

Diez años de experiencia en la prescripción de betabloqueantes en la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) del Hospital de Clínicas de Montevideo

Dres. Pablo Álvarez Rocha, Gabriela Ormaechea, Jorge Pouso, Gabriela Silvera, Gabriel Parma, Rodrigo Andrade, Grupo UMIC

Resumen

Introducción: los betabloqueantes son fármacos de beneficios demostrados en la sintomatología y supervivencia de la insuficiencia cardíaca severa, pero los efectos buscados en su prescripción pueden estar sujetos a diversos factores en el contexto de su optimización a través de unidades multidisciplinarias.

Objetivo: observar analíticamente los patrones de prescripción de betabloqueantes bajo intención de tratar y sus efectos clínicos en la cohorte UMIC durante diez años de ejercicio en el Hospital de Clínicas de Montevideo.

Material y método: seguimiento prospectivo observacional analítico de cohorte abierta; inclusión: disfunción sistólica, edad mayor a 18 años, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%. Prescripción: betabloqueo (β -bloqueo) a priori y a posteriori de inclusión y patrones según número de moléculas prescritas en forma sucesiva. Se determinan: dosis de cada fármaco, frecuencia cardíaca al registro y durante el seguimiento, tasa de incidencia de muerte, supervivencia acumulada e incidencia de eventos.

Resultados: se incluyen 412 pacientes, $61,8 \pm 12$ años, 65,5% hombres, seguimiento 1.157 personas-año, mediana: 2,42 años. Prevalencias: β -bloqueo a priori 28,1%, β -bloqueo al momento del corte 93,2%, patrón de una molécula 71,8%, 0 molécula 6,8%. Supervivencias a cinco años significativamente mayores con prescripción de β -bloqueo (82% vs 48%), patrón 1 vs 2 vs 0 (80% vs 85% vs 48%) y con patrón 1 prescribiendo bisoprolol (84%) que carvedilol (68%). En 70% de los pacientes las dosis prescritas fueron menores a las protocolizadas y se encontraron diferencias en respuesta de frecuencia cardíaca según moléculas prescritas.

Conclusiones: en diez años de operativa de una UMIC se ratifican beneficios de la prescripción de betabloqueantes, mayor prevalencia de prescripción y supervivencia, en tanto se comprueban dificultades en el cumplimiento de la prescripción indicada.

Palabras clave: INSUFICIENCIA CARDÍACA
BETABLOQUEANTES
BISOPROLOL
CARVEDILOL

Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca. Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. UDELAR

Correo electrónico: palvarezrocha@gmail.com

Recibido junio 17, 2014; aceptado agosto 27, 2014.

Ten years of experience in beta-blockers prescription in the Multidisciplinary Heart Failure Unit of the Hospital de Clínicas of Montevideo

Summary

Introduction: the benefits in symptomatology and survival that prescribing and optimizing beta blockers through multidisciplinary units has in acute heart failure (AHF) can be compromised by peculiarities in access, adherence and drug tolerance.

Objective: the analytical observation in the prescription of beta blockers with the intention to treat at the UMIC cohort during a ten-year period at the Hospital de Clínicas (The University Hospital) in Montevideo.

Material and methods: an open cohort, prospective, observation-based, analytical monitoring; inclusion: systolic dysfunction, age > 18 years, left ventricular ejection fraction < 40%. Prescription: a priori and posteriori β -blockade inclusion and patterns according to the number of prescribed molecules. Prescribed doses, initial heart rate and follow-up, incidence of death, survival and cumulative incidence of events are determined.

Outcome: 412 patients are included, $61,8 \pm 12$ years, 65,5% male, monitoring 1.157 person-years, median: 2,42 years. Prevalence: a priori β -blockade 69,8%, β -blockade at trial break 93,2%, patterns of one molecule 71,8%, 0 molecule 6,8%. Survivals up to 5 years significantly longer with β -blockade (82% vs. 48%) prescription, patterns 1 vs. 2 vs. 0 (80%, 85% vs. 48%) and with pattern 1 prescribing Bisoprolol (84%) rather than Carvedilol (68%). In 70% prescribed doses were lower than the ones in the protocol and a difference in heart rate response according to prescribed molecules was found.

Conclusions: in ten years of operation of UMIC benefits in beta blockers prescription, and a bigger prevalence in prescription and longer survival are confirmed, difficulties in fulfilling the indication prescribed were verified.

Key words: HEART FAILURE
BETABLOCKERS
BISOPROLOL
CARVEDILOL

Introducción

A fines del siglo XX el impacto tecnológico sobre la expectativa de vida en las cardiopatías prevalentes ha hecho que la insuficiencia cardíaca (IC), vía final común de aquellas, pase a ser una carga asistencial significativa en las sociedades humanas desarrolladas o en vías de serlo⁽¹⁻³⁾ a través de incrementos de su incidencia y prevalencia^(4,5), morbimortalidad en sus fases avanzadas⁽⁶⁻¹¹⁾, incidencia de hospitalizaciones y rehospitalizaciones⁽¹²⁻¹⁷⁾ y subsiguientes altos costos sanitarios⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Como respuesta se ha desarrollado el abordaje multidisciplinario de la IC a través de unidades de enfermedades crónicas orientadas a la optimización de tratamientos basados en la evidencia y cuyos resultados sugieren una mayor adherencia de los pacientes a estos últimos⁽²²⁻²⁹⁾.

Una de las evidencias acumuladas de mayor volumen y significación clínica en las últimas décadas ha sido el uso de betabloqueantes en el manejo de la IC, de tal manera que estos fármacos se han transformado en uno de los pilares de su tratamiento farmacológico debido a su capacidad de revertir los efectos neurohumorales simpáticos, disminuir los síntomas y mejorar el pronóstico⁽³⁰⁻³⁶⁾. Sin embargo,

existen algunas limitaciones en el empleo de los betabloqueantes: no se suele alcanzar una prevalencia de prescripción óptima tratados/candidatos potenciales y en muchos pacientes no se alcanzan las dosis recomendadas por guías y consensos⁽³⁷⁾, siendo evidente que el acceso a la medicación, la adherencia y tolerancia a la misma juegan un papel importante, no siempre bien estudiado.

