



Análisis de costo efectividad del uso de metoprolol succinato en el tratamiento de la hipertensión arterial y la falla cardiaca en Colombia

Analysis of cost effectiveness of the use of metoprolol succinate in the treatment of hypertension and heart failure in Colombia

Martín Romero, MD., MSc.⁽¹⁾; Carlos H. Arango, MD., MSc.⁽¹⁾

Bogotá, D.C., Colombia.

OBJETIVO: realizar una evaluación de costo-efectividad del uso de metoprolol succinato frente a metoprolol tartrato y carvedilol en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión arterial en Colombia, desde la perspectiva del tercero pagador.

MÉTODOS: el estudio se desarrolló mediante un modelo de Markov simulando la historia natural de la enfermedad para un horizonte temporal de cinco años, para lo cual se tomaron 100 pacientes con edad de 45 años. Se evaluaron como desenlaces tanto las hospitalizaciones como las muertes evitadas. Los datos de probabilidades se obtuvieron de estudios clínicos y los costos de bases de datos de instituciones y opinión de expertos, expresados en pesos colombianos de 2009. Se aplicó una tasa de descuento del 3%.

RESULTADOS: el costo del brazo tratado con metoprolol succinato fue el menor, con 299 millones de pesos frente a 364 millones y 346 millones de pesos para carvedilol y metoprolol tartrato, respectivamente. El menor número de hospitalizaciones se presentó con metoprolol succinato, y fue de 24 ingresos en el horizonte de tiempo. En el brazo con carvedilol fue donde ocurrieron menos muertes. Los índices mostraron que el metoprolol succinato fue dominante frente a los otros beta-bloqueadores en las hospitalizaciones evitadas y en las muertes en comparación con metoprolol tartrato.

CONCLUSIONES: se comprobó la escasa efectividad del metoprolol tartrato, que además generó los mayores costos de atención dentro del modelo. El carvedilol mostró ligeramente mejores resultados en mortalidad frente a metoprolol succinato aunque con costos mayores. El metoprolol succinato es la mejor opción puesto que es la menos costosa y más efectiva medida en relación con las hospitalizaciones. Para la atención de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión arterial en Colombia, el tratamiento con metoprolol succinato es la opción más recomendable por su menor costo y mayor efectividad en las condiciones del caso base.

PALABRAS CLAVE: betabloqueantes, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardiaca, evaluación económica.

(1) Fundación Salutia, Centro de Investigaciones en Economía, Gestión y Tecnologías en Salud. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Martín E. Romero P. Carrera 71 B No. 116 A-12, Teléfono: (571) 613 4609. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: martin.romero@salutia.org

Recibido: 06/05/2011. Aceptado: 06/02/2012.

OBJECTIVE: to conduct an assessment of cost-effectiveness of the use of metoprolol succinate versus metoprolol tartrate and carvedilol in the treatment of patients with congestive heart failure and hypertension in Colombia, from the third party payer's perspective.

METHODS: the study was conducted using a Markov model simulating the natural history of the disease for a time horizon of five years, taking 100 patients aged 45 years. Both hospitalizations and deaths avoided were evaluated as outcomes. The probability data were obtained from clinical studies and the costs of institutions databases and expert opinion, expressed in Colombian pesos of 2009. We applied a discount rate of 3%.

RESULTS: the cost of metoprolol succinate treated arm was the lowest, with 299 million pesos compared to 364 million and 346 million pesos for carvedilol and metoprolol tartrate, respectively. The lower number of hospitalizations occurred with metoprolol succinate, and corresponded with 24 admissions at the time horizon. In the carvedilol arm occurred fewer deaths. The indices showed that metoprolol succinate was dominant over the other beta-blockers in avoiding hospitalizations and deaths in comparison with metoprolol tartrate.

CONCLUSIONS: we found the low effectiveness of metoprolol tartrate, which also generated the highest costs of care within the model. Carvedilol showed slightly better results in mortality compared to metoprolol succinate but with higher costs. Metoprolol succinate is the best choice since it is less costly and more effective in respect to hospitalizations. For the care of patients with congestive heart failure and hypertension in Colombia, treatment with metoprolol succinate is the most recommended option for its lower cost and greater effectiveness in the base case conditions.

KEYWORDS: beta-blocker, sistemic arterial hypertension, heart failure, health economic evaluation.

