

# DIABETES MELLITUS E INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Nahuelcura H, Katyna <sup>(1)</sup>; Díaz R, Tracay <sup>(1)</sup>; Middleton I, Felipe <sup>(1)</sup>; Milles B, Rocío <sup>(1)</sup>; Novik A, Victoria <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Interno VII de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Casa Central

<sup>(2)</sup> Docente Carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Casa Central

<sup>(3)</sup> Docente Carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello, sede Viña del Mar

## RESUMEN

**Introducción:** existe asociación entre diabetes mellitus (DM) e insuficiencia cardíaca (IC), planteándose una miocardiopatía inducida por DM, sin embargo, se desconoce la fisiopatología exacta. **Objetivo:** describir la población de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada (ICD). **Métodos:** estudio descriptivo de cohorte transversal en pacientes hospitalizados con diagnóstico de ICD. Se obtuvieron datos del ingreso de la Unidad de Emergencias, anamnesis y epicrisis. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, duración de la hospitalización, comorbilidades, causa de la IC y de su descompensación, evolución clínica y complicaciones adyacentes, realización de ecocardiograma y hospitalizaciones previas por ICD. Se comparó descriptivamente entre subgrupo de pacientes diabéticos y no diabéticos. **Resultados:** se obtuvo 31 pacientes, todos con diagnóstico previo de IC, 10 de ellos diabéticos. La etiología isquémica fue más frecuente en los diabéticos y éstos presentaban mayores hospitalizaciones previas por ICD y mayores complicaciones durante la hospitalización. Los no diabéticos tuvieron más días de hospitalización y fracción de eyección (FE) más baja. Fallecieron 2 pacientes, ninguno diabético. Los pacientes diabéticos tenían un inadecuado control metabólico según valor de hemoglobina glicada. **Conclusiones:** la población diabética presentó mayor proporción de insuficiencia cardíaca de etiología isquémica y mayores complicaciones durante la hospitalización. Se encontró diferencias a lo descrito en la literatura, en cuanto a días de hospitalización y mortalidad, lo que probablemente se explica por la muestra pequeña y la FE menor en no diabéticos. La DM mal controlada pareció ser un factor influyente en la rehospitalización por ICD.

**Palabras claves:** Insuficiencia Cardíaca, Diabetes Mellitus, hospitalizados, complicaciones.

## ABSTRACT

### Diabetes and heart failure in inpatients

**Introduction:** diabetes mellitus and heart failure are associated, possibly through a diabetes-induced myocardiopathy, however the precise pathophysiology remains unknown. **Objective:** to describe a population of patients hospitalized for heart failure. **Methods:** a descriptive study of a transversal cohort of inpatients diagnosed with heart failure. Data were taken from A and E admissions, patient histories and discharge papers. The variables studied were: age, sex, length of stay, co-morbidities, cause of heart failure and its exacerbation, clinical course and complications, heart ultrasound findings, and prior hospitalizations for heart failure. The sub-groups diabetic and non-diabetic were compared descriptively. **Results:** We describe 31 patients already diagnosed with heart failure, 10 being diabetic. Ischemic etiology was more frequent in the diabetic patients and these had had more hospitalizations and presented more complications. The non-diabetics had longer hospital stays and a lower ejection fraction. Two patients died. Neither was diabetic. Glycated hemoglobin levels showed that the diabetics had poor metabolic control. **Conclusions:** the diabetic group had a higher incidence of ischemic heart failure and more complications during their stay. Our values for length of stay and mortality differ from those found in the literature, probably because of the small sample size and the low ejection fraction found in non-diabetics. Poorly controlled diabetes seems to be a factor in re-admission for heart failure.

**Key words:** heart failure, diabetes mellitus, in-patients, complications.

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) ha ido en aumento, así como su sobrevida, lo que sumado a la gran prevalencia de enfermedades cardiovasculares en ellos, es esperable que aumenten las complicaciones crónicas, incluyendo la Insuficiencia Cardíaca (IC)<sup>(1-4)</sup>.

La IC es la principal causa de hospitalizaciones en servicios de Medicina Interna en mayores de 65 años, con alta tasa de letalidad y una sobrevida de 50% a 5 años de realizado el diagnóstico, lo que involucra un alto costo, alta tasa de rehospitalizaciones y un deterioro gradual de la calidad de vida<sup>(5-6)</sup>.