En el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela funciona desde el año 2003 la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) como un espacio clínico y epidemiológico observacional con diez años de experiencia y gestión acumuladas en el seguimiento de la cohorte abierta y dinámica de los pacientes que le son referidos, constituyendo una policlínica especializada de seguimiento ambulatorio.

El objetivo de este trabajo es describir y analizar aspectos clínicos evolutivos vinculados a la prescripción de betabloqueantes en la cohorte de seguimiento de la UMIC del Hospital de Clínicas.

Material y método

El presente estudio corresponde a un diseño de seguimiento prospectivo observacional de cohorte

abierta y dinámica con aspectos analíticos que comienza en julio de 2003 y se cierra en junio de 2013.

UMIC y reclutamiento de la cohorte

El equipo UMIC está integrado por médicos internistas, cardiólogos, psiquiatra, licenciada en enfermería, asistente social y nutricionista. Todos ellos participan en el registro, control clínico, tratamiento y seguimiento de pacientes portadores de IC por disfunción sistólica incluidos en la cohorte abierta de UMIC. Los pacientes son referidos a UMIC por médicos del sector público, en general no integrantes de la unidad, que los consideran candidatos potenciales a valoración y posible reclutamiento e inclusión en UMIC. De la aplicación de los criterios de inclusión dependerá la pertinencia de su reclutamiento.

Los criterios de inclusión en la cohorte son: edad mayor a 18 años, cardiopatía estructural de cualquier etiología con disfunción sistólica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%. La salida de pacientes de la cohorte se debe a tres motivos: pérdida de vista (más de seis meses sin concurrencia a policlínica y sin información de su estado vital), caída en abandono del programa (*drop-out*)⁽³⁰⁾ y fallecimiento.

Los pacientes, una vez incluidos, son tratados mediante protocolos basados en guías publicadas por sociedades científicas norteamericanas y europeas^(4,5), también se cumple una encuesta etiológica protocolizada de las miocardiopatías capaces de generar IC: isquémicas y no isquémicas y dentro de estas últimas, metabólicas, tóxicas, infecciosas y endócrinas.

El acceso a las diferentes moléculas betabloqueantes en la cohorte UMIC tiene algunas peculiaridades. En tanto bisoprolol es aportado por el laboratorio Roemmers*, almacenado en una farmacia propia de UMIC y entregado al paciente en el mismo día de la consulta, el acceso a carvedilol requiere una nueva consulta que permita obtener el fármaco en la Red de Atención del Primer Nivel (RAP) de la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE), pues el hospital no cuenta con expedición de medicamentos en consulta externa. Estos conceptos finales podrían determinar una demora administrativa en el acceso a la medicación.

Todo paciente que cumple con los criterios de inclusión y tiene un seguimiento registrado y completo en los últimos seis meses es considerado un paciente activo. Se entiende como registro completo un seguimiento documentado para todas las instan-

* El laboratorio no tuvo ninguna participación en el diseño del estudio, en el procesamiento de los datos ni en la redacción del trabajo.

cias de consultas del paciente incluyendo los eventos de internaciones y exámenes paraclínicos protocolizados.

Los criterios de inclusión para este corte estadístico fueron los mismos que para el ingreso a la cohorte UMIC y además que el paciente estuviese activo.

Los criterios de exclusión aplicados en este estudio fueron no ser paciente activo o encontrarse en etapa de valoración diagnóstica al comenzar el estudio.

Prescripción de betabloqueantes y β -bloqueo

En UMIC, el β -bloqueo puede intentarse con fármacos como bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol. Se definen cuatro patrones de prescripción de los mismos durante el seguimiento de acuerdo al número de moléculas empleadas mediante una escala ordinal creciente de números arábigos: 0, pacientes sin prescripción; 1, pacientes a los que se les prescribe siempre la misma molécula a partir del primer control; 2, pacientes a los que se les prescribe hasta dos moléculas diferentes sucesivamente (cambio de la prescripción); y 3, similar al patrón 2 pero con un máximo de hasta tres moléculas diferentes.

β -bloqueo a priori y a posteriori

Se define β -bloqueo a priori cuando el paciente al ser referido (y antes de ser o no incluido) ya cuenta con prescripción de betabloqueantes efectuada por un médico que no pertenece en general a la unidad, y β -bloqueo a posteriori cuando se le prescriben luego de su inclusión en UMIC, en general a partir de la primera consulta y siempre por médicos que pertenecen a la unidad.

Aunque el β -bloqueo se encuentra indicado en la IC, por diversas razones no siempre los betabloqueantes son prescritos. Aquí nos referiremos a la prescripción de las moléculas con intención de β -bloqueo.

Apareamiento

Durante el análisis se procedió a aparear dos cohortes según las moléculas y el patrón con mayores prevalencias: bisoprolol o carvedilol y el patrón 1. Ambas cohortes se integraron únicamente con pacientes que tuvieran seis o más meses de seguimiento, excluyendo aquellos portadores de comorbilidades que comprometieran la vida a corto o mediano plazo. Los sujetos se aparearon 1:1 según sexo, año calendario de nacimiento con una tolerancia de ± 3 años, FEVI y la clase funcional de la New York Heart Association (CF NYHA).

En ambas cohortes se determinaron: A) dosis en mg/día de cada fármaco, teniendo en cuenta que se suele prescribir al fin de la titulación: 10 mg/día para bisoprolol en una única toma y 50 mg/día para carvedilol en dos tomas de 25 mg. B) Frecuencia cardíaca al momento del registro (FCr) y media aritmética en por lo menos cuatro controles clínicos durante el seguimiento (FCc) por medio de la toma manual del pulso o por electrocardiograma (ECG). C) Tasa de incidencia de la muerte por 100 personas-año de seguimiento. D) Funciones de probabilidad de supervivencia acumulada. E) Incidencia de eventos.

