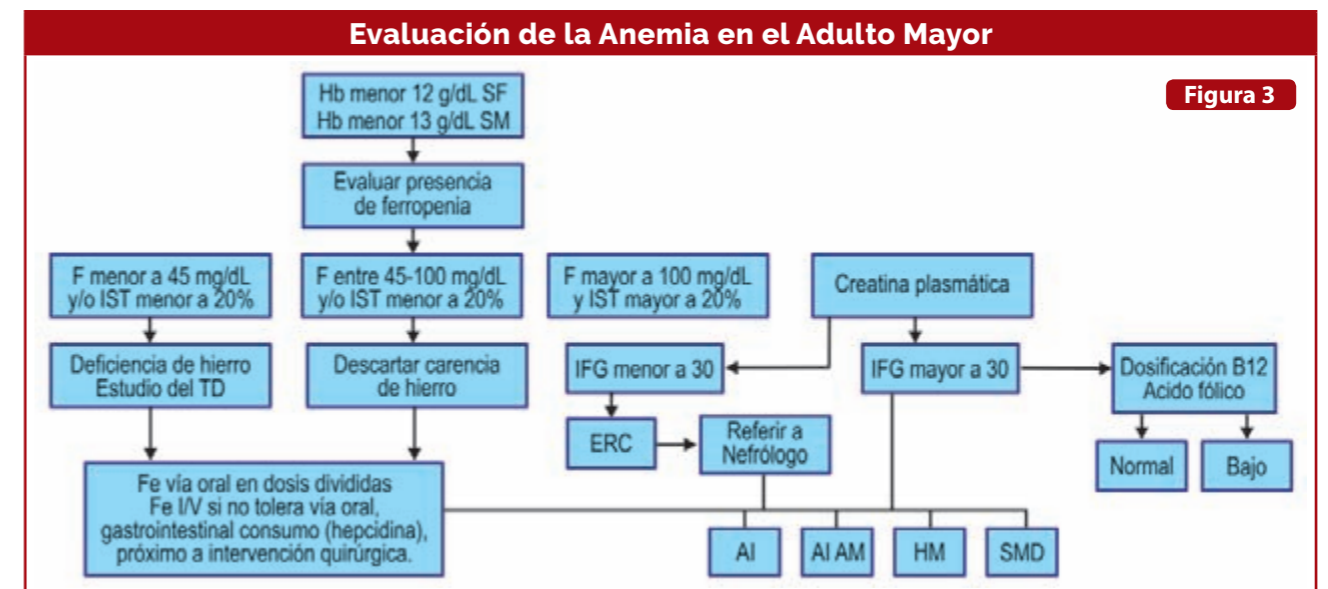
Una vez hecho el diagnóstico de anemia la evaluación comienza por valorar los niveles plasmáticos de hierro, fundamentalmente a través de la ferritina y la saturación de transferrina. Cuando los niveles de ferritina y/o saturación de transferrina descartan la carencia de hierro, la estimación del filtrado glomerular puede indicar ERC. Un punto de corte sugerido para considerar a la anemia como secundaria a ERC es menor a 30 mL/min de índice de filtrado glomerular (IFG), estando indicada la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Cuando los valores de ferritina o saturación de transferrina no son determinantes, otras pruebas diagnósticas y terapéuticas deben implementarse en vistas a diferenciar ferropenia de anemia inflamatoria. Para excluir la deficiencia de

hierro absoluta se recomienda en este escenario una prueba terapéutica con hierro⁽¹⁶⁾.

Estudio etiológico de la anemia en el AM

Debido a que el AM frecuentemente asocia comorbilidad y a su vez está bajo tratamiento con múltiples fármacos, algunos de los cuales pueden contribuir a la anemia, la etiología puede ser difícil de determinar incluso después de una exhaustiva investigación, incluido el examen de médula ósea. Por otro lado una proporción significativa (30-50%) de AM presumiblemente asocian distintas etiologías.

Un importante estudio de prevalencia, el estudio NHANESIII, describió las causas de anemia en el AM. Dentro de las etiologías descritas 34% se explicaban por carencia de metabolitos: hierro, ácido fólico, vitamina B12, solas o combinadas. Un 12% eran en el contexto de ERC, 20% debidas a enfermedades crónicas y 34% de causa inexplicable. El 60% de las carenciales se explicaban por déficit de hierro y dentro de éstas la mayoría se asociaban a pérdidas sanguíneas crónicas gastrointestinales⁽²⁾. Otra etiología de ferropenia a tener presente en el AM es la enfermedad celíaca, infradiagnosticada en esta población. El diagnóstico puede ser dificultoso debido a que los síntomas son sutiles, existe un bajo índice de sospecha de dicha enfermedad en personas de edad avanzada y generalmente el diagnóstico se desvía hacia otras condiciones clínicas como neoplasias malignas.