Existe una clara asociación entre la DM e IC<sup>(7,8)</sup>. Se ha propuesto como posibles mecanismos de daño una cardiomiopatía inducida por DM o IC isquémica causada por metabolismo miocárdico alterado en aquellos pacientes

**Correspondencia:** katyna.n@gmail.com  
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

con DM, sin embargo, actualmente aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto<sup>(9)</sup>. Se considera a la DM un factor de riesgo independiente<sup>(10)</sup> para el desarrollo de IC especialmente en mujeres<sup>(11)</sup>. Otros estudios revelan que la prevalencia de IC es mayor en pacientes con DM, incluso en ausencia de IC isquémica<sup>(12)</sup>. Además, los pacientes diabéticos con IC tienen peor evolución, siendo la DM un predictor independiente de mal pronóstico<sup>(13,14)</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir la población de pacientes hospitalizados con diagnóstico de ingreso de Insuficiencia Cardíaca Descompensada (ICD) en un Servicio de Medicina, comparando las características presentadas entre pacientes con y sin DM.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal sobre el universo de pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del Hospital Dr. Gustavo Frické (HGF) con diagnóstico clínico de IC descompensada (ICD) cuya fecha de ingreso y egreso estuvo comprendida entre el 8 de agosto y el 31 de octubre de 2016 y que aceptaron y firmaron el consentimiento informado. Se obtuvo la autorización del Jefe del Servicio de Medicina.

Los datos fueron obtenidos tras revisión del Ingreso Médico Único realizado en la Unidad de Emergencias de Adultos y las epicrisis correspondientes (provenientes de otros servicios y hospitalizaciones), además de la información aportada por los pacientes tras una anamnesis dirigida realizada por los autores del trabajo. Se contó con la autorización del jefe de Servicio de Medicina.

El diagnóstico de IC fue clínico<sup>(15)</sup>.

Se consideró como ICD a aquellos pacientes con diagnóstico previo de IC crónica que sufrieron un deterioro de manera aguda y que motivó su hospitalización<sup>(5)</sup>.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), duración de la hospitalización, capacidad funcional previa a la hospitalización, comorbilidades (DM, hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica (ERC), dislipidemia, arritmias, entre otras), consumo de tabaco, drogas, alcohol, causa de la IC y su descompensación, evolución clínica y complicaciones adyacentes, realización o no de ecocardiograma (previo al ingreso y durante la hospitalización), número de hospitalizaciones previa por ICD.

Se definió el grado de alteración del IMC (Kg/m<sup>2</sup>)<sup>(16)</sup> y la capacidad funcional de la IC<sup>(15)</sup>.

Dentro de las comorbilidades evaluadas se incluyeron aquellas diagnosticadas previamente al ingreso. Para DM se registró años desde el diagnóstico, hemoglobina glicada (HbA1c) al momento del ingreso, presencia de complicaciones crónicas conocidas tanto micro y macroangiopáticas. Se registraron aquellos pacientes con diagnóstico de dislipidemia, y enfermedad renal crónica (ERC) y su etapa<sup>(17)</sup>.

En relación a las patologías cardiovasculares se evaluó presencia de diagnóstico previo de IAM y fibrilación auricular<sup>(18)</sup> y si estaban o no con tratamiento anticoagulante.

Se registró el último control médico referido por el paciente, dividiéndose en: últimos 6 meses, entre 6 meses y 1 año o hace más de 1 año. Para el consumo de tabaco se consideró el cálculo del índice paquetes/año (IPA) y tiempo desde que se suspendió el consumo. Para el consumo de alcohol se consideró como consumidor habitual de alcohol si lo hacían mayor o igual a 3 días por semana y ocasional si era menor a esto. Se registró además cualquier tipo de consumo de otro tipo de sustancias (drogas) ilícitas.

Para el ecocardiograma (tanto registro previo o el realizado durante la hospitalización) se registró fracción de eyección (FE), algún tipo de disfunción y presencia de valvulopatías. Se utilizó la definición de FE baja para aquella con valor menor a 55%<sup>(5)</sup>.

Respecto a la hospitalización actual se registró además el motivo de consulta, hallazgos clínicos al ingreso en el servicio de origen, causa de descompensación de IC (aquella registrada en la epicrisis) y definida como aquel factor de descompensación que requirió tratamiento específico (tales como arritmias hemodinámicamente significativas, infecciones, eventos coronarios agudos, entre otros)<sup>(5)</sup>, exámenes de laboratorio (glicemia, hemoglobina, creatinina), días de hospitalización y estado al alta (vivo - fallecido).