Seguimiento

El período de seguimiento de la cohorte UMIC en el presente corte estadístico se estableció entre el 7 de julio de 2003 y el 30 de junio de 2013.

La metodología de seguimiento fue pasiva en los controles de policlínica registrados en historias clínicas y bases de datos específicas de UMIC, y activa para la determinación de la supervivencia mediante revisiones de historias clínicas hospitalarias y búsqueda telefónica de pacientes perdidos de vista o en *drop-out*.

Eventos no mortales

Se consideraron los siguientes eventos incidentes dentro del período de observación: 1. Arritmias: fibrilación auricular (FA)/flutter auricular agudos y taquicardia ventricular (TV). 2. Necesidad de procedimientos invasivos como revascularización miocárdica (RM), cineangiografía (CACG) e implante de dispositivos permanentes como marcapasos y cardiodesfibriladores. En todos los casos se consideró el primer evento incidente para el cálculo de tasas.

Consideraciones estadísticas

Los datos fueron obtenidos de una base única, codificada, predefinida y estandarizada, almacenada en formato electrónico, mediante el programa EpiInfo, versión 3.5.3 (OMS-CDC, Atlanta, GA).

La descripción en la cohorte de las principales características antropométricas, vitales, comorbilidades, hallazgos etiológicos e indicaciones farmacológicas en la primera consulta luego de la inclusión se hizo en base a cálculos estadísticos para variables continuas (media, desvío estándar) y discretas (proporciones).

El seguimiento se estimó en personas-año, mediana libre de eventos y número de eventos acumulados. La incidencia se estimó mediante la tasa con su IC95%.

La probabilidad de supervivencia acumulada de toda la cohorte en el período se determinó a través de un modelo de Kaplan Meier con sus correspondientes intervalos de confianza a 95% (IC95%), donde se considera como evento incidente la muerte por todas las causas.

Las comparaciones entre probabilidades en modelos de Kaplan-Meier se establecieron de acuerdo al método de Mantel-Cox. Todos los cálculos y modelos se desarrollaron en SPSS V17.0 (Chicago, IL) y en todos los casos se consideró significativa una $p \leq 0,05$.

Determinación de probables causas de muerte

En ningún caso se contó con la autopsia de los pacientes fallecidos. La determinación de la causa probable de muerte se efectuó con niveles menores de evidencia como: certificado de defunción, revisión de historias clínicas hospitalarias, de emergencia hospitalaria y prehospitolaria cuando las hubo. Si se obtuvo el dato de fallecimiento por encuesta telefónica de perdidos de vista, en general no se tuvo acceso a alguna clase de evidencia causal. Las causas probables de muerte se clasificaron como cardiovasculares (cardíacas y no cardíacas) y no cardiovasculares en base a la evidencia disponible.

Consideraciones éticas

Luego del reclutamiento e inclusión en la cohorte UMIC todos los pacientes firmaron un consentimiento informado único aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas, manteniendo en UMIC la confidencialidad filiatoria de los datos clínicos, paraclínicos y evolutivos.

Resultados

Cohorte. Seguimiento y supervivencia

En el período establecido fueron referidos 611 pacientes de los cuales 412 fueron reclutados e incluidos, 270 hombres (65,5%). Las características antropométricas, vitales básicas, FEVI y CF NYHA de estos pacientes en el momento de la inclusión, así como los resultados de la encuesta etiológica, se muestran en la tabla 1.

El seguimiento de la cohorte sumó 1.157 personas-año, mediana = 2,42 años ($P_{25} = 0,83$, $P_{75} = 4,12$). La figura 1 muestra la curva de supervivencia por Kaplan-Meier en los 412 pacientes incluidos. Con cinco años de seguimiento la probabilidad acumulada de supervivencia fue de 79% (IC95%: 73%-85%).

Tabla 1. Descripción de la cohorte UMIC considerada en el presente estudio, a través de características continuas (media aritmética \pm 1 desvío estándar) y discretas (proporciones expresadas como porcentajes).

	Media \pm 1ds	
Edad (años)	61,8 \pm 12	
Peso (kg)	76 \pm 16	
Talla (cm)	166 \pm 10	
Perímetro abdominal (cm)	98 \pm 16	
IMC (kg/m ²)	27,5 \pm 5,7	
PAS (mmHg)	120 \pm 25	
PAD (mmHg)	71 \pm 16	
Fc (lpm)	78 \pm 4	
FEVI (%)	33,4 \pm 8,6	
	N pacientes	%
FEVI \leq 30 (%)	154	37,4
CF NYHA III-IV	88	21,4
N etiologías probables:		
1	215	52,2
2	28	6,8
3	4	1,0
4	1	0,2
SD	164	39,8
Etiología probable única (n=215 pacientes):		
Isquémica	128	59,5
Valvular	34	15,8
Hipertensiva	16	7,4
Alcohólica	6	2,8
Puerperal	6	2,8
Chagásica	3	1,4
Miocarditis	3	1,4
Otras	19	8,8

Patrones de β -bloqueo y supervivencia

En la primera consulta de los pacientes incluidos fue posible definir β -bloqueo a priori y a posteriori cuyas prevalencias se muestran en las figuras 2A y 2B, respectivamente. En ambas circunstancias las moléculas prevalentes fueron bisoprolol y carvedilol. En cuanto a las causas que 28 pacientes (6,8%) no recibieran betabloqueantes fueron: asma previo en 18 pacientes, bradicardia sintomática en 6 pacientes y aparición de broncoespasmo en 4 pacientes.

