

Análisis del uso adecuado de los bloqueadores beta en el postinfarto

Evaristo Freire Castroseiros^a, Javier Muñiz García^{b,c} y Alfonso Castro Beiras^{c,d}, por el grupo de trabajo del estudio RIGA*

^aComplejo Hospitalario de Ourense. ^bComplejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña.

^cInstituto Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de La Coruña. La Coruña.

^dÁrea del Corazón, Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña.

Introducción. El empleo de los bloqueadores beta en los pacientes con un infarto agudo de miocardio ha demostrado sin lugar a dudas que mejora la supervivencia y reduce el riesgo de un reinfarto.

Fundamento. Tratar de conocer la situación del empleo de los bloqueadores beta en Galicia en los pacientes con un infarto agudo de miocardio.

Métodos. Se empleó la base de datos del estudio RIGA (Registro de Infartos en Galicia) que incluye a 655 pacientes consecutivos ingresados por un infarto agudo de miocardio en algún hospital gallego en el período comprendido entre febrero y julio de 1995, para conocer cuál es la realidad del empleo de los bloqueadores beta en Galicia. Previamente se procedió a una amplia revisión de la bibliografía para establecer unos criterios de utilización de estos fármacos en los pacientes con un infarto agudo de miocardio. El análisis de los datos del RIGA se comparó con los criterios establecidos para conocer lo que se ha definido como «uso adecuado».

Resultados. Los bloqueadores beta se emplearon en 210 pacientes del total de 655 (32%). Pero lo que es más importante, se consideró que el tratamiento (o la falta de tratamiento) con bloqueadores beta fue adecuado en el 51,4% de los pacientes. La falta de adecuación se encontró asociada a la utilización de IECA, de antagonistas del calcio y de fibrinolíticos.

Conclusiones. El empleo de los bloqueadores beta en Galicia en los pacientes ingresados por un infarto agudo de miocardio es bastante inferior a lo que sería deseable, y la utilización de IECA, antagonistas del calcio y fibrinolíticos se relaciona con un uso menos adecuado.

Palabras clave: *Infarto de miocardio. Bloqueadores beta. Supervivencia.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54:1277-1282)

Analysis of the Appropriate Use of β -Blockers Post-Infarction

Introduction. The use of β -blockers in patients with acute myocardial infarction has shown to improve the survival and reduce the risk of a new reinfarction.

Aim. To quantify the use of β -blockers in patients with acute myocardial infarction in Galicia, Spain.

Methods. We used the database of the RIGA study (Registry of Infarctions in Galicia) including 655 consecutive patients admitted to any hospital of Galicia for acute myocardial infarction from February to July, 1995. An extensive review of the literature was previously made to establish therapeutic criteria for the use of β -blockers in patients with acute myocardial infarction. The survey of the RIGA database was compared with the criteria established to determine the definition of appropriate usage.

Results. 210 out of 655 patients (32%) received β -blockers. Interestingly, treatment (or lack of treatment) with β -blockers was deemed appropriated in 51.4% of the patients. This inadequacy was related to the use of ACE inhibitors, calcium antagonists and thrombolysis.

Conclusion. The use of β -blockers in Galicia in patients admitted with acute myocardial infarction was markedly lower than that established by standard criteria and the use of ACE inhibitors, calcium channel blockers and thrombolysis was related to less appropriate use.

Key words: *Myocardial infarction. Beta-blockers. Survival.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1277-1282)

*Al final del documento se relaciona la lista completa de investigadores y centros participantes en el RIGA.

Correspondencia: Dr. E. Freire Castroseiros.
Servicio de Cardiología. Hospital Cristal.
Complejo Hospitalario de Ourense.
Ramón Puga, 54. 32005 Ourense.
Correo electrónico: efc@safo.net

Recibido el 9 de octubre de 2000.

Aceptado para su publicación el 16 de mayo de 2001.