Se definió anemia como concentración de hemoglobina <13 g/dl en hombres y <12 g/dl en mujeres utilizando el registro de exámenes al momento del ingreso y al alta disponibles en la ficha clínica (19). Para los valores de creatinina se consideró normal 0.6 - 1.2 mg/dL en hombres y 0.5 a 1 mg/dL en mujeres según los rangos establecidos por el laboratorio del hospital.

Los datos obtenidos fueron tabulados en Excel 2013® y se realizó una descripción de ellos en la población de estudio además de una comparación descriptiva entre subgrupo de pacientes diabéticos y no diabéticos.

## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 31 pacientes. La media de edad fue de 72 años (rango: 44 a 94 años), 64,5% (n=19) sexo femenino. Todos los pacientes tenían el diagnóstico previo de IC; cuya causa se muestra en la **tabla 1**.

**TABLA 1**  
Causa de Insuficiencia cardíaca

Etiología de IC	Diabéticos	No Diabéticos
• Isquémica	62.5%	23.5%
• No isquémica	37.5%	76.5%

En relación a la capacidad funcional, se observó la siguiente distribución: I (3.2%; n=1), II (16.1%; n=5), III (51.6%; n=16) y IV (29%; n=9). De aquellos pacientes con IMC disponible (n=22), 50% (n= 11) tenían IMC normal, obesidad tipo I un 36.4% (n=8), sobrepeso 9.1% (n=2) y obesidad tipo III 4.5% (n=1).

En relación a DM, 10 pacientes (32.3%) lo eran; 8 de ellos sabían hace cuántos años habían sido diagnosticados; con una media de 13.5 años de diagnóstico (rango: 3 a 23 años). Siete pacientes diabéticos tenían HbA1c, con una media de 8.2% (rango: 6.29 a 12%) y 3 de ellos con HbA1c <7%. Sobre las complicaciones crónicas de la diabetes, 2 pacientes desconocían cuales padecían. Un paciente no tenía complicaciones, dos sólo tenían una complicación microangiopática (retinopatía o nefropatía) y el resto ya presentaba complicaciones macroangiopáticas (infarto al miocardio y ataque cerebrovascular) al momento del registro.

En relación a la HTA, solo 1 paciente no tenía dicho diagnóstico.

El 25.8% (n= 8) de los pacientes presentaba dislipidemia; de estos, 4 eran diabéticos. Once pacientes (35.5%) tenían diagnóstico de ERC; de ellos 3 eran diabéticos. La distribución del estadio fue: 36.4% en estadio III (n=4), 36.4% en estadio IV (n=4) y 27.2% en estadio V (n=3).

Respecto a la patología cardiovascular: 34.5% (n=10) había tenido previamente un IAM. De los 29 pacientes que contaban con el dato de presencia o ausencia de FA, 20.7% (n=7) tenían el diagnóstico; siendo 1 diabético. Un paciente tenía FA paroxística de larga duración y el resto FA aceptada. Dos de los pacientes con FA estaban en tratamiento anticoagulante oral y dos en tratamiento con amiodarona.

El 71% (n=22) tuvo el último control médico hace más de 1 año, 10% (n=3) entre 6 meses a 1 año y 19% (n=6) en los últimos 6 meses.

Con respecto al hábito tabáquico, el 43% de la muestra (n=13) tenía antecedente de tabaquismo, todos cesados en promedio hace 13.4 años (mínimo 1 año, máximo 30 años) con un IPA promedio de 19.4 paquetes/año. El 16% de la muestra (n=5) refirió consumo de alcohol ocasional. Dos pacientes de la muestra refirieron consumo de cocaína y sus derivados.

El 32.2% de la muestra (n=10) tenía historia de hospitalización previa por descompensación de su IC, con un promedio de 2 hospitalizaciones. De los 10 diabéticos, 4 tenían alguna hospitalización previa por ICD, y 6 de 21 pacientes no diabéticos la tenían.

En relación al estudio ecocardiográfico, 17 pacientes (55%) contaban con un ecocardiograma previo a la hospitalización, dentro de los cuales 16 tenían una FE disminuida, 8 no diabéticos (FE=30%) y 8 diabéticos (FE=38%); además 7 presentaron valvulopatía (5 con insuficiencia mitral y 2 con estenosis aórtica).