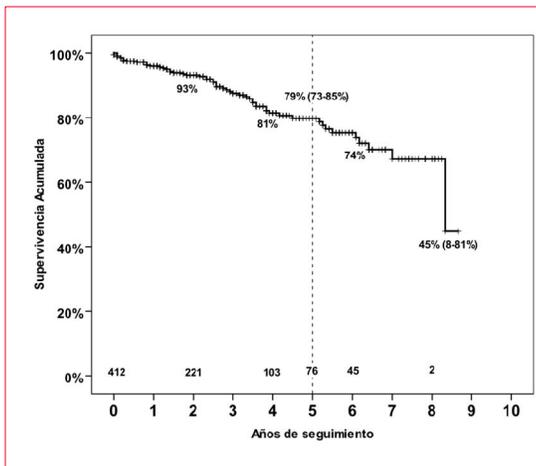


Figura 1. Curva de supervivencia según el modelo de Kaplan-Meier en 412 pacientes incluidos en UMIC. El 18,4% (76/412) fue seguido durante cinco años. Entre paréntesis los IC 95% de las probabilidades de supervivencia. IC95%: intervalo de confianza 95%

En esta cohorte el patrón 1 es el de mayor prevalencia (71,8%), seguido por el patrón 2 (20,6%), el 0 (6,8%) y el 3 (0,7%) (figura 3).

El control más próximo al corte estadístico mostró que 384 pacientes (93,2%) tenían prescripción de β -bloqueo.

La probabilidad de supervivencia acumulada a cinco años de seguimiento cuando existió prescripción de β -bloqueo fue significativamente mayor (82%) (95%IC 76-88) que cuando no la hubo (48%) (95%IC 23-72) ($p < 0,001$) (figura 4A) y según los patrones de prescripción fue significativamente mayor en los patrones 1 y 2 (80% y 87%) respecto al patrón 0 (45%) (figura 4B).

Cohortes con β -bloqueo patrón 1. Bisoprolol vs carvedilol

Con patrón 1 de β -bloqueo y prescripción de bisoprolol se identificaron 158 pacientes (seguimiento de 492 personas-año, mediana 2,96 años); en tanto con igual patrón y prescripción de carvedilol se encontraban 129 pacientes (seguimiento de 285 personas-año, mediana 1,50 años).

Al comparar las supervivencias según los fármacos prescritos y sin control de variables de confusión se encontró que aquellos pacientes con prescripción de bisoprolol tenían una probabilidad acumulada de supervivencia a cinco años de seguimiento (84%) (95%IC 76-92) significativamente mayor que la de aquellos con prescripción de carvedilol (68%) (95%IC 54-82) ($p = 0,037$) en igual período (figura 5).

En la tabla 2 se muestran las características comparadas de ambas cohortes luego del apareamiento. Las dosis medias prescritas en mg/día fue-

<u>β-bloqueo a priori</u>											
Sí											
116											
Bisoprolol		Nevibolol		Atenolol		Carvedilol		Metoprolol			
43		2		3		65		3			
37%		1,7%		2,6%		56%		2,6%			
Persiste		Persiste		Persiste		Persisten		Persisten			
Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
15	28	0	2	0	3	16	49	0	3		
	↓		↓		↓		↓		↓		↓
Carvedilol 19		Bisoprolol 2		Bisoprolol 3		Nevibolol 3		Bisoprolol 2			
Nevibolol 1				↓		Sin BB 1		Sin BB 1			
Sin BB 8				Bisoprolol 2		Bisoprolol 45					
				Carvedilol 1		↓					
						Carvedilol 1					
						Nevibolol 1					
						Bisoprolol 43					

Figura 2A. Indicación de β-bloqueo a priori y su evolución posterior hasta el momento del corte estadístico en 116 pacientes reclutados e incluidos en UMIC. La indicación a priori de bisoprolol era de 37%, siendo al momento del corte de 55% (64/116).

<u>β-bloqueo a posteriori</u>							
240							
<u>β-bloqueo a posteriori del primer control</u>							
Bisoprolol		Nevibolol		Carvedilol			
129		3		108			
54%		1%		45%			
Persisten		Persisten		Persisten			
Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
125	4	3	0	101	7		
	↓				↓		
Nevibolol 1				Bisoprolol 7			
Carvedilol 3							

Figura 2B. Indicación de β-bloqueo en 240 pacientes referidos a UMIC sin β-bloqueo a priori y su evolución posterior hasta el momento del corte estadístico. El bisoprolol fue indicado en 54% de los 240 pacientes luego de la primera consulta en tanto al corte esta indicación estaba presente en 55% (132/240).

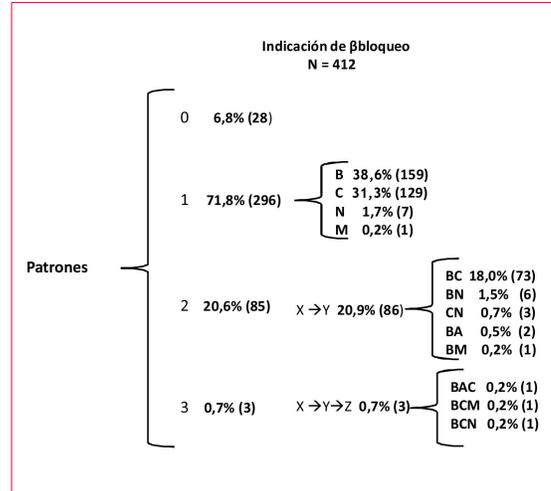


Figura 3. Patrones identificados de indicaciones de beta-bloqueantes durante el seguimiento de 412 pacientes reclutados e incluidos en UMIC. Los patrones se identifican con números arábigos según el número de moléculas indicadas. Las cifras entre paréntesis corresponden a las frecuencias absolutas de pacientes que pertenecen a cada patrón. Las moléculas empleadas se anotan según la primera letra de su denominación y en el orden en que fueron empleadas durante el seguimiento.

X→Y: cambio de indicación de una primera molécula indicada a una segunda sustituta.

X→Y→Z: cambio de indicación de una primera molécula indicada a una segunda y de esta a una tercera sustituta.