INTRODUCCIÓN

Es conocido desde hace bastantes años que el empleo de los bloqueadores β -adrenérgicos en los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) proporciona importantes beneficios, tanto desde el punto de vista de la supervivencia como de la aparición de nuevos infartos, por lo que prácticamente todos

ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.
 RIGA: registro de infartos en Galicia.
 IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.
 RICVAL: Registro de Infartos de la Ciudad de Valencia.
 UCI: unidad de cuidados intensivos.

los pacientes que ingresan en un hospital con el diagnóstico de infarto, salvo que exista alguna contraindicación para ello, deberían recibir tratamiento con fármacos de este grupo¹⁻⁷. A pesar de ello, la frecuencia de utilización de estos fármacos tras el IAM es baja. Las razones pueden ser muchas, entre las que se incluye el miedo a los efectos secundarios de cierta gravedad: bloqueo del nodo auriculoventricular, broncospasmo, alteración del perfil lipídico (en pacientes con hiperlipemia) y de la glucemia (en pacientes diabéticos).

Datos comparativos entre países procedentes del estudio EUROASPIRE indican que existen grandes diferencias entre países, siendo Finlandia y España los dos polos opuestos, con un 77,8 y un 34,7%, respectivamente, de utilización de los bloqueadores beta en los pacientes con un infarto⁸.

Los datos existentes con respecto al uso de los bloqueadores beta tras un IAM en España (PREVESE¹⁰, RICVAL¹¹, PRIMVAC¹²), y también los datos referidos a Barcelona del EUROASPIRE⁸, indican una utilización inferior al 35%, cifra muy alejada tanto del porcentaje ideal como del observado en otras zonas (norte de Europa), lo que sugiere un amplio margen de mejora.

Conocida la escasa frecuencia de utilización de estos fármacos en esta indicación, el objeto de este estudio es analizar la adecuación de la prescripción de fármacos bloqueadores beta post-IAM en Galicia y explorar los factores intrahospitalarios relacionados con la misma. A pesar de la existencia de numerosos trabajos sobre el número de prescripciones de los bloqueadores beta en los pacientes con un infarto, una extensa revisión de la bibliografía no identificó ningún trabajo en el que se abordara el aspecto importante de la adecuación de la utilización de bloqueadores beta en este entorno, pregunta que analiza el presente artículo.

PACIENTES Y MÉTODO

Se utilizó la base de datos del Registro de Infartos en Galicia (RIGA). El diseño de este estudio ha sido descrito en detalle en otros artículos⁹. De manera resumida, se trata de un registro hospitalario en el que se recogieron de manera prospectiva datos de los ingresos consecutivos por IAM realizados por los servicios participantes en 19 hospitales gallegos entre los meses de febrero y julio de 1995.

Se realizó el análisis individualizado de cada uno de los tratamientos recibidos por cada paciente durante el tiempo que permaneció ingresado, y en una fase posterior se comparó el tratamiento individual de cada paciente con el que debería haber recibido, para lo cual se confeccionaron previamente unos criterios de utilización de los bloqueadores beta basados en los datos existentes en la bibliografía^{1,2}. A continuación se valoró si cada paciente reunía los criterios para recibir estos fármacos y posteriormente se comprobó si en realidad los recibieron. Se ha definido como adecuado un tratamiento cuando la bibliografía recomienda su utilización y se emplea el bloqueador beta, y también cuando la bibliografía desaconseja su empleo y estos fármacos no se utilizan. En el resto de los casos, se etiquetó como inadecuado^{1,2}.

El empleo de los bloqueadores beta está indicado en todo paciente con un IAM, siempre que no existan contraindicaciones, como la presencia de bradicardia o bloqueo auriculoventricular avanzado, hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg), insuficiencia cardíaca en fase aguda y broncospasmo severo. Aunque en el análisis final no se incluyeron las posibles contraindicaciones, ya que no existían de forma explícita en el cuaderno de recogida de datos del estudio RIGA, estos datos se pueden inferir a través de otras variables que sí existen en la base de datos del RIGA (presencia de complicaciones, entre las que se incluyen insuficiencia cardíaca, shock y trastornos de la conducción, así como la utilización de diuréticos, etc.).

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el test de la χ^2 para las variables cualitativas.

