

Causas de anemia en pacientes mayores de 65 años, remitidos al servicio de Hemato-Oncología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano, Barranquilla 2013 – 2015

Causes of anemia in patients older than 65 years, referred to the service of Hematology-Oncology of the Fundación Hospital Universitario Metropolitano, Barranquilla 2013 - 2015

Jaime Villanueva¹, Alvaro Santrich², Mónica Niño³

¹MD Internista Hematólogo, docente del posgrado de medicina interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

²MD Cirujano. Asesor metodológico, coordinador de investigación de posgrado médico quirúrgico. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

³MD Residente de III año del posgrado de medicina interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

Resumen

Introducción: la anemia es un problema mundial de salud pública que afecta tanto países en desarrollo como desarrollados con importantes consecuencias para la salud humana.

Objetivo: describir las causas de anemia en pacientes mayores de 60 años, remitidos al servicio de Hemato-Oncología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano (FHUM), Barranquilla 2014-2015.

Materiales y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo, en pacientes mayores de 65 años, remitidos por medicina interna al servicio de Hemato-Oncología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano, de la ciudad de Barranquilla, en el periodo 1ro de enero de 2013 a 31 de diciembre de 2015; no se realizó muestreo, por tratarse de una muestra por conveniencia; para un total de 63 pacientes.

Resultados: mayor prevalencia en el sexo masculino con el 55.6%, media de edad 72.1 ± 4.6 años; niveles medios de hemoglobina en la primera consulta 9.8 ± 0.4 g/dl; el hemograma fue la herramienta diagnóstica más utilizada 100%; le sigue en su orden los reticulocitos 76.1%, el perfil férrico 49.2%, el extendido de sangre periférica 38% y el aspirado de médula ósea 12.6%.

Conclusión: las principales causas identificadas de anemia fueron: anemia por enfermedad crónica (33.4%), anemia ferropénica (23.8%), la anemia secundaria a leucemias y linfomas (17.4%), anemia megaloblástica (11.1%); no se logró determinar la

etiología de la anemia en el 7.9% y en el 30,1% no se reportaron patologías asociadas, lo anterior podría estar relacionado con las anemias de causa inexplicada.

Palabras clave: anemia, pacientes mayores.

Abstract

Introduction: Anemia is a global public health problem that affects both developing and developed countries with important consequences for human health.

Objective: Describe the causes of anemia in patients older than 60 years, referred to the service Hematology - Oncology of Fundación Hospital Universitario Metropolitano (FHUM), Barranquilla 2014-2015.

Materials and Methods: Descriptive retrospective and prospective study, in patients over 65 years, sent by internal medicine at the service of Hematology - Oncology at the Fundación Hospital Universitario Metropolitano, the city of Barranquilla, in the period 1 January 2013 to 31 December 2015; no sampling was done, because it is a convenience sample; for a total of 63 patients. Epi Info 3.5.1 software was used for tabulation of information.

Results: Higher prevalence in males with 55.6%, mean age 72.1 ± 4.6 years; mean hemoglobin levels in the first consultation 9.8 ± 0.4 g/dl; The CBC was the most commonly used diagnostic tool 100%; next in the order reticulocytes 76.1%, 49.2% ferric profile, the blood smear 38% and bone marrow aspirate 12.6%.

Conclusion: The main causes of anemia identified were: anemia of chronic disease (33.4%), iron-deficiency anemia (3.8%), secondary anemia to leukemia and lymphoma (17.4%), megaloblastic anemia (11.1%); it was not possible to determine the etiology of anemia in 7.9% and 30.1% reported no

Correspondencia:

Jaime Villanueva. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

jaimea1@hotmail.com

Recibido: 02/07/16; aceptado: 15/09/16

comorbidities, this could be related to anemia unexplained cause.

Key words: Anemia, elderly patients.

Introducción

La anemia es un problema mundial de salud pública que afecta tanto países en desarrollo como desarrollados con importantes consecuencias para la salud humana, el desarrollo social y económico. Se produce en todas las etapas del ciclo de vida, aunque es más frecuente en las mujeres embarazadas y los niños pequeños, debido al incremento en la expectativa de vida, se ha visto un incremento en la incidencia de anemia en la población adulta mayor.