El principal motivo de consulta fue la exacerbación de la disnea (45.1%, n=14); los hallazgos clínicos descritos al ingreso fueron edema de extremidades inferiores en un 74%, congestión pulmonar en un 41% y anasarca en un 7%.

El 87.1% de los pacientes (n=27) procedieron del Servicio de Urgencias; con un promedio de espera de 4 días para ser trasladados al Servicio de Medicina.

Todos los pacientes tenían exámenes de laboratorio alterados al ingreso, los principales se detallan en la **tabla 2**.

**TABLA 2**

Alteraciones en exámenes de laboratorio de ingreso

Exámenes alterados	Total de pacientes con alteración	Diabéticos N° Resultado*	No diabéticos N° Resultado*
• Hematocrito	51.6% (n=16)***	8 28.5%	8 32.8%
• Hemoglobina	51.6% (n=16)***	8 8.6 gr/dl	8 10.4 gr/dl
• Creatinina plasmática	45.1% (n=14)	6 2.3 mg/dl**	8 2.3 mg/dl**

\*Media de valores en exámenes de laboratorio

\*\* Resultado no considera a pacientes en diálisis

\*\*\* Pacientes con anemia

La causa de descompensación de la IC fue identificada en 25 pacientes. Las principales causas se detallan en la **tabla 3**.

**TABLA 3**

Principales causas de descompensación de insuficiencia cardiaca

Causa	Frecuencia
• Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida	24% (n=6)
• Infarto agudo al miocardio	16% (n=4)
• Enfermedad renal crónica descompensada	12% (n=3)
• Suspensión de tratamiento	8% (n=2)
• Bloqueo aurículo-ventricular	8% (n=2)

A 16 pacientes se les realizó un ecocardiograma durante su hospitalización; 4 resultaron sin alteraciones en la FE o valvulopatías. 11 mostraron alteraciones en la FE, 6 en no diabéticos (FE=26%) y 4 en diabéticos (FE=31%); además se observó valvulopatía en el 56% (n=9) (8 con insuficiencia mitral y 1 con insuficiencia mitral y tricuspídea).

Durante la hospitalización 13 pacientes (42%) presentaron complicaciones, predominando en los DM (5/10) que en los que no lo eran (8/21); 5 cursaron con insuficiencia renal aguda, 4 con edema pulmonar agudo, 1 con requerimientos de transfusión de glóbulos rojos por anemia severa, 1 con requerimientos de oxígeno permanente, 1 con hipokalemia moderada y 1 con diarrea por Clostridium Difficile. Además, dos pacientes no diabéticos (6.5%) fallecieron.

La media de días de hospitalización fue de 12 días; siendo de 10 días en pacientes diabéticos y 13 días en pacientes no diabéticos.

## DISCUSIÓN

La principal causa de IC en diabéticos fue la cardiopatía isquémica (62,5%), similar a los publicado recientemente, donde la cardiopatía isquémica se presentó en el 62% de los pacientes con DM<sup>(12)</sup>.

El motivo de consulta más frecuente fue la exacerbación de la disnea de base, que corresponde a la forma de presentación más frecuente de IC<sup>(5)</sup> y las causas de descompensación de IC más frecuentes fueron similares a las descritas en la literatura<sup>(20,21)</sup>.

El tiempo de hospitalización de pacientes diabéticos con IC (10 días) es similar a la reportada por la estadística nacional (11 días)<sup>(5)</sup> y en estadísticas norteamericanas el promedio de

hospitalización de pacientes diabéticos supera en 2 días al no diabético<sup>(22)</sup>, situación que en este estudio fue al revés, lo que puede ser explicado probablemente por el n pequeño. Sin embargo, pacientes diabéticos presentaron proporcionalmente mayor número de hospitalizaciones previas que los no diabéticos (4/10 vs. 6/21), lo que puede estar influenciado también por el mal control metabólico de estos pacientes, donde destacan solo 3 pacientes con HbA1c < 7%. Pareciera ser también que la DM es un factor que puede influir en la aparición de complicaciones durante la hospitalización, donde 5 pacientes eran diabéticos de los 13 que cursaron con complicaciones; aunque también pueden ser otras morbilidades como ERC las que pueden influir en esta situación.

En relación a los hallazgos ecocardiográficos, destaca la disminución de la FE tanto previa como durante la hospitalización y que ésta sea más intensa en los que no presentaban diabetes, estos resultados pueden estar influenciado por el tamaño pequeño de la muestra. En comparación a lo reportado en la literatura, no se registró diferencia en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en ambos grupos, que como se conoce, es un precursor claramente definido de insuficiencia cardíaca<sup>(23,24)</sup>.