F: niveles sérico de Ferritina, IST: Índice de saturación de la Transferrina, IFG: Índice de Filtrado Glomerular, AI: Anemia Inflamatoria, AIAM Anemia Inexplicable del Adulto Mayor, SMD Síndrome Mielo Displásico, HM Hemopatía Maligna, (ej.: Leucemia Linfóide Crónica).

Distinción entre anemia ferropénica y anemia inflamatoria

Una eritropoyesis ineficaz debido a restricción de hierro puede ser secundaria a una deficiencia absoluta del metabolito, al secuestro del hierro mediado por hepcidina y/o a una deficiencia funcional en el contexto de un estímulo aumentado para la eritropoyesis^(17,18).

Típicamente la anemia por enfermedades crónicas (anemia inflamatoria) se caracteriza por hiposideremia y, a pesar de adecuados depósitos de hierro, disminución en la entrega desde los macrófagos para su utilización⁽¹⁹⁾.

La ferritina es un marcador sérico de los depósitos de hierro y generalmente, niveles por debajo de 35 ng/dL son altamente sugestivos de anemia secundaria a carencia de hierro⁽²⁰⁾. Es importante saber que los niveles de ferritina aumentan con las enfermedades agudas e inflamatorias, y en algunos pacientes con anemia secundaria a deficiencia de hierro que cursan de forma concomitante procesos inflamatorios agudos, los niveles de ferritina pueden encontrarse falsamente elevados. Un punto de corte de 45 ng/dL presenta una mayor sensibilidad para el diagnóstico de ferropenia en adultos mayores (Ver Tabla 1)⁽²¹⁾.

Recientemente el receptor soluble de la transferrina (sTfr) se ha propuesto como un parámetro con buena sensibilidad para el diagnóstico de ferropenia en el adulto mayor. Dicho receptor se encuentra sobreexpresado en la membrana celular de los precursores eritroides cuando la cantidad de hierro que alcanza las superficies celulares se encuentra disminuida. Por lo tanto, los valores plasmáticos del sTfr se correlacionan inversamente con los depósitos de hierro tisular. Valores elevados (mayores a 9,9 mg/L) son predictivos de deficiencia de hierro. El índice del sTfr tiene incluso mayor valor predictivo para evaluar los depósitos de hierro en el AM. La principal limitante de éste parámetro es su baja disponibilidad⁽²²⁾.

Déficit de vitamina B12

A pesar de que clásicamente la anemia se ha considerado una complicación de la carencia de vitamina B12 en el AM, la evidencia disponible para demostrar la asociación entre los niveles plasmáticos subnormales de vitamina B12 y la presencia de anemia es limitada e inconcluyente en esta población. De forma similar, no se ha demostrado una clara asociación entre los niveles plasmáticos descendidos de vitamina B12 y el valor del VCM. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no mostraron ningún efecto con la administración de vitamina B12 a pacientes con niveles plasmáticos subnormales. Las cifras de hemoglobina y el valor del VCM se mantuvieron incambiados. Igualmente se requieren ECA con un

Niveles de ferritina en sangre en adultos mayores con anemia ferropénica

Niveles de Ferritina en Sangre (ng/mL)	Tasa de Probabilidad	Riesgo de deficiencia de hierro(%)
<19	41	95
19 a 45	3.1	61
46 a 100	0.46	18
>100	0.13	6

Tabla 1

período de seguimiento más prolongado luego de la intervención, ya que el período de seguimiento de los ECA citados fue de 1 a 3 meses.

Se plantea por tanto que la concentración plasmática disminuida de vitamina B12 por sí sola no sea causa suficiente para el desarrollo de anemia. Se requieren estudios observacionales longitudinales adecuadamente diseñados y estudios intervencionistas con un tamaño muestral adecuado, y un período de seguimiento mayor, en vistas a demostrar la asociación entre niveles subnormales de vitamina B12 y la presencia de anemia en el AM⁽²³⁾.

Anemia inexplicable

Gurlanik y col. reportaron que aproximadamente en 1/3 de los pacientes mayores a 65 años con anemia, ésta no podía explicarse por deficiencias nutricionales, enfermedades inflamatorias y/o insuficiencia renal, y utilizaron el término anemia inexplicable para definir a este grupo de pacientes. La prevalencia de esta entidad parecería aumentar con la edad avanzada y la fragilidad.

Generalmente, la severidad es leve-moderada con un descenso promedio de 1 g/dL por debajo del límite inferior establecido por la OMS para el diagnóstico de anemia. Característicamente los glóbulos rojos son de tamaño normal y el frotis de sangre periférica es normal sin evidencia de destrucción intravascular o dismorfias eritrocitarias sugestivas de SMD⁽²⁴⁾.