Usando la definición de la OMS y de acuerdo a los estudios epidemiológicos NHANES III, entre el 10 y el 30% de las personas mayores de 65 años presenta anemia. (1,2) Identificar la causa de anemia en pacientes añosos con numerosas comorbilidades y polifarmacia es frecuentemente complicado y muchas veces considerada como imposible; con respecto a la etiología vale señalar que las principales causas son las anemias por pérdidas/deficiencias nutricionales, con un 34%, anemias asociadas a enfermedades crónicas con un 32% y anemias no explicadas o no diagnosticadas (anemia idiopática del envejecimiento) con un 34%, estas frecuencias dieron origen a la teoría etiológica de los tercios. (3,4)

Es importante señalar que la anemia es una patología que probablemente está estrechamente relacionada a varias patologías amenazantes para su salud, pronóstico y calidad de vida; no es correcto subestimar este padecimiento y considerarlo como consecuencia inevitable del envejecimiento. (5) Hay que realizar estudio etiológico en los pacientes con el fin de llegar a su categorización y poder aplicar la terapia más adecuada, pero sin olvidar que un porcentaje no despreciable de casos son etiquetados como "anemia del anciano", término dudosamente correcto y que es un diagnóstico de exclusión. (6)

En los adultos mayores el aumento de la expectativa de vida en las recientes décadas hace necesario estudiar el origen de la anemia, el cual es un problema frecuente en las personas mayores, relacionada con un aumento de la morbilidad y mortalidad. A partir de los 65 años de edad la aparición de anemia de origen incierto es algo muy frecuente en la población. Se ha reconocido que a nivel medular hay una tendencia a la aparición de sustancia grasa que sustituye al tejido, así mismo está demostrado que la capacidad de respuesta de la médula se atenúa y la presencia de algún tipo de neoplasias es más frecuente a partir de esta edad.

Con frecuencia son derivados a la consulta de hematología pacientes mayores, con anemias en estudio, que durante mucho tiempo han venido siendo asociadas a la senectud; sin embargo, no es poco frecuente que estas anemias sean secundarias a una neoplasia subyacente de origen hematopoyético. (7) Por lo anterior, y dada la implicancia en salud pública, las sociedades científicas y grupos de estudio implicados en la hematología, deberían estimular el desarrollo y la difusión del conocimiento de los desórdenes eritrocitarios, no solo para los colegas sino también fomentando el requerimiento de la consulta a la población en general; el reconocimiento de las causas de anemia en pacientes mayores, especialmente los que llevan a ser valorados por la especialidad, orientarán hacia el comportamiento de la etiología de la anemia en estos pacientes; así establecer un algoritmo diagnóstico a seguir durante el estudio de este padecimiento, garantizando un diagnóstico efectivo, optimizando los recursos utilizados para el mismo, sin exponer al paciente a procedimientos innecesarios y costosos para el sistema de salud; lo que lleva a justificar la realización de esta investigación.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo. Pacientes mayores de 65 años, remitidos por medicina interna al servicio de Hemato-Oncología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano, de la ciudad de Barranquilla, en el periodo 1ro de enero de 2013 a 31 de diciembre de 2015; no se realizó muestreo, por tratarse de una muestra por conveniencia; para un total de 63 pacientes. La información se obtuvo de fuente secundaria, debido a que se tomó directamente de las historias clínicas.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 65 años.
- Pacientes remitidos por el servicio de medicina interna al servicio de hemato-oncología para estudio de síndrome anémico.
- Datos completos en historia clínica de variables en estudio.

Se excluyeron:

- Pacientes renales crónicos.
- Pacientes con datos incompletos en historia clínica.

Posterior a la selección de los pacientes en estudio, los datos de variables en estudio se llevaron a formato diseñado para la recolección de la información; cada formulario fue ingresado a programa Epi-Info 3.5.1, para su tabulación; para esto se utilizó estadística descriptiva (variables cualitativas y cuantitativas), donde se valoraron frecuencias absolutas,

porcentajes, medias estadísticas con desviación estándar, entre otros parámetros.

Resultados

La distribución de frecuencia del sexo en adultos mayores, remitidos para estudio de anemia al servicio de Hemato-Oncología, mostró mayor prevalencia en el sexo masculino con el 55.6%.

La distribución de la edad de la muestra estudiada, evidenció mayor frecuencia en pacientes entre los 66 a 75 años, con un 85.7%, seguida de pacientes entre 76 a 85 años con el 11.1% y 86 y más años 3.2% (Media edad: 72.1 ± 4.6 años). (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de acuerdo a la edad.