En este análisis (univariado) se incluyeron las siguientes variables (todas las variables que se consideraron relevantes y de las que existía un número suficiente de datos en los cuadernos de recogida de datos del estudio RIGA): edad, sexo, tipo de hospital, fracción de eyección, los tratamientos con los siguientes fármacos: antiarrítmicos, antiagregantes, antagonistas del calcio, digoxina, diuréticos, fibrinolíticos, heparina, anticoagulantes orales, hipolipemiantes, IECA y nitratos, y la realización de las siguientes pruebas: cateterismo cardíaco, ecocardiograma, ergometría y Holter. El objetivo del análisis era tratar de conocer si alguno de estos factores se encontraba relacionado con la mejor o peor utilización de los bloqueadores beta.

Se ha realizado análisis de regresión logística tomando las variables de una en una y con la incorporación simultánea de diversas variables. La variable dependiente es la del uso adecuado o no de la administración de bloqueadores beta y las independientes son posibles factores relacionados con ese uso adecuado. Las variables incluidas en el modelo con múltiples variables son las que demostraron ser estadísticamente significativas en el modelo univariado. Sólo se presentan en los resultados las que permanecieron finalmente en el modelo.

La *odds ratio* que se calcula no es, en realidad, un riesgo de algo nocivo, sino la probabilidad del uso adecuado de este tratamiento entre los grupos comparados.

Para todos los cálculos se utilizó el programa SPSS para Windows, versión 6.0.

RESULTADOS

Al final del período de inclusión se habían recogido datos de 778 pacientes, de los que 660 fueron dados de alta vivos. De cinco de estos pacientes no se dispone de datos sobre la utilización de los bloqueadores beta, por lo que los análisis posteriores se efectuaron con los 655 pacientes restantes (502 varones y 153 mujeres).

Teóricamente, 488 pacientes (74,5%) del estudio RIGA deberían haber recibido bloqueadores beta. Sin embargo, estos fármacos se pautaron al 32% (210 pacientes) (tabla 1). En la figura 1 podemos apreciar las diferencias existentes entre varones y mujeres en la utilización de los bloqueadores beta.

Por otra parte, 20 pacientes en los que existía alguna contraindicación formal para la utilización de los bloqueadores beta los recibieron, lo que supone un 3% del total de pacientes.

En el 48,6% de los pacientes (n = 318), el uso de los bloqueadores beta fue inadecuado, tanto por exceso (20 pacientes) como por defecto (298 pacientes). En un 51,4% de los casos (337 pacientes) el tratamiento con los bloqueadores beta fue adecuado.

En la realización de un análisis univariado exploratorio, en el que se incluyeron todas las variables disponibles, se comprobó que las que se relacionaban con un mayor o menor uso adecuado del tratamiento con bloqueadores beta son: la edad de los pacientes (los pacientes menores de 70 años tienen una probabilidad inferior de que el empleo de los bloqueadores beta sea correcto), el tratamiento con antagonistas de los canales del calcio, IECA y fibrinolíticos se asocian a un menor uso adecuado, al igual que una fracción de eyección disminuida (menor del 50%) medida por ecocardiografía y la realización de una ergometría (tabla 2). Por otra parte, el tratamiento con diuréticos se asocia con un mayor uso adecuado.

A pesar de las diferencias existentes entre varones y mujeres en el porcentaje de pacientes tratados (se tratan más varones) y las teóricas indicaciones (las mujeres deberían recibir bloqueadores beta en un mayor porcentaje que los varones) (fig. 1), el sexo no es una de las variables que alcanza significación estadística, ni en cuanto al tratamiento ni en cuanto al uso adecuado o inadecuado de estos fármacos.

Todas las variables que habían alcanzado la significación estadística en el análisis univariado se incluyeron en un análisis multivariado, en el que se comprobó que tan sólo la administración de IECA y antagonistas de los canales del calcio y la fibrinólisis estaban rela-

TABLA 1. Relación entre la teoría y la práctica en la utilización de los bloqueadores beta

	Bloqueadores beta no indicados	Bloqueadores beta indicados	Total
Bloqueadores beta no administrados	147 (22,4%)	298 (45,5)	445 (67,9%)
Bloqueadores beta administrados	20 (3,1%)	190 (29%)	210 (32,1%)
Total	167 (25,5%)	488 (74,5%)	655

Uso adecuado = $(147 + 190)/655 \times 100 = 51,4\%$.

