



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto pronóstico de la anemia en insuficiencia cardiaca aguda

Luciano Consuegra-Sánchez,* Julio Núñez,* Lorenzo Fácil,* Vicente Bertomeu,* Rocío Robles,* Ángel Llacer*

* Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de Valencia. Valencia, España.

Prognostic impact of anemia in acute heart failure

ABSTRACT

Background and aim. Studies performed on selected patients in other countries have shown that anemia is frequently associated with heart failure and results in a worse prognosis. We sought to determine the prognosis significance of hemoglobin/anemia in patients with acute heart failure which required management with hospital admission. **Material and Methods.** We analysed 412 patients diagnosed with acute heart failure as outlined in the criteria of the European Society of Cardiology (ESC). We measured hemoglobin within the first 24 hours and obtained demographic, clinical and biochemical variables. Anemia was defined in accordance with OMS criteria. The main variable was all-cause mortality. The association between all-cause mortality and hemoglobin/anemia was determined using the multiple regression Cox model. **Results.** During follow-up (median six months) we observed 101 all-cause mortality events. In the multivariate analysis, hemoglobin was an independent predictive variable adjusted by covariates (HR 1.15, IC 95% [1.04-1.25], $p = 0.014$). Anemia (hemoglobin < 13 g/dL) was also found to be an independent predictive variable adjusted by covariates (HR 2.06, IC al 95% [1.28-3.33], $p = 0.003$). **Conclusions.** Hemoglobin and anemia (hemoglobin < 13 g/dL) are consistently associated with short-term, poorer survival in patients with acute heart failure.

Key words. Anemia. Acute heart failure. Prognosis factors.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad de carácter crónico, habitualmente progresiva e incapacitante, y que a menudo se acompaña de anemia, lo cual empeora el estado funcional del paciente. La prevalencia de tal asociación, aunque depende

RESUMEN

Fundamento y objetivo. La anemia en la insuficiencia cardiaca aguda es un hallazgo frecuente y parece implicar un peor pronóstico. Sin embargo, la mayor parte de estos datos provienen de series extranjeras y población seleccionada. Nuestro objetivo fue conocer en nuestro medio y en población no seleccionada el grado de asociación entre las cifras de hemoglobina al ingreso y la mortalidad por todas las causas a corto plazo tras un ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca aguda. **Material y métodos.** Incluimos consecutivamente 412 enfermos ingresados en el Servicio de Cardiología diagnosticados de insuficiencia cardiaca aguda según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Se determinó la hemoglobina al ingreso, así como un conjunto de variables epidemiológicas, clínicas y bioquímicas de contrastado valor pronóstico. La asociación entre mortalidad por todas las causas para la hemoglobina y anemia se determinó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. **Resultados.** Durante el seguimiento de la muestra (mediana seis meses) se registraron 101 muertes por cualquier causa. El descenso de 1 g/dL de hemoglobina se asoció de manera independiente con la mortalidad (IR 1.15, IC 95% [1.04-1.25], $p = 0.014$). De esta misma manera, la presencia de anemia (hemoglobina < 13 g/dL) al ingreso se asoció de manera independiente con la mortalidad total (IR 2.06, IC 95% [1.28-3.33], $p = 0.003$). **Conclusiones.** En pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda la hemoglobina (continua o dicotomizada según criterios OMS/WHO) se asoció de manera independiente e intensa con un desenlace fatal a corto plazo.

Palabras clave. Anemia. Insuficiencia cardiaca aguda. Pronóstico.

de los criterios empleados y naturalmente de la población de estudio, oscila entre 5 y 55%.¹ La anemia en este contexto tiene su origen en múltiples posibles mecanismos,² así podrían influir: el estado proinflamatorio (sobre todo factor de necrosis tumoral TNF-1 y gamma-interferón γ INF) que inhibiría la proliferación de las unidades formadoras de colonias

eritrocitarias (γ -CFU) y el intercambio de hierro entre el compartimiento de almacenamiento y el de proliferación en la médula ósea, la disminución de liberación de eritropoyetina (EPO) por la insuficiencia renal asociada, la pérdida de eritropoyetina y transferrina por la proteinuria, la inhibición del efecto eritropoyético de EPO por los fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la malabsorción de nutrientes cuando coexiste hipertensión portal, microhemorragias si el enfermo se trata con antiagregantes o anticoagulantes, o la disminución del apetito TNF mediada. No menos importante es la anemia diluicional por activación crónica del SRAA, cuyo impacto pronóstico, aunque controvertido, podría diferir de la llamada “auténtica anemia” por disminución de la masa eritrocitaria.