(Rev Colomb Cardiol 2012; 19(4): 160-168)

Introducción

La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de muerte cardiovascular en el mundo y es consecuencia en más del 70% de las dos enfermedades cardiovasculares más prevalentes asociadas a tasas de morbilidad elevadas: la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria (1-4). Así mismo, constituye el estadio final de estas enfermedades y, por otra parte, es una afección frecuente, grave y que demanda grandes recursos sanitarios (5).

Los progresos en el tratamiento de sus causas principales, la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, coinciden con un aumento progresivo de su prevalencia y una disminución de su mortalidad, probablemente debido a un diagnóstico mejor y más oportuno, de ahí que la insuficiencia cardíaca sea un problema de salud dadas su morbilidad y mortalidad asociadas (6, 7).

Durante las últimas dos décadas se ha avanzado en el concepto fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca, y se han encontrado nuevas opciones terapéuticas como los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima

convertora de angiotensina y la espironolactona, que demostraron su utilidad en ensayos clínicos aleatorizados (8-10).

Fue así como desde 1975 empezó a estudiarse el efecto beneficioso de los betabloqueadores en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (11), y veinte años después, estudios con muestras de tamaño suficientemente amplio demostraron este efecto para que estos fármacos se utilizaran como opción terapéutica. Además de ello, dichos estudios permitieron confirmar el control de la enfermedad, así como la disminución de la mortalidad y las hospitalizaciones en los pacientes con insuficiencia cardíaca (12-16). De igual manera se ha demostrado que son costo-efectivos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (17-22) al evaluar desenlaces como: muerte, hospitalizaciones, calidad de vida, entre otros. Sin embargo, ni en países como Colombia ni en otros de América Latina existe información suficiente en la materia.

Si bien es cierto que la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (23) en consonancia con organismos internacionales, considera como parte

del tratamiento de elección el uso de betabloqueadores (metoprolol succinato, carvedilol) en insuficiencia cardíaca con hipertensión arterial asociada, en el Sistema General de Seguridad Social en Colombia, actualmente sólo se incluye el metoprolol tartrato dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS), y es utilizado por médicos generales y familiares como betabloqueador en los casos de falla cardíaca e hipertensión arterial, pese a que se ha demostrado que el beneficio real se obtiene con otro betabloqueador como metoprolol succinato y/o carvedilol (no incluidos en el POS).

En esta investigación se propuso comparar el uso de metoprolol succinato, frente a carvedilol y metoprolol tartrato que, a pesar de no estar indicado dentro de la literatura, es un medicamento de uso frecuente en la práctica general colombiana cuando el paciente no es atendido por medicina especializada o en casos con insuficiencia cardíaca e hipertensión.

Métodos

Se realizó un análisis económico de costo-efectividad desde la perspectiva del tercero pagador. El estudio se basó en un árbol de decisiones (Figura 1, Tabla 1) que simula la historia natural de la enfermedad; con base en ello se diseñó un modelo de Markov (Figura 2) en ciclos anuales.

Se llevó a cabo un análisis determinístico en un horizonte temporal de 5 años, avalado con análisis de sensibilidad univariado. Para el desarrollo del modelo económico se tuvieron en cuenta las posibilidades de mantenerse estable o no, de hospitalización y muerte.

De la revisión de literatura realizada bajo los criterios de selección de estudios clínicos de seguimiento a pacientes con los tratamientos y con la evidencia clínica encontrada, se diseñó un esquema de atención basado en las posibles líneas de tratamiento, y no se encontra-