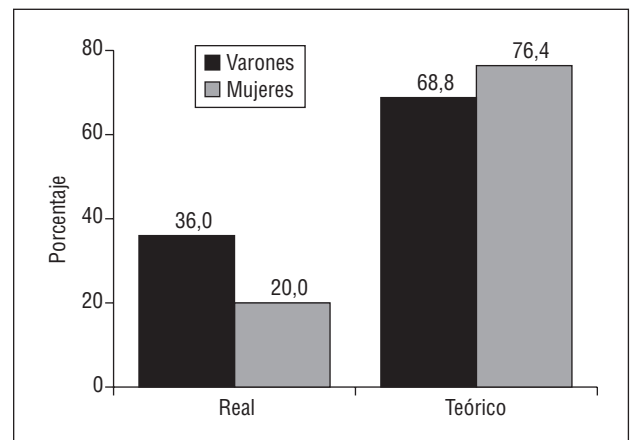


Fig. 1. Diferencias entre varones y mujeres en la administración de bloqueadores beta en la teoría y en la práctica.

TABLA 2. Análisis univariado de factores que inflúan en el uso adecuado del tratamiento con bloqueadores beta

	Odds ratio	IC del 95%	p
Edad	0,86	0,76-0,98	0,023
Antagonistas del calcio	0,84	0,77-0,92	< 0,001
Diuréticos	1,15	1,08-1,23	< 0,001
IECA	0,88	0,79-0,96	0,006
Fibrinolíticos	0,86	0,77-0,97	0,010
Ergometría	0,88	0,78-0,99	0,039
Fracción de eyección < del 50%	1,17	1,04-1,32	0,010
Sexo	0,95	0,87-1,04	0,250
Tipo de hospital	0,85	0,68-1,05	0,126
Antiarrítmicos	0,79	0,38-1,65	0,538
Antiagregantes	0,98	0,93-1,04	0,525
Digoxina	0,98	0,59-1,64	0,951
Heparina	0,92	0,83-1,02	0,111
Anticoagulantes orales	0,81	0,45-1,43	0,461
Hipolipemiantes	0,83	0,55-1,25	0,368
Nitratos	0,94	0,85-1,04	0,212
Cateterismo cardíaco	0,78	0,57-1,06	0,112
Ecocardiograma	0,98	0,90-1,08	0,742
Holter	0,81	0,54-1,22	0,313

TABLA 3. Factores que influían en el uso adecuado del tratamiento con bloqueadores beta según el análisis de regresión logística

	Odds ratio	IC del 95%	p
IECA	0,53	0,38-0,73	< 0,001
Fibrinolíticos	0,65	0,48-0,88	0,006
Antagonistas del calcio	0,46	0,33-0,65	< 0,001
Diuréticos	2,44	1,90-3,14	< 0,001

cionadas inversamente con el uso adecuado del tratamiento con bloqueadores beta, mientras que el tratamiento con diuréticos se relacionaba de manera directa con un uso más adecuado (tabla 3). Por otro lado, la edad pierde la significación cuando se realiza el análisis multivariado.

Una de las variables independientes incluidas en el análisis del uso adecuado de la indicación de bloqueadores beta, y que consideramos de particular interés, fue el tipo de hospital, que se dividió en 2 grupos: hospitales de alta tecnología (aquellos que disponen de laboratorio de hemodinámica, que son 3 hospitales que atendieron a 223 pacientes [34%]) y el resto de hospitales (sin laboratorio de hemodinámica, que son 16 hospitales que recibieron a 432 pacientes [66%]). Se comprobó mediante análisis de la χ^2 que no existen diferencias estadísticamente significativas en el empleo ni en el uso adecuado de estos fármacos entre los dos tipos de hospital ($p = 0,126$ para la comparación entre los dos tipos de hospital).