Dentro de este panorama, algunos autores como Silverberg, *et al.*³ propusieron el concepto de “síndrome cardiorrenal”, para dar unidad al conjunto de interrelaciones entre el riñón, la anemia y el corazón insuficiente. Así, existe evidencia suficiente de que estos tres factores son capaces de generar círculos viciosos entre sí, autoperpetuando esta entidad síndrómica.

Aunque el trinomio anemia-insuficiencia cardíaca-mortalidad ya es conocido, la mayoría de datos se basan en series extranjeras y población seleccionada, de modo que su importancia pronóstica en nuestro medio y en pacientes no seleccionados no ha sido del todo aclarada. Por ello, nuestro objetivo fue determinar el grado de asociación entre las cifras de hemoglobina o la presencia de anemia al ingreso en pacientes con IC aguda y la mortalidad por todas las causas durante un seguimiento a corto plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Grupo de estudio

En el Servicio de Cardiología de nuestro centro hospitalario recogimos de forma prospectiva y mediante muestreo consecutivo aquellos enfermos que fueron remitidos a nuestra unidad desde el Servicio de Urgencias con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda por el cardiólogo de guardia siguiendo los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).⁴ Se excluyeron aquellos pacientes con síndrome coronario agudo, insuficiencia renal y hepática terminal, o enfermedad infecciosa activa.

Definimos como variable principal o de desenlace para el estudio la muerte por cualquier causa. Para

la definición de anemia empleamos los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), ya que son los más recomendados por la literatura actual (hemoglobina < 13 g/dL para hombres y mujeres posmenopáusicas, y < 12 g/dL para mujeres premenopáusicas).

Variables incluidas en el estudio

Se incluyeron en el estudio en el momento del ingreso variables epidemiológicas (edad, sexo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo, antecedentes de cardiopatía isquémica, valvulopatía conocida, ingreso previo por insuficiencia cardíaca) clínicas (clase funcional según la *New York Heart Association* o NYHA basal en el mes previo al ingreso mayor o igual a 3, tensión arterial, derrame pleural y edemas periféricos al ingreso, fibrilación auricular al ingreso, frecuencia cardíaca) y bioquímicas (hemoglobina, sodio, creatinina) de contrastado valor pronóstico.

Definición de evento y seguimiento

Se definió como variable principal a la muerte por cualquier causa. La mediana de seguimiento de nuestra muestra fue de seis meses. El seguimiento clínico se realizó mediante consultas externas por personal de la institución o contacto telefónico con el enfermo.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas fueron expresadas como media $\pm$ desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico), según lo apropiado. La hemoglobina y su comportamiento como factor asociado a mortalidad se trató como variable continua y dicotomizada en anemia/no anemia según puntos de corte establecidos por la OMS. Las variables cualitativas se expresaron en forma de proporción.

Las variables cualitativas discretas se compararon entre los dos grupos (anemia o no anemia) mediante la prueba de χ^2 y las continuas mediante la prueba t de Student (o prueba de Wilcoxon cuando éstas no cumplían los criterios de normalidad y homocedasticidad). Las curvas de mortalidad acumulada entre los dos grupos de estudio se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y sus diferencias estimadas mediante la prueba de rangos logarítmicos (prueba log-rank). El efecto independiente de las cifras de hemoglobina y la variable anemia sobre la mortalidad se calcularon mediante el análisis de ries-

gos proporcionales de Cox. Los índices de riesgo (IR) ajustados se presentan con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se censuró el seguimiento de los pacientes si el enfermo era intervenido de sustitución valvular o trasplante cardiaco. Las variables seleccionadas en el análisis multivariado fueron aquellas que hubieran obtenido una significación $p < 0.2$ en el análisis univariado, así como variables de reconocido valor en la literatura. La simplificación del modelo ajustando por el número de episodios durante el seguimiento se realizó mediante el proceso de “paso atrás” (backward-step-down).

El poder predictivo del modelo se valoró mediante el estadístico C o área bajo la curva ROC. El comportamiento funcional de la variable hemoglobina fue examinada mediante polinomiales fraccionados. El valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo en todos los análisis. Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete estadístico STAT A, versión 8.2.

El estudio se ha realizado cumpliendo la ley de protección de datos personales y de acuerdo con las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Cuadro 1. Características basales de la muestra (n = 412).