A: atenolol; B: bisoprolol; C: carvedilol; M: metoprolol; N: nevigolol

ron: $8,8 \pm 4,1$ para bisoprolol y $45,1 \pm 20,9$ para carvedilol. Dosis medias prescriptas < 10 mg/día para bisoprolol se encontraron en casi 70% de los paciente que lo recibían como única molécula y en 100% de los fallecidos que la recibían, mientras que dosis de < 50 mg/día para carvedilol se encontraron en casi

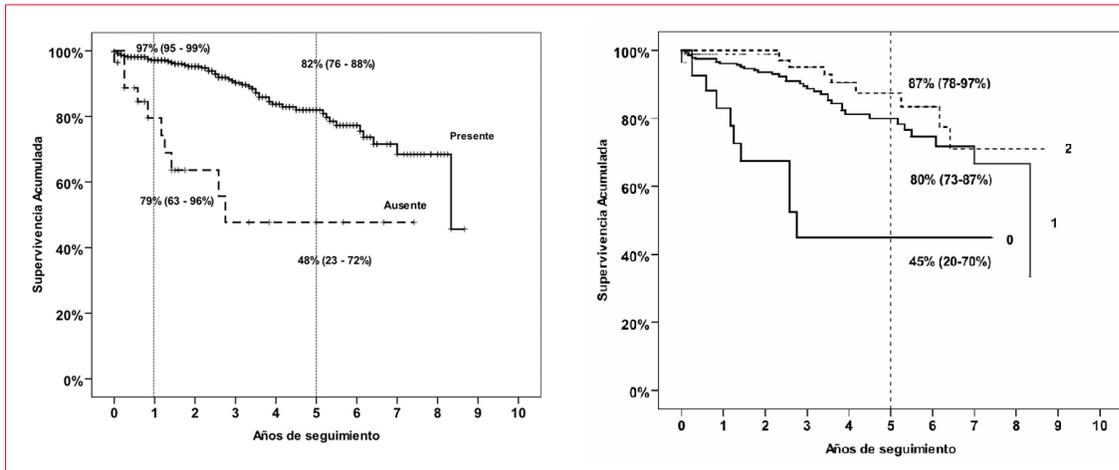


Figura 4. A. Curvas de supervivencia según el modelo de Kaplan-Meier en 412 pacientes reclutados e incluidos en UMIC según se encuentre presente (n=385) o ausente (n=27) la indicación de betabloqueantes durante el seguimiento clínico. Se muestran las probabilidades de supervivencia en pacientes con uno y cinco años de seguimiento con sus respectivos IC95% entre paréntesis (líneas punteadas).

La supervivencia es significativamente mayor en aquellos pacientes donde se encuentra presente la indicación de β -bloqueo (Mantel-Cox, $p < 0,001$). IC95%: intervalo de confianza 95%.

B. Supervivencia de pacientes incluidos en UMIC según patrones de indicaciones de betabloqueantes. Los patrones 1 y 2 no muestran diferencias significativas ($p=0,19$) entre ellos, pero sí con el patrón 0 ($p < 0,001$).

0: ausencia de indicación de betabloqueantes; 1: indicación continua de una única molécula; 2: indicación de por lo menos dos moléculas sucesivas. El patrón 3 no se representa (n=3, ningún fallecido).

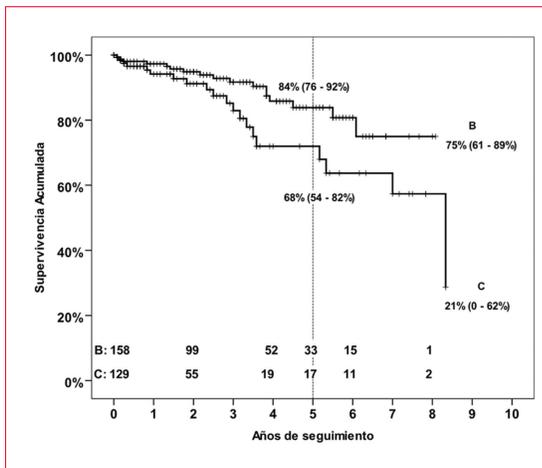


Figura 5. Curvas de supervivencia según el modelo de Kaplan-Meier en 287 pacientes reclutados e incluidos en UMIC según betabloqueantes indicados durante el seguimiento clínico como única molécula: bisoprolol o carvedilol. La supervivencia es significativamente mayor en aquellos pacientes donde se encuentra presente la indicación de β -bloqueo con bisoprolol (Mantel-Cox, $p = 0,037$). Las probabilidades de supervivencia en pacientes con cinco años de seguimiento y al cierre del estudio se ofrecen con sus IC95% respectivos.

B: bisoprolol; C: carvedilol.

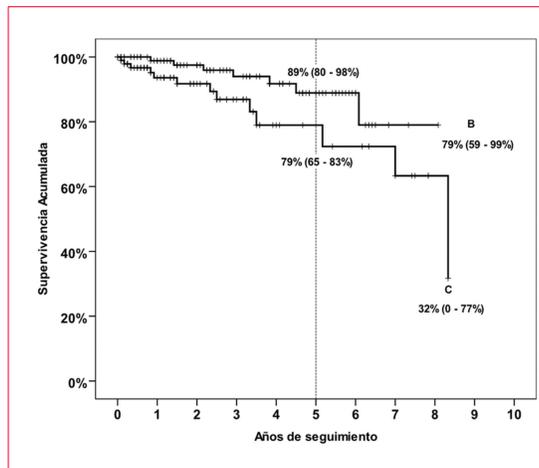


Figura 6. Curvas de supervivencia según el modelo de Kaplan-Meier en 196 pacientes reclutados e incluidos en UMIC apareados por fecha de nacimiento, sexo, FEVI, clase funcional NYHA y comorbilidad. Las probabilidades de supervivencia con sus respectivos IC95% se muestran en pacientes con cinco años de seguimiento y al cierre del estudio. La supervivencia acumulada de los pacientes a los que se les indicó bisoprolol es significativamente mayor que la de aquellos a los que se les indicó carvedilol (Mantel-Cox, $p = 0,04$).

B: bisoprolol; C: carvedilol. IC95%: intervalo de confianza 95%

el 70% de los pacientes (47/66) y en todos los fallecidos que lo recibían como única molécula (tabla 3).

Luego del apareamiento se mantuvo la diferencia significativa entre ambas probabilidades acumuladas de supervivencia [89% (95%IC 80-98) para

bisoprolol vs 79% (95%IC 65-83) para carvedilol ($p = 0,04$) a los cinco años (figura 6).