DISCUSIÓN

El empleo de los bloqueadores beta en los pacientes que sufren un IAM ha demostrado importantes beneficios y, por tanto, su utilización inferior a lo que sería recomendable, sin que exista ninguna contraindicación, supone, en el momento actual, la pérdida de dichos beneficios, en el sentido sobre todo de un mayor número de muertes y reinfartos solamente explicable por el temor a los efectos secundarios que infunden estos fármacos en los médicos que atienden a los enfermos y, probablemente también, por el desconocimiento de los beneficios reales que se pueden lograr con su utilización. Es difícil aceptar que esta discordancia entre los datos de los ensayos y la práctica real se deba al retraso que siempre existe desde que se demuestra el beneficio hasta que se generaliza su uso, ya que en el caso de los bloqueadores beta este retraso sería de más de 10 años^{3,4}.

Existe una diferencia importante entre varones y mujeres en el número de pacientes que reciben bloqueadores beta, pero, sin embargo, no existen diferencias en cuanto al uso adecuado, lo que traduce que realmente no existe una discriminación por el sexo a la hora de prescribir estos fármacos.

Tras el análisis de los resultados de nuestro estudio comprobamos que existe una relación directa entre la utilización de los bloqueadores beta y el uso más adecuado de estos fármacos, es decir, cualquier variable que se relacione con una mayor utilización de los bloqueadores beta lo hace también con un uso más adecuado de estos fármacos. Así, podemos observar que la utilización de antagonistas del calcio, IECA y fibrinolíticos se asocia con un menor empleo de bloqueadores beta y, como consecuencia, un uso más inadecuado. Por otra parte, la utilización de los diuréticos se asocia con un mayor uso de los bloqueadores beta y, por tanto, con un mayor uso adecuado. En el caso de los antagonistas del calcio con acción inotrópica y cronotrópica negativas (verapamilo y diltiacem) podría estar justificada la falta de utilización de los bloqueadores beta, pero en nuestro estudio no podemos conocer qué tipo de antagonista del calcio se empleó, puesto que este dato no se recoge en la base de datos del estudio RIGA.

En los EE.UU., cuando se valoraron las diferencias de manejo de los pacientes con infarto de miocardio, se comprobó que en los hospitales de mayor nivel había, entre otras diferencias, una mayor utilización de los bloqueadores beta que en los hospitales de menor nivel¹³. Cuando realizamos esta comparación en Galicia comprobamos que no existen diferencias entre los diferentes tipos de hospital. De todos modos, este dato debe ser tomado con cautela, ya que la subdivisión empleada entre los distintos tipos de hospital no es la misma en nuestro estudio (hospitales con o sin servicio de hemodinámica) que la que se empleó en el trabajo de Chen et al¹³ (los mejores hospitales de los EE.UU., todos los cuales disponen de hemodinámica y cirugía cardíaca, y el resto de los hospitales, independientemente de que tengan o no servicios de hemodinámica y cirugía cardíaca).

Existen otros estudios en los que se ha analizado la frecuencia de utilización de este grupo de fármacos en esta indicación¹⁰⁻¹², pero no conocemos que se haya realizado el intento de valorar el uso adecuado, por lo que las comparaciones que se efectúen con otros estudios sólo podrían hacerse respecto al primero de los aspectos.

La utilización de los bloqueadores beta en España, para cualquier indicación, ha experimentado un importante incremento en los últimos 5 años (datos de ventas de la industria farmacéutica proporcionados por Merk Farma y Química S.A. y no publicados), pasando de 3,2 millones de unidades en 1995 (año de realización del RIGA) a más de 5,8 millones en 1999, lo que significa un incremento sustancial. Concretamente en Galicia, el incremento en la venta de bloqueadores beta que se ha producido desde el año 1995 (177.000 unidades) hasta el año 1999 (345.000 unidades) es de proporciones similares al que se ha producido en el resto del territorio español. Este incremento en las ventas se podría deber a una mayor utilización en los

pacientes con un IAM, lo que nos permite ser moderadamente optimistas, a la espera de un nuevo estudio que valore la utilización de estos fármacos.