Edad, años, media $\pm$ DE	72 $\pm$ 10.7
Hemoglobina g/dL	12.7 $\pm$ 1.89
Varones (%)	187 (46.0%)
HTA (%)	298 (72.3%)
Antecedentes de CI (%)	150 (36.4%)
Valvulopatía (%)	112 (27.1%)
Diabetes mellitus (%)	157 (38.1%)
Tabaco (%)	42 (10.1%)
NYHA > 2 (%)	85 (20.6%)
Dislipemia (%)	115 (27.9%)
Ing prev IC (%)	185 (54.9%)
Derrame pleural (%)	167 (40.6%)
FE < 0.45 (%)	150 (36.4%)
Creatinina > 1.4 mg/dL (%)	154 (37.3%)
Fibrilación auricular (%)	173 (42.2%)
Edemas maleolares (%)	224 (54.5%)
Eventos mortales (%)	101 (24.6%)

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; CI: cardiopatía isquémica; Ing prev IC: ingreso previo por insuficiencia cardiaca; NYHA: estadio funcional según la New York Heart Association en el mes previo al ingreso; FE: fracción de eyección.

RESULTADOS

Características basales de la muestra estratificadas en función de la anemia

Entre 1 de agosto de 2003 y 1 de agosto de 2005 fueron admitidos en este centro 412 pacientes (46% varones) con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda. De ellos, 55.7% presentaron anemia según los criterios descritos más arriba. Las características demográficas de la muestra se resumen en el cuadro 1.

En el análisis bivariado, la anemia fue más frecuente en el sexo femenino ($p < 0.001$), en pacientes con función sistólica conservada ($p = 0.01$), no fumadores ($p = 0.001$), en los diabéticos ($p = 0.003$) y en los que presentaron derrame pleural y edemas pretibiales al ingreso ($p = 0.004$ y $p = 0.006$, respectivamente). Por el contrario, los enfermos anémicos presentaron menor proporción de fibrilación auricular al ingreso ($p = 0.02$).

HEMOGLOBINA Y MORTALIDAD GLOBAL

Con una mediana de seguimiento de seis meses (rango intercuartílico 2-12 meses) se encontraron 101 (24.6%) eventos mortales en la muestra.

Al evaluar la tasa acumulada de muertes en el seguimiento mediante curva de Kaplan-Meier (Figura 1), según la presencia o no de anemia, se apreció una rápida y significativa (prueba log-rank, $p < 0.0001$) separación de las curvas desde el inicio, que se mantuvo en el seguimiento.

En el análisis multivariado, las cifras de hemoglobina se asociaron de manera independiente con la mortalidad global (HR 1.15, IC al 95% [1.04-1.25], $p = 0.014$) de modo que por cada 1 g/dL de descenso de la hemoglobina al ingreso se incrementó 15% la mortalidad por todas las causas. Si la variable hemoglobina se consideraba dicotomizada (anemia sin hemoglobina < 13 g/dL), la presencia de anemia al ingreso se asoció de manera independiente con la mortalidad total (HR 2.06, IC al 95% [1.28-3.33], $p = 0.003$) esto es, el presentar anemia al ingreso supuso un riesgo adicional e independiente de muerte por cualquier causa de 106%. Las variables retenidas en el modelo final fueron edad, sexo, cardiopatía valvular, ingreso previo por insuficiencia cardiaca, tensión arterial sistólica, creatinina, sodio, leucocitos, derrame pleural y naturalmente hemoglobina (continua o dicotomizada) (Cuadro 2). Estas variables confirieron a nuestro modelo un alto poder predictivo obteniéndose un índice C de 0.81.

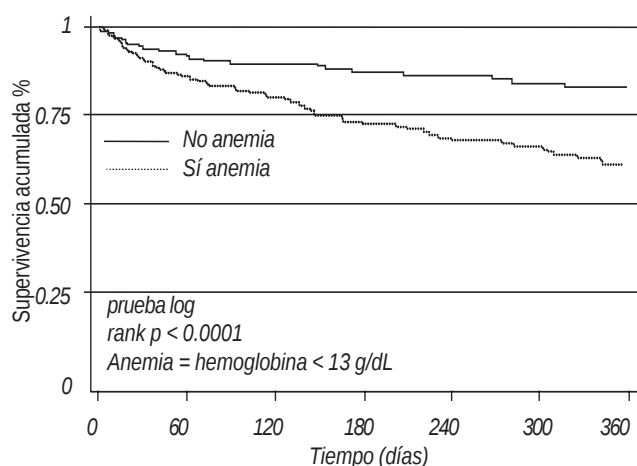


Figura 1. Supervivencia acumulada estratificada en función de la presencia o no de anemia.

Cuadro 2. Predictores para mortalidad (modelo de riesgos proporcionales de Cox) como variable continua (hemoglobina) y dicotomizada (anemia).