La mayor mortalidad observada en pacientes no diabéticos difiere de lo publicado<sup>(25)</sup>. Es posible que el grado de IC u otras complicaciones, como ERC hubieran influido en esta situación<sup>(26)</sup>.

Dentro de otras morbilidades, la prevalencia de tabaquismo observada en la muestra es concordante con la descrita en la Encuesta Nacional de Salud<sup>(2)</sup>. Resulta llamativo que ninguno de los pacientes mantenía su hábito tabáquico al momento del estudio. Destacamos el elevado número de pacientes con anemia, lo que se relaciona con un mayor número de hospitalizaciones por falla cardíaca, alta tasa de morbilidad y mortalidad<sup>(27)</sup>.

Destaca el escaso número de controles médicos de estos pacientes, cuya explicación escapa a los objetivos de este estudio. Nos parece importante la búsqueda activa de DM en pacientes con IC y la patología cardiovascular en los pacientes con DM, pues a pesar de desconocerse el mecanismo fisiopatológico exacto de esta asociación, el mejor manejo podría contribuir a un mejor desenlace<sup>(9)</sup>.

En conclusión, la población diabética presentó mayor proporción de IC de etiología isquémica, y mayores complicaciones durante la hospitalización. Se encontró diferencias a lo descrito en la literatura, en cuanto a días de hospitalización y mortalidad, lo que probablemente se explica por la muestra pequeña y la FE menor en no diabéticos. La DM mal controlada pareció ser un factor influyente en la rehospitalización por ICD.

## REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de la FID, séptima edición 2015. Disponible en [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org) [consultado el 2 de agosto de 2016].
2. Ministerio de Salud. Segunda Encuesta Nacional de Salud, 2009-2010. Disponible en <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> [consultado el 2 de agosto de 2016].
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013; 36: S11-S59
4. McMurray J, Gerstein H, Holman R, et al. M. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 843-51.
5. Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y Ministerio de salud. Guía Clínica de Insuficiencia Cardíaca 2015; 18-24, 81.
6. De Groot P, Lamblin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 656-62.
7. Dries D, Sweitzer N, Drazner M, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 421-8.
8. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Metab* 1997; 23: 213-8.
9. Bugger H, Abel E. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014; 57: 660-71.
10. Lewis E, Solomon S, Jablonski K, et al. Predictors of heart failure in patients with stable coronary artery disease: a PEACE study. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 209-16
11. Kannel W, Mcgee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-6.
12. Johansson I, Dahlström U, Edner M, et al. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68(13):1404-1416.
13. Croft J, Giles W, Pollard R, et al. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med* 1999; 159: 505-10.
14. Mosterd A, Cost B, Hoes A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-27.
15. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(10):938.e1-e59
16. National institutes of health national heart, lung, and boold institute. Clinical Guidelines on the identification evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication. 1998; 98 - 4083.
17. Levey A, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Clinical Guidelines*. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
18. Camm A, Kirchhof P, Lip G, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(12):1483.e1-e83.
19. Mc Culloch P, Lepor N. Anemia: a modifiable risk factor for heart disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6: S1-S3.
20. Tsuyuki R, Mckelvie R, Arnold J, et al. Acute Precipitants of Congestive Heart Failure Exacerbations. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2337-2342
21. Joseph S, Cedars A, Ewald G, et al. Acute Decompensated Heart Failure Contemporary Medical Management. *Tex Heart Inst J* 2009; 36(6): 510-520.
22. Boord J, Greedy R, Braithwaite S, et al. Evaluation of hospital glycemic control at U.S. academic medical centers. *J Hosp Med* 2009; 4: 35-44
23. Nichols G, Gullion C, Koro C, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004 Aug; 27(8): 1879-84.
24. Gottdiener J, Arnold A, Aurigemma G, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000 May; 35(6): 1628-37.
25. Novik V, Aninat F, Valderrama H, et al. Prevalencia de Diabetes Mellitus en un servicio de Medicina Interna. Causas de hospitalización y factores asociados a morbimortalidad. *Rev. Chil. Endocrinología y Diabetes* 2009; 2(1): 19-23
26. Smith G, Leichtman J, Bracken M, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-96.
27. Groenveld H, Januzzi J, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-27.