Edad	No	%
66 - 75 años	54	85.7%
76 - 85 años	7	11.1%
≥ 86 años	2	3.2%
Total	63	100%

Fuente: Historias clínicas de pacientes de la FHUM

Al momento de la primera consulta, se observaron niveles de hemoglobina (Hb) entre 9.1 a 10 en el 66.6% de los pacientes, entre 10.1 a 11 g/dl el 30.2% y niveles ≤ 9 g/dl un 3.2% (Media hemoglobina (Hb): 9.8 ± 0.4 g/dl). (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de acuerdo a niveles de hemoglobina en primera consulta

HB	No	%
≤ 9 g/dl		3.2%
9.1 - 10 g/dl	42	66.6%
10.1 - 11 g/dl	19	30.2%
Total	63	100%

Fuente: Historias clínicas de pacientes de la FHUM

La distribución según la etiología de las anemias, evidenció que en la mayor frecuencia se presentó anemia por enfermedad crónica (33.4%), le sigue la anemia ferropénica en el 23.8%, la anemia secundaria a leucemias y linfomas 17.4%, anemia megaloblástica 11.1%, otras causas hematológicas 6.4% (anemia sideroblástica y mielomas) y por último no se logró determinar la etiología en el 7.9%. (Tabla 3).

La distribución de comorbilidades en la población en estudio, evidenció que la de mayor frecuencia fue la hipertensión arterial con el 30.1%, le siguen las úlceras digestivas el 14.2% y las neoplasias (Ca colon, Ca

próstata, Ca ovario, Ca gástrico y Ca pulmonar) 14.2%, infecciones 7.9% al igual que la enfermedad inflamatoria intestinal, otras comorbilidades 9.5%; por último se menciona que no se reportaron comorbilidades asociadas en el 30.1%. (Tabla 4).

Tabla 3. Distribución de acuerdo a etiología de anemia.

Etiología	No	%
AEC	21	33.4%
Anemia ferropénica	15	23.8%
Anemia megaloblástica	7	11.1%
Leucemias o Linfomas	11	17.4%
Otras hematológicas	4	6.4%
No determinada	5	7.9%
Total	63	100%

Fuente: Historias clínicas de pacientes de la FHUM
AEC: Anemia por enfermedad crónica.

Tabla 4. Distribución de acuerdo a comorbilidades asociadas

Comorbilidades	No	%
HTA	19	30.1%
Neoplasias	9	14.2%
Úlceras digestivas	9	14.2%
EII	5	7.9%
Artritis reumatoide	4	6.3%
Infecciosas	5	7.9%
Otras	6	9.5%
Ninguna	18	30.1%

Fuente: Historias clínicas de pacientes de la FHUM
HTA: hipertensión arterial. EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

El hemograma fue la herramienta diagnóstica más utilizada 100%; le sigue en su orden los reticulocitos 76.1%, el perfil férrico 49.2%, el extendido de sangre periférica 38% y el aspirado de médula ósea 12.6%.

Tabla 5. Distribución de acuerdo a ayudas diagnósticas

Ayudas diagnósticas	No	%
Hemograma	63	100%
Reticulocitos	48	76.1%
Perfil férrico	31	49.2%
ESP	24	38%
Aspirado de médula	8	12.6%
Otras	21	33.3%

Fuente: Historias clínicas de pacientes de la FHUM
ESP: extendido de sangre periférica.

Discusión

Teniendo en cuenta los rangos de hemoglobina dispuestos por la OMS para determinar un rango patológico para el diagnóstico de anemia, en este estudio se encontró que el 85,7 % de los pacientes estaban entre los 66 a 75 años de edad y tan solo el 3,2% eran mayores de 85 años. Lo anterior, contrario a las descripciones realizadas en estudios multicéntricos, (8) aleatorizados publicados por la Asociación Americana de Geriátrica (9) así como, en un estudio comparativo hecho en pacientes de la comunidad y referidos al servicio hospitalario en Clínica de Mayo por Ania y cols, (10) donde la edad es directamente proporcional a la frecuencia de aparición de la anemia, es decir, en mayores de 85 años se esperaría hallar la mayor prevalencia.

Sin embargo, es importante tener en cuenta, que este estudio es hecho en población adulta mayor que logra acceder a los servicios de salud hospitalarios, que inicialmente fueron abordados en centros de atención de primer nivel, y a su vez, fueron valorados y estudiados en consulta especializada de medicina interna, y finalmente fueron remitidos a valoración y estudio por hematología. Lo anterior en relación con el proceso que debe seguir un paciente, así como la inversión económica para su desplazamiento, que está sujeta a la limitación física para su movilización y la red de apoyo social disponible para su cuidado. En pacientes de mayor edad, los factores anteriormente descritos juegan un papel definitorio en la oportunidad de acceder a la atención médica.