En 122 pacientes se cumplieron los requisitos para el cálculo de FCc. Fue significativamente menor que FCr en todos los pacientes y para aquellos

Tabla 2. Tabla comparativa de valores de variables en la cohorte de 196 pacientes reclutados e incluidos en UMIC. La cohorte se diseñó apareando los sujetos por variables de confusión: fecha de nacimiento, sexo, FEVI, clase funcional (CF) NYHA y comorbilidad. No se encontraron diferencias significativas entre el conjunto de pacientes a los que se les indicó bisoprolol con respecto a aquellos a los que se les indicó carvedilol.

	<i>Bisoprolol</i>	<i>Carvedilol</i>	<i>p</i>
N	98	98	
Edad (años) ± ds	62,4±9,4	61,9±9,9	0,71
Sexo M	63,3%	63,3%	
Clase funcional			
I	34,7%	35,7%	0,88
II	38,8%	33,7%	0,46
III	20,4%	19,4%	0,86
IV	2,0%	1,0%	1
SD	4,1%	10,2%	0,10
FEVI			
% ± ds	32,3±8,4	32,0±9,1	
≤ 30%	43,9%	51,0%	0,25
Etiología			
Isquémica	33,7%	42,9%	0,18
Sin determinar	32,7%	25,5%	0,27
Hipertensiva	13,3%	10,2%	0,50
Valvular	10,2%	10,2%	*
Otra	3,1%	6,1%	0,49
Alcohólica	3,1%	3,1%	*
Puerperal	2,0%	1,0%	1
Chagas	2,0%	0,0%	0,47
Miocarditis	0,0%	1,0%	1
Congénita	0,0%	0,0%	*
Comorbilidad			
Ausente	82,7%	81,6%	0,85
Presente	17,3%	18,4%	*
Neoplasias	0,0%	0,0%	*
ACV	0,0%	0,0%	*
AO aorta, carótida, MMII	0,0%	0,0%	*
Otras	17,3%	18,4%	*

ACV: accidente cerebrovascular; AO: arteriopatía obstructiva; MMII: miembros inferiores.

con prescripción de bisoprolol, pero no para aquellos con prescripción de carvedilol (figura 7), estos hallazgos se mantuvieron al tener en cuenta el ritmo cardíaco de los pacientes.

Cuando el primer evento luego del registro fue la muerte o en la acumulación de los eventos considerados se comprobaron tasas de incidencia significativamente menores para bisoprolol (tabla 3), pero no hubo diferencias significativas en las tasas de incidencia de eventos arrítmicos 1,02 (95%IC 0,87-2,25) con bisoprolol vs 0,68 (95%IC 0,1-2,3)

con carvedilol ($p=0,34$), procedimientos cardiovasculares invasivos 1,02 (95%IC 0,37-2,25) con bisoprolol vs 1,03 (95%IC 0,26-2,79) con carvedilol ($p=0,48$) e ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca (tabla 4).

Discusión

Los beneficios del β -bloqueo en pacientes con IC crónica están ampliamente documentados y su indicación no parece actualmente discutible; sin embar-

Tabla 3. Casos acumulados en el período y tasas de incidencia de muerte por 100 personas-año de seguimiento (IC95%) para todos los pacientes reclutados e incluidos en UMIC a los que se les indicó un único betabloqueante: bisoprolol o carvedilol.

	<i>Dosis indicada en mg/día</i>	<i>N pacientes</i>	<i>Dosis media ± 1ds</i>	<i>FC media ± 1ds</i>	<i>Muertes acumuladas</i>	<i>TdEI muerte (IC95%) por 100 personas/año</i>
Bisoprolol	< 10	46	7 ± 2	68 ± 10	4	2,27 (0,72-5,47)
	≥ 10	20	16 ± 11	71 ± 12	0	0
Carvedilol	< 50	47	31 ± 13	73 ± 13	9	5,89 (2,9-10,8)
	≥ 50	9	61 ± 11	67 ± 8	0	0

DS: desvío estándar; T de I : tasa de incidencia; IC95%: intervalo de confianza 95%

	<i>Bisoprolol</i>	<i>%</i>	<i>Carvedilol</i>	<i>%</i>
N pacientes	158		130	
Ingresos acumulados por insuficiencia cardíaca				
0	101	63,9%	86	66,2%
1 a 3	50	31,6%	38	29,2%
≥ 4	7	4,4%	6	4,6%

go, hacer efectiva su prescripción en pacientes ambulatorios puede entrañar dificultades no siempre consideradas en las escasas comunicaciones dedicadas a la utilización de estos fármacos en nuestro medio⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

Algunos factores contextuales suelen interponerse en las etapas de indicación con intención de tratar, prescripción, ingestión, tolerancia y entonces perturbar su eficacia, por ejemplo sobre la supervivencia, pudiendo explicar los resultados obtenidos en la experiencia que se expone en este artículo.

En primer lugar este estudio refrenda evidencias ya conocidas acerca de los beneficios del β-bloqueo en la IC crónica: a) La intención de tratar y prescripción producen supervivencias significativamente mayores⁽³⁰⁻³⁶⁾; b) La utilidad de las unidades de IC en la optimización de la prevalencia de la prescripción^(42,43).

En segundo lugar, el hallazgo de una diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes según que la intención de tratar se hiciera efectiva a través de la prescripción de una única molécula, bisoprolol o carvedilol, debe interpretarse cautelosamente en el seno de un estudio no

diseñado para tal fin y cuyo nivel de evidencia no permite una inferencia sólida sobre relaciones directas causa y efecto que, por otra parte, no resultan definitivamente claras en la bibliografía.