	IR (IC 95%)	p
Edad (años)	1.06 (1.04-1.09)	0.000
Varón (%)	1.63 (1.01-2.64)	0.045
Ingreso previo por IC	1.76 (1.15-2.70)	0.008
Cardiopatía valvular	1.82 (1.15-2.87)	0.010
TAS (mm Hg)	0.98 (0.98-0.99)	0.001
Creatinina (mg/dL)	1.67 (1.18-2.38)	0.004
Sodio (mEq/L)	0.95 (0.91-1.00)	0.052
Leucocitos ($\times 10^3$ cels/mL)	1.05 (1.01-1.09)	0.014
Derrame pleural (%)	2.07 (1.38-3.12)	0.006
Hemoglobina (g/dL)	0.85 (0.75-0.96)	0.014
Anemia (%)	2.06 (1.28-3.33)	0.003

IR: índice de riesgo; IC: insuficiencia cardíaca; TAS: tensión arterial sistólica.

Al estudiar la forma funcional de la variable hemoglobina dentro del modelo multivariado final mediante polinomios fraccionados observamos una relación lineal entre los valores de hemoglobina y la muerte por cualquier causa en el seguimiento (Figura 2).

DISCUSIÓN

En nuestra serie, correspondiente a un centro terciario, observamos una intensa y significativa asociación entre la hemoglobina al ingreso (dicotomizada o no) y el desenlace fatal a corto plazo en el paciente con insuficiencia cardíaca aguda.

Debe destacarse en primer lugar, que la mayor parte de los estudios que evalúan el efecto sobre la mortalidad de la hemoglobina en insuficiencia cardíaca se han realizado sobre enfermos estables manejados en la consulta externa (incluidos en ensayos clínicos observacionales)⁵⁻⁷ o bien sobre series obtenidas de seguros médicos norteamericanos.⁸ Nuestro registro presenta la particularidad de describir el pronóstico adverso que supone la anemia sobre pacientes no seleccionados con insuficiencia cardíaca aguda que requieren ingreso en un centro hospitalario.

La insuficiencia cardíaca continúa siendo un reto para la medicina actual dado su mal pronóstico, a pesar de los fármacos bloqueadores neurohormonales. Así, algunos autores expresan su convencimiento de que los betabloqueantes y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona han llegado a su techo en cuanto a su beneficio pronóstico en este grupo de enfermos. Cada vez más se plantea la hipótesis de que es posible que la anemia, además de ser un factor pronóstico de contrastado valor, pueda ser un objetivo terapéutico. En nuestra serie por cada reducción de 1 g/dL de hemoglobina se produjo un incremento del riesgo de muerte por cualquier causa de 15%, o dicho de otro modo, el presentar anemia supone un riesgo de muerte adicional de 106%. Este dato es plenamente coincidente con lo observado en la literatura ya publicada, donde el incremento de mortalidad está entre 11 y 38% por cada gramo de hemoglobina.⁹⁻¹² Este hecho podría justificar que la corrección de la anemia fuera un objetivo más en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. De hecho algunas series pequeñas ya han demostrado beneficio sintomático y reducción del nú-

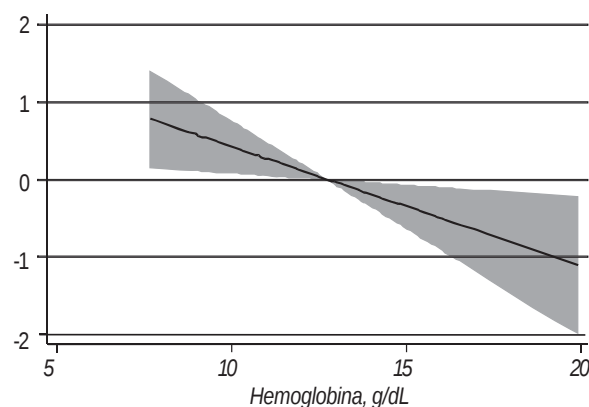


Figura 2. Forma funcional ajustada de la variable hemoglobina para predecir mortalidad global durante el seguimiento. Obsérvese la forma lineal de la variable obtenida mediante polinomios fraccionados ajustado por las covariables del modelo definitivo. Valores por encima de cero son considerados como factor de riesgo independiente para mortalidad.

mero de hospitalizaciones con eritropoyetina.¹³ Queda por dilucidar si la anemia es un factor causal de insuficiencia cardiaca o más bien es un marcador de mal pronóstico del enfermo.