Los rangos de hemoglobina con los que inicialmente los pacientes consultaron al servicio de hematología estuvieron entre 9,1 y 10 gr/dl el 66,6%, y cifras menores a 9 gr/dl el 3,2%. Mientras que, en revisiones encontradas en los EEUU como el estudio de Eisenstaedt (11) sobre la prevalencia de anemia grave (Hb < 10 g/dl) es relativamente baja. (11–13%) Es importante conocer el grado de anemia en un paciente geriátrico, pues incide directamente en el pronóstico vital y funcional, como lo reportan Zakai (12) y Chave (13). Diferentes estudios han constatado que la anemia es un factor predictivo de mortalidad a medio y largo plazo en pacientes ancianos. (5,14) Cuando la Hb desciende por debajo de 12 g/dl la producción de eritropoyetina se incrementa significativamente, al igual que las complicaciones en pacientes posquirúrgicos mientras que la sensación de calidad de vida global evaluado con escala validadas (SF-36, EuroQol-5D, etc.), desciende de forma importante en esos pacientes como lo menciona Balducci; (5) sin olvidar los mecanismos hemodinámicos que se activan debido a la reducción en el transporte de Oxígeno a los tejidos, que se traducen finalmente, en hipertrofia del

ventrículo izquierdo que favorecería la aparición de disfunción cardíaca y sería por ello un predictor de eventos vasculares futuros. De esta forma, existe una relación directa entre la cifra de Hb y el pronóstico (vital y/o funcional) del paciente anciano, teniendo peor pronóstico quienes tienen cifras de hemoglobina más bajas, la mortalidad fue más elevada en el primer (49%) y quinto (41%) quintil en comparación con segundo, tercer o cuarto quintil reportado en el estudio prospectivo de Zakai. (12)

Las principales causas identificadas de anemia fueron: anemia por enfermedad crónica (33.4%), anemia ferropénica (23.8%), la anemia secundaria a leucemias y linfomas (17.4%), anemia megaloblástica (11.1%); este comportamiento es contradictorio a las grandes revisiones, que reúnen las causas de la anemia en esta población en 3 grandes grupos: las deficitarias o carenciales, las asociadas a trastornos crónicos y las inexplicadas. Cada uno de estos grupos supone un tercio aproximadamente de los casos; (4) poniendo en evidencia la relevancia de realizar el estudio ordenado y profundo cuando nos enfrentamos a un anciano con anemia, con el propósito de poder llegar a conocer su etiología, teniendo siempre en cuenta que dicha anomalía no es explicable simplemente por el envejecimiento. Además, de las causas deficitarias y las relacionadas con padecimientos crónicos, el hallazgo de neoplasias hematológicas originadas tanto en la médula ósea como en ganglios linfáticos como tercera causa de anemia en esta población, a partir de una alteración en el hemograma, que en un tiempo fue considerada como inherente a este grupo etareo o incluso atribuible a otros padecimientos de base, conduce a redireccionar la forma como se interpreta esta manifestación de citopenia en los adultos mayores, e incluir como parte del estudio sistemático el hemograma y adoptar un algoritmo diagnóstico ajustado a la etiología, así como a su grado de frecuencia.

Adicionalmente en cuanto a la diferenciación que se hace actualmente en la identificación de anemia de acuerdo a los niveles de Hb en relación con el sexo, es claro que no hay diferencias relevantes en hacer distinción si es de sexo femenino o masculino, en este sentido, es evidente que en mujeres premenopáusicas los criterios de anemia dependerán del género mientras que en las posmenopáusicas (como las ancianas) podrían ser independiente del sexo, sin embargo, esta última afirmación no tiene el consenso general de los expertos.

En cuanto a los niveles de hemoglobina utilizados para hacer el diagnóstico de anemia en el paciente geriátrico, hay evidencia suficiente que apoya la vertiente de utilizar un rango de hemoglobina más alto

para definir anemia, datos americanos como NHANES III, Scripps-Kaiser y Mayo Clinic sustentan que las cifras de Hb son discretamente más elevadas que en los de la OMS. Un informe de Salud de la Mujer y Envejecimiento (WHAS) hecho con mujeres mayores de 65 años se encontró una tendencia significativa de aumento de la mortalidad cuando el nivel de hemoglobina cayó por debajo de 13,4 g / dl; (15) sin embargo, al adoptar este punto de corte, casi el 100% de los adultos mayores serían catalogados como anémicos.