Mientras existen publicaciones que no aceptan un efecto de clase de molécula en el tratamiento de la IC y sostienen que no se produce un β-bloqueo igualmente eficaz con las diferentes moléculas^(30,32,36,44), otras publicaciones plantean controversia sobre cuál es la elección más adecuada entre ellos debido a su diferente selectividad por los receptores adrenérgicos y sus efectos en la circulación periférica⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Sin embargo, los estudios respecto al mayor beneficio de uno u otro sobre la supervivencia son escasos y la mayoría de ellos se ha llevado a cabo con pocos pacientes o han sido cuestionados metodológicamente⁽⁴⁸⁾.

Por otra parte, al teóricamente esperable efecto que sobre la eficacia de las moléculas puede tener su disímil forma de administración diaria, pueden adicionarse algunas particularidades en acceso real de los pacientes a un β-bloqueo eficaz, tal como sugiere la alta variabilidad en los patrones de prescripción de moléculas y el hecho de que aunque en UMIC se

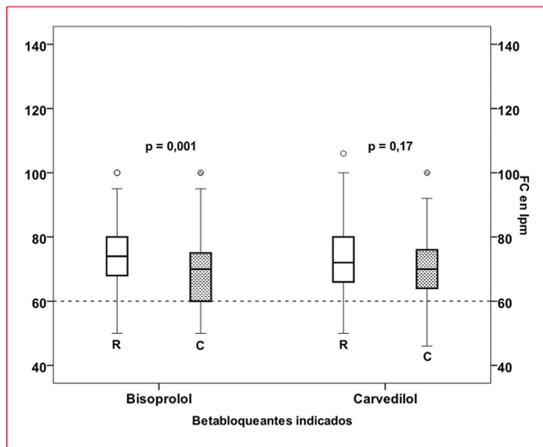


Figura 7. Cambios en la FC entre registro (R) y controles clínicos (C) en pacientes con indicación de bisoprolol y carvedilol. En los pacientes con indicación con bisoprolol los cambios fueron significativos, no así con carvedilol. Cada caja representa el 50% de la distribución de valores de FC, siendo sus límites los percentiles 25 y 75. La línea horizontal central corresponde al percentil 50 (mediana). Las líneas verticales corresponden a 1,5 de DS desde ambos percentiles y los círculos a valores por encima de ese límite.

tiende a respetar la indicación por protocolo, el estudio de las dosis prescritas bajo intención de tratar, así como su efecto sobre la frecuencia cardíaca (FC) media en el seguimiento, sugieren una dosificación real por debajo de lo deseado.

Las demoras administrativas que se presentan en la prescripción de carvedilol podría ser un elemento que influya en una menor adherencia de los pacientes a este fármaco con respecto al bisoprolol, que es de entrega inmediata, pero este estudio no puede demostrarlo.

Es conocido que en la práctica clínica la indicación de β -bloqueo en la IC crónica no suele tener la prevalencia esperada o su prescripción alcanzar las dosis adecuadas. Por ejemplo, el estudio con mayor número de pacientes que determinó las diferencias en la titulación de bisoprolol vs carvedilol en una población añosa analizó la ausencia de diferencias en la tolerancia entre ambos fármacos, pero no se diseñó para valorar eficacia terapéutica⁽⁴⁹⁾.

Diversos estudios que comparan las diferencias entre carvedilol y bisoprolol se limitan a sus efectos sobre la FC o aparato respiratorio, pero no analizan en ningún momento supervivencia o morbilidad entre las dos poblaciones⁽⁵⁰⁻⁵³⁾, en tanto un reciente metaanálisis no mostró diferencias significativas entre diferentes betabloqueantes⁽⁴⁴⁾.

La FC elevada que presentaban los pacientes al ingreso a la cohorte (78 ± 4 lpm) está probablemente vinculada, entre otros factores, a la baja indicación de betabloqueantes en ese momento (aproximadamente 70%) y a dosis subóptimas de los mismos. La

ausencia de control de la FC al prescribir carvedilol debe ser sometida al mismo análisis que los otros eventos de eficacia hallados en este estudio. En particular el hecho de la FC es un dato importante si se toma en consideración la clara relación demostrada entre la FC elevada y el pronóstico de los pacientes con cardiopatías e IC^(47,54-56).

Limitaciones

Como ya se adelantó, este trabajo tiene algunas limitaciones metodológicas que deben ser tenidas en cuenta al interpretarlo. Primero, no es un estudio experimental bajo condiciones controladas, sino un estudio observacional de la práctica clínica común de una unidad de IC en un ámbito público y, en segundo lugar, su cohorte abierta y dinámica no es tan numerosa como para controlar por sí misma algunos factores de confusión. De manera que las particularidades metodológicas y de resultados quizá no permitan establecer generalizaciones que abarquen otras condiciones del ejercicio.

Conclusiones

Se presenta la experiencia de diez años de la primera unidad de IC pública de Uruguay en la prescripción del β -bloqueo de pacientes con IC a través del estudio observacional de su práctica clínica habitual. Esta ratifica las conocidas eficacias que sobre la prevalencia de la prescripción tienen las unidades de IC, así como acerca de la supervivencia asociada a estas moléculas cuando su accesibilidad para el paciente no resulta sesgada por singularidades del contexto en que se desarrolla su labor. Se destaca la necesidad de obtener mayor evidencia sobre la adherencia y tolerancia del β -bloqueo en pacientes ambulatorios de nuestro medio, especialmente los más utilizados como bisoprolol y carvedilol.

Grupo UMIC: Dres. Gabriela Ormaechea, Pablo Álvarez, Gabriela Silvera, Ignacio Batista, Gabriel Parma, Verónica Pérez, Rodrigo Andrade, Martín Collares, Sebastián Albistur, Patricia Muñoz, Carla Di Maggio, Lía Carlevaro, Camila Ramos, Andreína Gómez, Juan Torrado. Lic. Enf. Cristina Chamorro. Lic. Nutr. Silvia Puig, Teresita Barreiro, Flavia Álvarez. Lic. Trab. Social Lidia Icasuriaga.