En segundo lugar, otro aspecto que merece nuestra mención es el comportamiento lineal del riesgo atribuible a la variable hemoglobina en nuestra muestra respecto de la variable principal del estudio, como indica la mayoría de los estudios en este campo,¹⁴ y por tanto, no compartiendo la relación no-lineal o en "U" reportada por los autores del ELITE II.¹⁵

En tercer lugar, destacamos que los pacientes anémicos de nuestro estudio tuvieron un peor perfil clínico basal al ingreso. Observamos que los pacientes anémicos presentaban una peor *clase funcional*, coincidiendo con otros datos de hospitales españoles y metaanálisis de reciente publicación,¹⁶⁻¹⁹ aunque las diferencias no fueron significativas. Un hallazgo llamativo lo constituyó el hecho de apreciarse una asociación entre la variable *diabetes* y la anemia. Así, 44.5% de los pacientes con anemia fueron diabéticos frente a 30% de los no anémicos ($p = 0.002$), siendo éste un fenómeno de difícil explicación, pero ya descrito. Nuestro trabajo además corroboró la relación entre *edad* y anemia (HR 1.06, IC 1.04-1.09, $p < 0.001$) como la mayor parte de los grandes registros. La excepción a esta regla la constituye el estudio de Androne, *et al.*,²⁰ quien reportó una alta prevalencia de anemia en pacientes jóvenes con fallo cardiaco avanzado (hasta 61% en una muestra de edad media 51.5 años) Por otra parte, y coincidiendo con los datos arrojados por el ELITE II²¹ y el estudio de Cleland, *et al.*,²² el sexo varón especialmente en poblaciones de elevada edad media (38.8% de los anémicos fueron hombres vs. 64.2% mujeres, $p < 0.001$), parece ser protector frente a la anemia en esta clase de pacientes. Análogamente los pacientes con anemia presentaron mayor proporción de insuficiencia renal como cabía esperar, aunque las diferencias no alcanzaron la significación (41% de los anémicos presentaron insuficiencia renal frente a 32.8% de los no anémicos, $p = 0.08$).

Nuestro estudio, por lo tanto, pone de manifiesto la importancia de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda por su elevada incidencia, su intenso valor pronóstico a corto plazo y su asociación con un peor perfil clínico basal. La edad avanzada de nuestra muestra y el gran porcentaje de mujeres incluidas supone a nuestro juicio una buena aproximación a la realidad.

Sin embargo, como limitaciones deben señalarse la ausencia de exclusión de causas reversibles de anemia (déficit de vitamina B12, hierro o ácido fólico)

co) y la no distinción entre anemia diluicional de la "verdadera" anemia, ya que no existe en la clínica una prueba sencilla destinada a este fin.

AGRADECIMIENTOS

Además de los autores enumerados más arriba, han participado activamente en el desarrollo de este trabajo Bosch MJ, Pellicer M, Sanchis J, Bodi V.

REFERENCIAS

1. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004; 10: S1-S4.
2. Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(1): 48-53.
3. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(6): 681-6. Review.
4. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(4): 384-416. Epub 2005 Jan 28.
5. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86(1): 115-21.
6. Tang WHW, Miller H, Partin M, et al. Anemia in heart failure: a single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 157A.
7. Hussein SJ, Jain R, Shlipak MG, et al. Chronic heart failure is not an independent cause of anemia. *J Card Fail* 2003; 9: 564.
8. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005; 149(3): 391-401. Review.
9. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(11): 1780-6.
10. Bolger AP, Wolfram D, Sharma R, et al. Anemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circulation* 2002; 106: S2-S570.
11. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92(5): 625-8.
12. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110(2): 149-54. Epub 2004 Jun 21.
13. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G, et al. Effects of treatment with epoetin Beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28(1): 41-7. Epub 2004 Oct 15.
14. Grigorian-Shamagian L, Varela-Román A, Mazón-Ramos P, Pedreira-Pérez M, Rigueiro-Veloso P, Gonzalez-Juanatey JR. Anemia como nuevo predictor de la mortalidad de pacientes

- hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(17): 647-52.
15. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; 25(12): 1021-8.
 16. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90(2-3): 303-8.
 17. Wisniacki N, Aimson P, Lyle M. Is anemia a cause of heart failure in the elderly? *Heart* 2001; 85(Suppl): P4.
 18. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86(1): 115-21.
 19. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(7): 1737-44.
 20. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107(2): 226-9.
 21. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004; 25(12): 1021-8.
 22. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure Survey programme —a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24(5): 464-74.

Reimpresos:

Dr. Luciano Consuegra-Sánchez
 Servicio de Cardiología
 Hospital Clínico de Valencia
 Av. Blasco Ibáñez 17
 46010, Valencia, España
 Correo electrónico: lconsue@hotmail.com
 Tel.: 658659063/963693886

Recibido el 26 de enero de 2006.
 Aceptado el 12 de mayo de 2006.

www.medigraphic.com