Hay que tener en cuenta que, excepto la indicación de los bloqueadores beta en los pacientes con insuficiencia cardíaca, que es posterior a la recogida de datos del estudio RIGA^{5,7,14-19}, el resto de las indicaciones de los bloqueadores beta en los pacientes con un infarto eran conocidas desde bastante antes de la realización del estudio RIGA^{2-4,20-28}, por lo que no existe ninguna justificación para su falta de utilización.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La primera limitación de este trabajo es que se trata de un estudio retrospectivo, con todas las limitaciones que esto conlleva a la hora de interpretar los datos.

El haber realizado el reclutamiento en el año 1995 podría ser una limitación para trasladar los resultados de este estudio al momento actual ya que, como acabamos de mencionar, los datos de ventas de la industria farmacéutica demuestran un incremento importante en la utilización de estos fármacos, que podría deberse a un mayor empleo en los pacientes con IAM, aunque todavía se siguen utilizando en un número menor de pacientes de los que deberían⁸.

Otra limitación de nuestro estudio es que existe una serie de circunstancias que podrían interferir en la utilización de los bloqueadores beta, como el empleo de antagonistas del calcio bradicardizantes, que no se pueden valorar en nuestro estudio, ya que esta información no se encontraba recogida en la base de datos del estudio RIGA.

CONCLUSIONES

En vista de los datos expuestos, se puede concluir que en los pacientes dados de alta de un hospital tras sufrir un IAM en Galicia, en el aspecto concreto del tratamiento con bloqueadores beta, casi uno de cada dos no recibía un tratamiento adecuado en el año 1995.

Los pacientes que durante su estancia hospitalaria recibían IECA, antagonistas del calcio o fibrinolíticos tenían una menor probabilidad de recibir tratamiento con bloqueadores beta y, por tanto, una menor probabilidad de que el uso de estos fármacos fuese el adecuado.

Los pacientes que recibían diuréticos durante su ingreso tenían una mayor probabilidad de recibir bloqueadores beta y, en consecuencia, tenían más posibilidades de que la utilización de estos fármacos fuese la correcta.

Ni la edad, ni el sexo, ni el tipo de hospital influían de manera significativa en el uso adecuado de los bloqueadores beta.

Si se desea mejorar el tratamiento de los pacientes adecuándolo a la información disponible, es posible que sean necesarios análisis específicos para conocer

las causas de la falta de uso adecuado en este tratamiento y, en consecuencia, desarrollar medidas para corregir estas causas y mejorar la calidad del tratamiento postinfarto.

AGRADECIMIENTO

Los laboratorios Merk Sharp & Dohme de España han prestado su colaboración incondicional en la fase de recogida de la muestra del estudio RIGA.

Este trabajo ha sido financiado en parte por el proyecto PGIDT99SAN05 de la Secretaría Xeral de Investigación e Desenvolvemento de la Xunta de Galicia.

RELACIÓN DE INVESTIGADORES Y CENTROS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO RIGA

Asociación de estudios biomédicos de Galicia (centro coordinador): Alfonso Castro Beiras (investigador principal), Javier Muñiz García, Evaristo Freire Castroseiros, Leandro García Pérez. *Complejo hospitalario Juan Canalejo-Marítimo de Oza, A Coruña:* José Manuel Vázquez Rodríguez, Dolores Martínez Ruiz, Jorge Salgado Fernández, Lorenzo Monserrat Iglesias. *Hospital Xeral-Calde, Lugo:* Juan Vidan Martínez, C. Daniel Riesco. *Hospital Xeral de Galicia, Santiago de Compostela:* Miguel Gil de la Peña, Alejandro Virgos Lamelas, Ramiro Trillo Nouche. *Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol:* Alejandro Mesias Prego, Juan Carlos Yañez Wonenburger. *Hospital Cristal-Piñor, Ourense:* Manuel García García, Guillermo Delgado Bartolomé, Manuel Pérez Rodríguez, Alfonso Sánchez Prieto, Victoria Platero Vázquez. *Hospital Provincial, Santiago de Compostela:* JL Martínez Sande, DA Pose Reino. *Hospital da Costa, Burela:* José Lomban Villanueva, Belén Lage Bouzamayor. *Hospital General Provincial, Pontevedra:* Manuel Silva Martínez. *Hospital Provincial, Ourense:* Miguel Pérez de Juan Romero, Idelfonso Cejudo Díaz. *Hospital Montecelo, Pontevedra:* Pedro Vigil Escalera, Raúl Casariego Roson, Benito Puente Rodero. *Hospital Xeral Cies, Vigo:* Félix Costa Sánchez, José Penas Cortes, Hugo Torrealday Taboada, DN Blanco González. *Hospital Meixoeiro, Vigo:* Enrique Martín Santacruz, Enrique Ricoy Martínez. *Hospital General, Ferrol:* Juana Freire Corzo, María Dolores Merino Rego. *Hospital Modelo, A Coruña:* Fernando Pérez Martínez. *Hospital Comarcal, Monforte:* María Luisa Vázquez Pedreda. *Hospital Militar, A Coruña:* Manuel Méndez Fernández. *POLUSA, Lugo:* José de Santiago Viqueira. *IMQ San Rafael, A Coruña:* Severino Calvo Barros, Luis Mira Orro. *Hospital Comarcal de Vadeorras, O Barco:* José Masferrer Serra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.
2. Moss AJ, Benhorn J. Prognosis and management after first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 743-751.
3. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases suspected acute myocardial infarction: ISIS-Lancet 1986; 2: 57-66.