Dentro de los factores que contribuyen a la anemia inexplicable, la mayoría se vinculan a cambios fisiológicos propios del envejecimiento, como:

- descenso en el IFG propio de la edad, incluso clínicamente no manifiesto lo que acarrea una disminución en la producción de eritropoyetina (EPO)⁽²⁵⁾,
- envejecimiento de las células madres hematopoyéticas⁽²⁶⁾,
- cambios endocrinológicos (insuficiencia androgénica y estrogénica)⁽²⁷⁾,
- aumento en los niveles plasmáticos de citoquinas inflamatorias propios de la edad en ausencia de enfermedad inflamatoria demostrada u obesidad⁽²⁸⁾ y
- los SMD⁽²⁹⁾.

Esta última entidad no debe ser considerada como anemia inexplicable. Debido a que la anemia en estas circunstancias puede presentar características similares a la anemia inexplicable (*exclusión de carencia de hierro, B12, ácido fólico, exclusión de ERC como causa, ausencia de enfermedad inflamatoria subyacente evidente*), puede inicialmente clasificarse como anemia inexplicable.

Medidas terapéuticas

El tratamiento dependerá de la causa subyacente. Destacaremos aspectos terapéuticos relacionados a la anemia inflamatoria y a la anemia inexplicable. El resto de las etiologías mantienen similares pautas terapéuticas a los no AM, es necesario tener en cuenta que el uso empírico de metabolitos no es un procedimiento terapéutico adecuado.

Tratamiento de la anemia inflamatoria e inexplicable

Como primera medida se recomienda el tratamiento de la enfermedad crónica subyacente, no siendo siempre satisfactorio.

Dos pequeños trabajos intervencionistas han comunicado un aumento de la Hg de aproximadamente 3 g/dL tras la administración de eritropoyetina alfa en pacientes AM con anemia inflamatoria de causa distinta al cáncer. Los ECA para evaluar el impacto de la corrección de la anemia en la prevención o atenuación

de resultados adversos, tales como discapacidad en AM están actualmente en curso⁽³⁰⁾.

Respecto a la anemia inexplicable, por definición, los pacientes no tienen una anemia bien caracterizada explicable por una única causa. No se han diseñado ECA para evaluar la eficacia de la EPO específicamente para este grupo de pacientes. A la fecha, por tanto, no se encuentra definido el tratamiento de este subgrupo de pacientes⁽³¹⁾.

La terapia transfusional a la espera de tratamientos específicos para la anemia inexplicable y el SMD, sigue siendo una herramienta terapéutica importante cuando está indicada. Debe evitarse como herramienta terapéutica a largo plazo debido a sus efectos secundarios⁽³²⁾.

Impacto de la anemia en el AM

Anemia e impacto funcional

La existencia de anemia se asocia a menor resistencia física y mayor riesgo de discapacidad en los AM siendo uno de los objetivos fundamentales en este grupo etario: mantener o mejorar la función⁽³³⁾.

En el estudio Woman's Health and Aging Studies (WHAS), realizado en mujeres mayores a 70 años procedentes de la comunidad, se observó objetivamente mediante la evaluación de la movilidad a través de la escala SPS (*Summery Performance Score: deambulación a trayectos cortos, paso de sedestación a bipedestación y equilibrio en bipedestación*) mejores puntuaciones en las pacientes

con Hg alrededor de 14 g/dL que con cifras de Hg tanto por encima o por debajo de 14 g/dL. En el análisis multivariado la anemia leve se asoció con un incremento del riesgo de dificultad en la movilidad. En un estudio prospectivo⁽³²⁾ realizado en 1744 AM (*edad promedio 77±5 años*) demostró que los ancianos con anemia al inicio del estudio presentaban un mayor deterioro del estado funcional en un seguimiento a 4 años, respecto a los pacientes no anémicos.

Se ha demostrado asimismo que la anemia multiplica por 3 el riesgo de padecer una caída y que ésta suele ser más grave⁽³³⁾.

Anemia y alteraciones cognitivas

Un estudio transversal reciente evaluó la relación entre anemia leve en una cohorte de 364 mujeres de entre 70-80 años con un Minimental Test de Folstein (MMSE) mayor a 24 y observó que las pacientes anémicas tenían un riesgo 4 veces mayor de obtener peores puntuaciones⁽³⁴⁾. Otro estudio observó que aquellos pacientes anémicos al inicio del seguimiento tenían un deterioro cognitivo mayor a los 4 años evaluado por escala de Pfeiffer⁽³⁵⁾.

Por otro lado, se ha constatado que la anemia es un factor predisponente para el desarrollo de síndrome confusional agudo en los pacientes hospitalizados y que su corrección contribuye a la normalización de las alteraciones cognitivas⁽³⁶⁾.