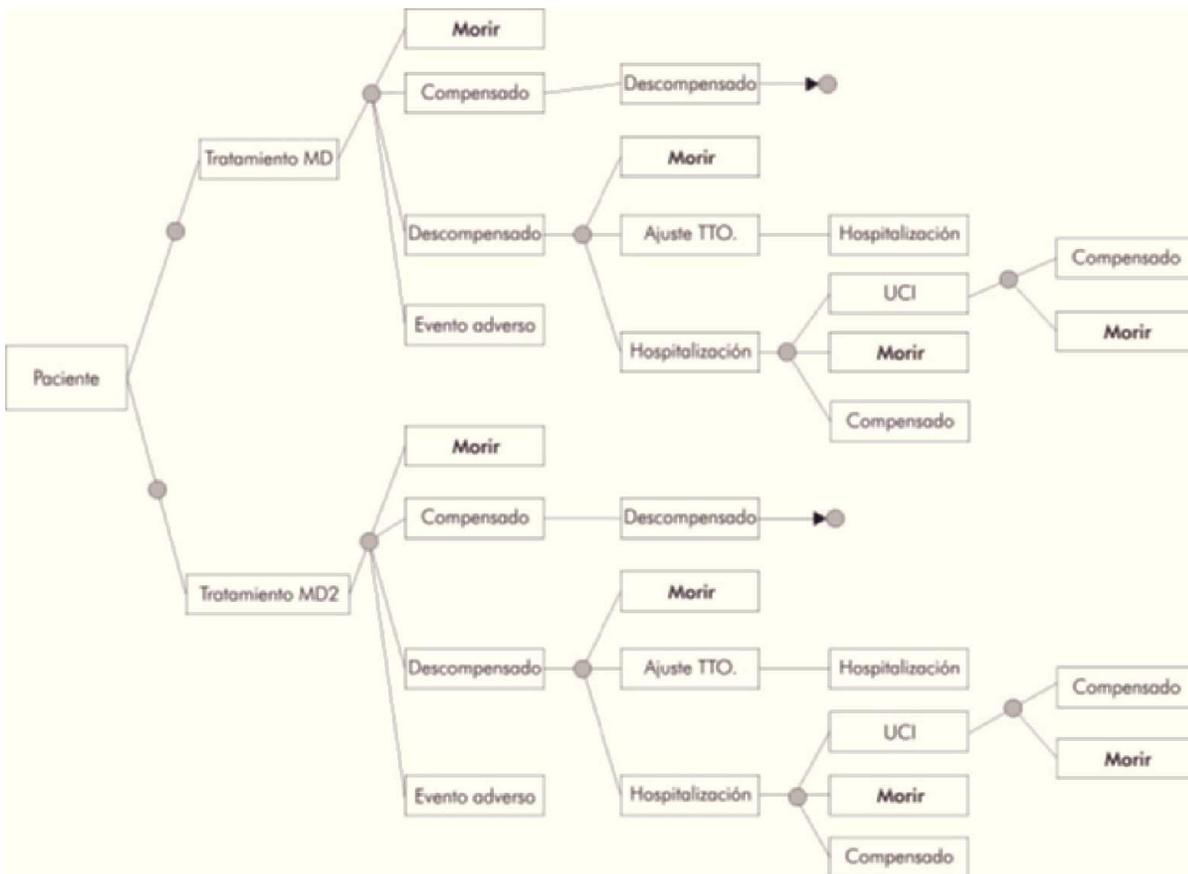


Figura 1. Árbol de decisiones del modelo.

ron estudios cabeza a cabeza que permitieran obtener probabilidades de transición para los tres medicamentos. Por tanto, para las probabilidades de transición se utilizó el estudio de Díez Manglano (24) que compara metoprolol succinato y carvedilol, mientras que para la comparación con metoprolol tartrato se tomaron los datos recolectados por Waagstein (25). Los datos de historia natural de la enfermedad se complementaron con los análisis de Jong (26) (Tabla 1).

Como condiciones del caso base se tomó una cohorte de 100 pacientes recién diagnosticados, sin comorbilidades para cada brazo, con edad de inicio de 45 años en un horizonte temporal de 5 años. Para el cálculo de índices se aplicó una tasa de descuento del 3% tanto para costos como para desenlaces. Se analizaron como desenlaces las muertes evitadas y el total de hospitalizaciones evitadas.

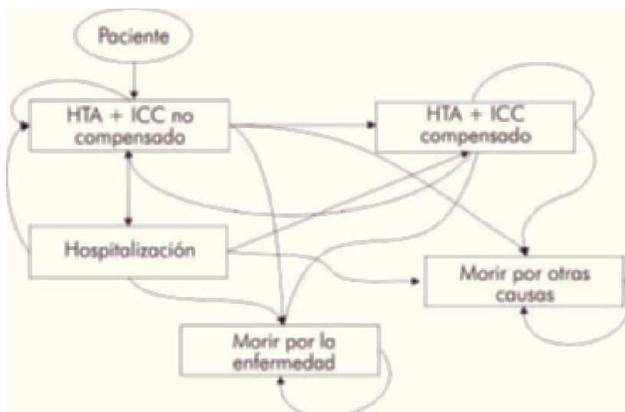


Figura 2. Modelo de Markov.