4. BHAT research group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
5. The metoprolol in dilated cardiomyopathy (MDC) trial study group. 3 year follow-up of patients randomized in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. *Lancet* 1998; 351: 1180-1181.
6. CIBIS investigators and committees. A randomized trial of β blockade in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
7. CIBIS II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
8. EUROASPIRE study group. A European society of cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE (European action on secondary prevention through intervention to reduce events). *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-1582.
9. Muñiz J, Juane R, García M, Virgos A, Vázquez JM, Castro-Beiras A, for the RIGA investigators group. Treatment of hypercholesterolemia at discharge from hospital after acute myocardial infarction in a coronary heart disease low incidence area: Galicia (northwest of Spain). *CVD prevention* 1998; 1: 129-137.
10. De Velasco JA, Cosín J, López Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Carrasco JL et al. Estudio PREVESE: la prevención secundaria en pacientes post-infarto agudo de miocardio en España. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 406-415.
11. Echanove I, Cabadés A, Velasco JA, Pomar F, Valls F, Francés M et al. Características diferenciales y supervivencia del infarto agudo de miocardio en la mujer. Registro de infartos agudos de miocardio de la ciudad de Valencia (RICVAL). *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 851-859.
12. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V et al. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 123-133.
13. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz H. Do «America's best hospitals» perform better for acute myocardial infarction? *N Engl J Med* 1999; 340: 286-292.
14. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE et al. Multicenter oral carvedilol heart failure assessment (MOCHA): a six month dose response evaluation in class II-IV patients. *Circulation* 1995; 92 (supl 8): 614.
15. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE et al. For the MOCHA investigators. Carvedilol produces dose related improvement in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 4: 2807-2816.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. For the US carvedilol heart failure study group. Effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 234: 1349-1355.
17. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein J, Liang CS, Goldschner DA, Freeman I et al. Prospective randomized evaluation of carvedilol on symptoms and exercise tolerance in chronic heart failure: results of the PRECISE trial. *Circulation* 1995; 92 (Supl 8): 675.
18. Krum H, Sackner JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J et al. Double blind placebo controlled study of the long term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506.
19. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
20. Roberts R, Rogers WJ, Muller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422-437.
21. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trial. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
22. Frishman WH, Lazar EJ. Reduction of mortality, sudden death and non-fatal reinfarction with beta adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: a new hypothesis regarding the cardioprotective action of beta adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1990; 66: 66-70.
23. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-807.
24. Gundersen T, Grottun P, Petersen T, Kjekshus JK, for the Norwegian Multicenter Study Group. Effect of timolol on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction: prognostic importance of heart rate at rest. *Am J Cardiol* 1986; 58: 20-24.
25. Peterson TR, for the Norwegian Multicenter Study Group. Six year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on timolol after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1055-1058.
26. The MIAMI trial research group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
27. Fitzgerald JD. By what means might beta blockers prolong life after acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 1987; 8: 945-951.
28. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, and the APSI investigators. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990; 66: 251-260.