Se encontraron patologías asociadas en el 69,9% de los pacientes estudiados con anemia, dentro de las anteriores la hipertensión arterial, úlceras digestivas y las neoplasias fueron las más frecuentes, sin embargo, las enfermedades neoplásicas (Ca colon, Ca próstata, Ca ovario, Ca gástrico y Ca pulmonar) le siguen a las anteriores en orden de frecuencia; este comportamiento es similar a lo escrito por Smith; (16) la anemia relacionada a padecimientos crónicos (estados inflamatorios), se encontró en el 36% de los casos, adicionalmente, la severidad de la anemia está directamente relacionada con la intensidad y el control de la enfermedad de base, en el presente estudio los niveles de hemoglobina casi en el 70% estuvieron por debajo de 10g/dl, considerado como anemia grave, mientras que en estudios como el de Eisenstaedt (11) no sobrepasa el 10%; lo anterior probablemente debido a que el inadecuado control de la patología de base de un paciente repercute no solo en el sistema afectado, también en la hematopoyesis, salud cardiovascular, así como en calidad de vida del paciente; es por esto que hacer periódicamente un hemograma en pacientes que tengan patologías asociadas es útil no solo para diagnóstico de patologías de orden hematológico, sino también como parte de la monitorización de patologías asociadas.

No se logró determinar la etiología de la anemia en el 7.9%, y en el 30,1 % no se reportaron patologías asociadas, lo anterior podría estar relacionado con las anemias de causa inexplicada, es decir pacientes con probables niveles de eritropoyetina inadecuadamente bajos por carencia en la producción de la misma, a su vez, esta deficiencia está estrechamente vinculada con la severidad de la anemia, teniendo en cuenta los niveles de severidad observados en esta población, sería interesante, comprobar este hecho con niveles séricos de esta hormona en pacientes sin patologías asociadas, y no atribuirlo a una condición inherente a este grupo etareo; la implementación reposición de eritropoyetina en estos pacientes previa verificación de niveles adecuados férricos ha sido útil, seguro y ha tenido significancia estadística en el manejo de esta patología. Hay un aviso reciente de la FDA, en el que advierte del riesgo de menor supervivencia de los

pacientes con cáncer y tratamiento con EPO, así como del riesgo de progresión o recidivas de algunos tumores. (17)

El tratamiento oportuno y eficaz de esta patología depende principalmente del tipo de anemia al cual nos estemos enfrentando; reconocer la causa es el paso inicial en el tratamiento, con repercusión no solo a nivel sistémico, mejorando la calidad de vida de los pacientes ($p < 0.001$) a partir de niveles de 12g/dl de Hb. (18)

El hemograma en el 100% de los casos es la herramienta diagnóstica de primera línea en el estudio de un paciente con anemia; según el tipo de anemia identificada, se encontraron reticulocitos 76.1%, el perfil férrico 49.2%, el extendido de sangre periférica 38% y el aspirado de médula ósea 12.6%; por lo que seguir un algoritmo diagnóstico es conveniente no solo para el estudio apropiado de la causa de la anemia, también resulta rentable en tiempo y dinero, someter al paciente a estudios innecesarios y costosos, en el caso de anemias carenciales o relacionados con patologías crónicas, podría retrasar el inicio de su tratamiento con repercusiones negativas en la supervivencia y calidad de vida.

Referencias

1. Feldman L. Anemias: Epidemiología, Fisiología, Diagnóstico y Tratamiento. La anemia en el adulto mayor. ¿Una crisis en la salud pública?. Hematología 2011; 15(2): 35-42.
2. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004; 116 (7): 3-10.
3. Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. Lab Hematol. 2004;10(1): 42-53.
4. Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology. Hematology 2005: 528-532. DOI: 10.1182/asheducation-2005.1.528
5. 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. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.09.003
6. Muñoz J, García J. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en el anciano. JANO. 2009; (1): 31-33.

7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
8. Inelmen EM, Alessio MD, Gatto MRA, Baggio MB, Jimenez G, Bizzotto MG et al. Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people living at home: some results of an Italian multicentric study. *Aging* 1994;6(2):81-9.
9. Artz AS. Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol.* 2008;45(4):261-6. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.002
10. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Melton III LJ. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. *Mayo Clin Proc* 1994;69(8):730-5.
11. Eisenstaedt R, Penninx B, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20(4):213-6. DOI: 10.1016/j.blre.2005.12.002
12. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, et al. A prospective study of anemia status, haemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(19): 2214-20.
13. Chaves PH. Functional outcomes of anemia in older adults. *Semin Hematol.* 2008;45(4):255-60. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.005.
14. Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3): S10-3.
15. Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(11):1811-6.
16. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician* 2000;62(7): 1565-72.
17. Information on Erythropoiesis- Stimulating Agents (ESA) (marketed as Procrit, Epogen and Aranesp). Prescribing information. 2010.
18. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults. *Am J Med.* 2008;121(11):943-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.07.012.