Costos

Todos los costos se presentaron en pesos colombianos de 2009. Los costos de hospitalizaciones se analizaron en 513 pacientes con diagnóstico de egresos por insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial (códigos CIE-10; I110, I500), para un valor promedio por hospitalización de COP \$3.260.772 (DE; COP \$113.017). Los costos ambulatorios fueron estimados según el precio del mercado tras aplicar las guías definidas por la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (23).

Los costos de los medicamentos, según su presentación para moléculas originales, se tomaron de los precios del mercado colombiano a 2010, y para la modelación se tomó el costo anual promedio de la presentación estándar de uso para cada una de las moléculas analizadas en su forma original (Tabla 2).

Resultados

Teniendo como referencia el caso base en cada uno de los brazos en el horizonte de tiempo de 5 años, el costo total del brazo tratado con metoprolol succinato fue el más bajo de los tres con COP \$ 299.331.588 (\$283.857.170 descontado) y el más alto costo fue el del brazo tratado con carvedilol, como se relaciona en la tabla 3.

Frente al número final de eventos de hospitalización el mejor resultado se obtuvo en el brazo tratado con metoprolol succinato con 23.66 eventos (17,87 descontados) frente a carvedilol y metoprolol tartrato. El brazo con menos muertes en el horizonte de tiempo analizado fue el tratado con carvedilol con 40.15 (37,84 descontado) frente a los otros dos medicamentos (Tabla 3).

Tabla 1.
PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN DEL MODELO.

Estado	Metoprolol succinato	Carvedilol	Metoprolol tartrato
Compensación posterior al inicio del tratamiento	0,7948	0,8133	0,6542
Mantenerse descompensado	0,1217	0,1117	0,2258
Descompensarse después de lograr compensación	0,0732	0,1202	0,2258
Mantenerse compensado	0,8433	0,8048	0,6542
Muerte en paciente compensado	0,0835	0,075	0,12
Muerte en paciente descompensado	0,08	0,08	0,08
Hospitalización posterior a descompensación	0,9	0,9	0,9
Muerte durante la hospitalización	0,09	0,09	0,09
Muerte durante el primer año posterior a la hospitalización	0,3265	0,3265	0,3265

Fuente: elaboración propia a partir de estudios previos (25-28).

Al comparar metoprolol succinato frente al carvedilol, se observó que el primero costó 61 millones menos con 4,5 hospitalizaciones menos, lo cual lo hace dominante para este desenlace; adicionalmente el número de muertes evitadas fue de 1,6 haciéndolo más costo-efectivo.

En la comparación metoprolol succinato frente a metoprolol tartrato, éste fue dominante para los dos desenlaces (Tabla 4). El ICER a favor de carvedilol sería de COP \$40.886.391 por cada muerte evitada en comparación con metoprolol succinato en las condiciones del caso base y en el horizonte de tiempo definido.

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado identificando los cambios en los resultados finales, para lo cual se estudiaron las siguientes variables:

1. Variación de precios del mercado.
2. Horizonte de tiempo.

3. Tasa de descuento.
4. Edad promedio de los pacientes.

Variación de precios del mercado en medicamentos

Se identificaron los valores de los medicamentos disponibles en el mercado colombiano y se tomaron los costos de la molécula original en sus diferentes presentaciones; posteriormente, se compararon con los precios del mercado publicados en la Revista Farmaprecios para el primer semestre de 2010 (Tabla 5).

Los resultados se dan con las dos presentaciones de 50 mg por 30 tabletas (Tabla 6).

Horizonte de tiempo

Se hicieron variaciones en el horizonte de tiempo, tomando 3, 7 y 10 años. Los resultados para los tres brazos se relacionan en la tabla 7, en donde se mantienen los resultados obtenidos sobre el caso base.