Anemia y mortalidad

Distintos estudios han demostrado que la anemia es un factor predictivo de mortalidad a mediano y largo plazo en el adulto mayor. Un estudio realizado en 5.888 pacientes mayores a 65 años procedentes de la comunidad, con un período de seguimiento de 11 años, observó que la mortalidad global y de origen cardiovascular fue de forma estadísticamente significativa mayor en aquellos a quienes de acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS se les había diagnosticado anemia, respecto a los no anémicos. Datos similares se obtuvieron al evaluar a ancianos frágiles procedentes de la comunidad o a AM institucionalizados⁽³³⁾.

Conclusiones

La anemia es común en los adultos mayores y es un factor de riesgo independiente para aumento de la morbimortalidad, la cual se expresa por: discapacidad, dependencia, caídas, hospitalizaciones y sus consecuencias. Dichos efectos deletéreos se observan incluso con leves descensos en el valor de la hemoglobina, lo que le otorga especial relevancia clínica a la anemia leve en este rango etario. Una aproximación diagnóstica etiológica oportuna permitirá realizar intervenciones terapéuticas dirigidas a la corrección de la anemia y al tratamiento de la causa subyacente.

Recibido: 17/09/2016
Aprobado: 04/11/2016

Bibliografía

- Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol.* 2008; 45:210-217.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263-2268.
- Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999; 281:1714-1717.
- Kikuchi M, Inagaki T, Shinagawa N: Five-year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1226-1228.
- Penninx BW, Pluijm SM, Lips P, et al. Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:2106-2111.
- 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; 61:474-479.
- Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, et al. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med.* 2003; 115: 104-110.
- Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med.* 2006; 119:327-334.
- Chaves PH, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM, Semba R, Fried LP: Association between mild anemia and executive function impairment in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:1429-1435.
- Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, et al. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med.* 2003; 115:104-110.
- Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, et al. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52: 1811-1816.
- Chaves PHM, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50:1257-1264.
- Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:62-81.
- Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, et al: Diagnosis of iron anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002; 162:445-449.
- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al: Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: A pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51:395-406.
- Lawrence Tim Goodnough. Evaluation and management of anemia in the elderly. *American Journal of Hematology,* 2014; 89(1): J88-96.
- Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood.* 2010; 115:3810-3816.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010; 116: 4754-4761.

Bibliografía

- Roy CN, Andrews NC: Anemia of inflammation: The hepcidin link. *Curr Opin Hematol.* 2005; 12:107-111.
- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy WPC. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med.* 1992 Mar-Apr; 7(2):145-53.
- Guyatt GH, Patterson C AM. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med.* 1990 Mar; 88(3):205-9
- Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, et al: Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002; 162:445-449.
- Wendy PJ den Elzen*1, Gerda M van der Weele1, Jacobijn Gussekloo1 RGW. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people. *BMC Geriatrics.* 2010; 10:42.
- Richard Woodman, Luigi Ferrucci and Jack Guralnik. Anemia in older adults *Curr Opin Hematol.* 2005; 12:123-128.
- Spivak JL. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. *J Perinat Med.* 1995; 23(1-2):13-7.
- Dumble M, Moore L, Stuart M. Chambers, Geiger H, Van Zant G, Goodell M, LAD. The impact of altered p53 dosage on hematopoietic stem cell dynamics during aging. *Blood.* 2007 109:1736-1742.
- Ferrucci L, MD, PhD, Maggio M, MD, Bandinelli S, MD, Basaria S, MD, Lauretani F, MD, Ble A, MD, Valenti G, MD, Ershler W, MD, Guralnik J, MD, PhD, and Longo D. Low Testosterone Levels and the Risk of Anemia in Older Men and Women. *Arch Intern Med.* 2006; 166(13):1380-1388.
- Macdougall IC, Cooper AC: Erythropoietin resistance: The role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:39-43.
- Steensma DP, Bennett JM: The myelodysplastic syndromes: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:104-130.
- Ershler WB, Artz AS, Kandahari MM: Recombinant erythropoietin treatment of anemia in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49:1396-1397.
- 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; 55:1557-1565.
- Beyerl C, Compté N, Busuioc A, Cappelle S, Lanoy CCE. Anemia and transfusions in geriatric patients: a time for evaluation. *Hematology.* 2010 Apr; 15(2):116-21.
- Artz AS. Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol.* 2008; 45:261-266.
- Chaves PH, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM, Semba R, Fried LP: Association between mild anemia and executive function impairment in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:1429-1435.
- Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ: Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med.* 2006; 119:327-334.
- R. Eisenstaedt, B. Penninx, R. C. W. Anemia in the elderly: Current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006 Jul; 20(4):213-26.