Bibliografía

1. McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J 2002; 4 (Suppl D):D50-58.

2. **Bundkirchen A, Schivinger RHG.** Epidemiology and economic burden of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004; 6 (Suppl D): D57-60.
3. **Mosterd A, Hoes AW.** Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93(9):1137-46.
4. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128:e240-327. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240>.
5. **McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33(14):1787-847.
6. **Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al.** Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3): 344-50 .
7. **Owan TE, Redfield MM.** Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47(5): 320-32.
8. **Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, Olson J, Shea S, Liu K, et al.** Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2138-45.
9. **Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WE, et al.** Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham heart study. *Circulation* 2002;106(24): 3068-72.
10. **Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE.** Heart failure incidence and survival (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol.* 2008;101(7):1016-22.
11. **Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al.** Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(18):1397-402.
12. **Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH, et al.** Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(5):407-13.
13. **Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM.** A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333(18):1190-5.
14. **Gooding J, Jette AM.** Hospital readmissions among the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(9): 595-601.
15. **Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al.** Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157(1): 99-104.
16. **Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, McNamara T.** Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(12): 1290-5.
17. **Chin MH, Goldman L.** Correlates of early hospital readmission or death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79(12): 1640-4.
18. **Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.** Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127 (1): e6-245.
19. **McMurray J, Hart W, Rhodes G.** An evaluation of the cost of heart failure to de National Health Service in the UK. *Br J Med Econ* 1993; 6:91-8.
20. **Anguita M, Ojeda S, Atienza F, Ridocci F, Almenar L, Vallés F, et al.** Análisis de coste-beneficio de los programas de prevención de reingresos en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. Impacto económico de las nuevas formas de asistencia a la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 Supl 2: S32-6.
21. **O'Connell JB.** The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol.*2000;23(3 Supl):III-6-10.
22. **Roig E, Pérez-Villa F, Cuppoletti A, Castillo M, Hernández N, Morales M, et al.** Programa de atención especializada en la insuficiencia cardíaca terminal. Experiencia piloto de una unidad de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(2):109-16.
23. **Ojeda S, Atienza F, Osca J, Martínez N, Almenar L, Anguita M, et al.** Análisis de coste efectividad de un programa interactivo de educación y monitorización domiciliar para reducir los reingresos por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 Supl 2:S32-6.
24. **McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray J.** Multidisciplinary Strategies for the management of Heart Failure Patients at High Risk for Admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol;* 2004;44(4):810-9.
25. **López-Sendón J.** ¿Trabajo en equipo, unidades de insuficiencia cardíaca o especialidad de insuficiencia cardíaca? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(12):1136-8.
26. **Cline CMJ, Israelsson BYA, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR.** Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalization. *Heart* 1998;80(5):442-6.

27. **Kannel WB.** Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5(2):167-3.
28. **Lupón J, Parajón T, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, et al.** Reducción de los ingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año de seguimiento en una unidad multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(4):374-80.
29. **Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L.** Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005;91(7): 899-906.
30. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146): 9-13.
31. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001-7.
32. **Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al.** Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283(10): 1295-302.
33. **Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsip, et al.** Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
34. **Packer M, Fowler MB, RoeckerEB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al.** Effect of Carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106(17):2194-9.
35. **Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al.** Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3):215-25 .
36. **Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al.** The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*1996; 334(21):1349-55.
37. **Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al.** EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010;12(10):1076-84.
38. **Ormaechea G, Rantighieri R, Arburuas C, Cano S, Hernandez E, Perdomo J, et al.** Uso de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca congestiva moderada-severa: experiencia nacional. *Arch Med Interna* 1998;20(1):1-5.
39. **Alvarez P, Ormaechea G, Ricca R; Grupo UMIC.** Breve reseña del tema y evaluación de gestión de la primera Unidad de Insuficiencia Cardíaca Pública del Uruguay (grupo UMIC). *Arch Med Interna* 2009;31(1): 11-7.
40. **Layerle B, Chafes D, Estragó V, Álvarez P, Pareda M, Spera E, et al.** Registro piloto de insuficiencia cardíaca por el Grupo Uruguayo-Europeo de Registro eN Insuficiencia Cardíaca (GUERNICA). *Rev Urug Cardiol* 2012;27(3):295-303.
41. **Perendones M, Dufrechou C.** Use of Bisoprolol in congestive heart failure in an internal medicine polyclinic. En: 29th World Congress of Internal Medicine. Buenos Aires: AMA; 2008. p. 36
42. **Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramee A, McMurray JJ, Naylor MD, et al.** What works in chronic care management: the case of heart failure. *Health Aff (Millwood)* 2009;28(1):179-89.
43. **Dunlay SM, Eveleth JM, Shah ND, McNallan SM, Roger VL.** Medication adherence among community-dwelling patients with heart failure. *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):273-81.
44. **Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, et al.** Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55 doi: 10.1136/bmj.f55. Fe de erratas en: *BMJ* 2013;346:f596.
45. **Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP.** Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998;98(12):1184-91.
46. **Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S.** Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997;18(4):560-5.
47. **McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW.** Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Inter Med* 2009;150(11):784-94.
48. **Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al.** Comparison of Carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377): 7-13.
49. **Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, et al.** Carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13(6):670-80.

50. **Konishi M, Haraguchi G, Kimura S, Inagaki H, Kawabata M, Hachiya H, et al.** Comparative effects of Carvedilol vs Bisoprolol for severe congestive heart failure. *Circ J* 2010;74(6):1127-34.
51. **Hori M, Nagai R, Izumi T, Matsuzaki M.** Efficacy and safety of Bisoprolol fumarate compared with Carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure: results of the randomized, controlled, double-blind, Multistep Administration of Bisoprolol IN Chronic Heart Failure II (MAIN-CHF II) study. *Heart Vessels* 2013;29(2):238-47.
52. **Contini M, Apostolo A, Cattadori G, Paolillo S, Iorio A, Bertella E, et al.** Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEbivolol, vs. BIsoprolol in moderate heart failure: The CARNEBI trial. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2134-40.
53. **DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH.** Meta-analysis of Carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, Bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol* 2013;111(5):765-9.
54. **Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA.** Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113(6): 1489-94.
55. **Kjekshus J, Gullestad L.** Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J* 1999;1 Suppl.H: H64-69.
56. **Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al.** Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641): 817-21.