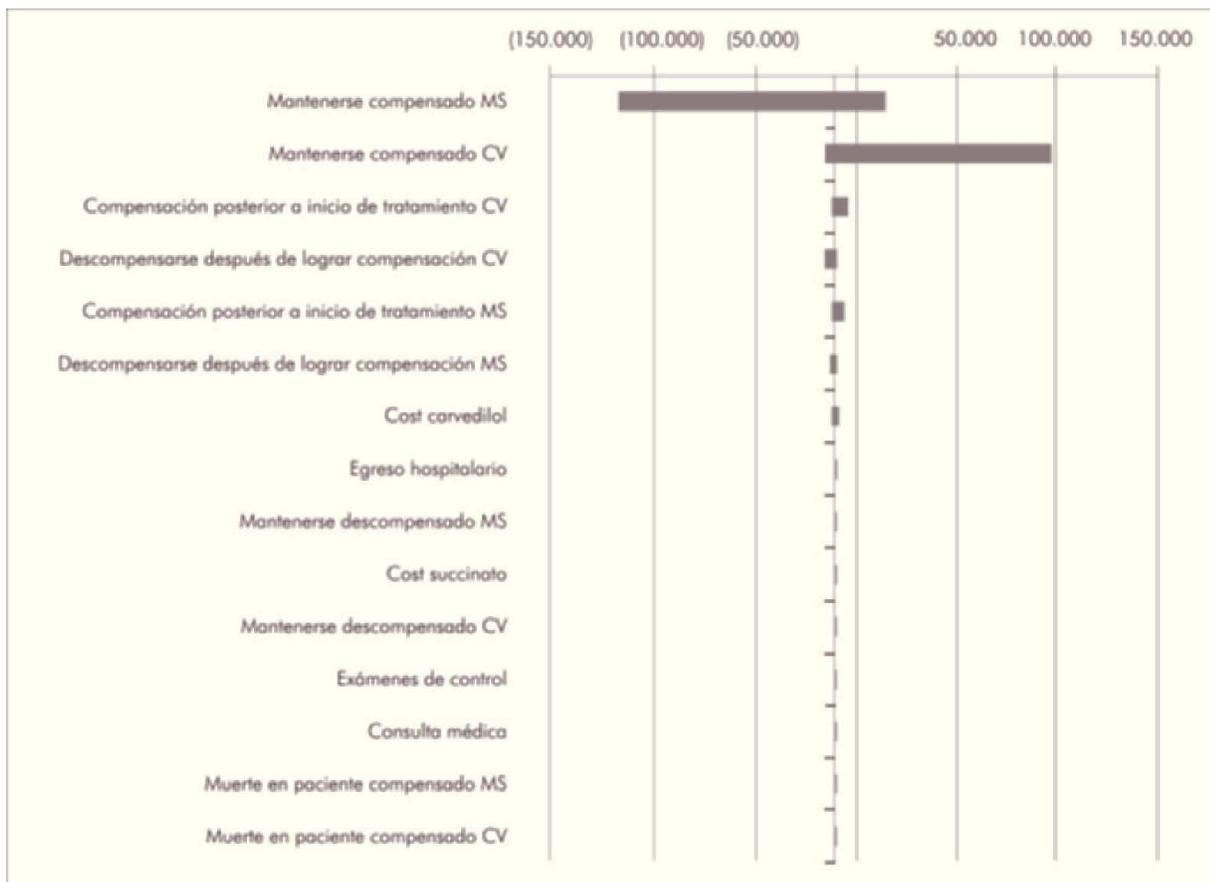


Figura 3. Gráfico de tornado para beneficio incremental neto de hospitalizaciones evitadas entre metoprolol succinato frente a carvedilol.

Tasa de descuento

Se realizó un análisis modificando la tasa de descuento; primero, sin aplicar la tasa de descuento y luego con una tasa de descuento del 5%. Los resultados se muestran en la tabla 8.

Se observó que se mantienen resultados similares a los del caso base, e incluso se mejoran los índices del metoprolol succinato frente a los comparadores.

Variación de edad de los pacientes

Se realizó un análisis modificando la edad de los pacientes a 40 y 50 años, sin cambios importantes para el caso base. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Se realizó un análisis de sensibilidad multivariado utilizando un intervalo de variación de las diferentes variables de $\pm 20\%$, que se presenta en un gráfico de tornado (Figura 3) en el que se pueden identificar las variables que más impactan en el resultado obtenido en las condiciones del caso base.

En dicho gráfico se observa el comportamiento de las hospitalizaciones evitadas al comparar metoprolol succinato frente a carvedilol, y se evidencia que las variables que más impactan son las probabilidades de mantener al paciente compensado después del tratamiento con los medicamentos mencionados sin que se afecten los resultados del caso base.

Tabla 2.
PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS SEGÚN SU PRESENTACIÓN PARA MOLÉCULAS ORIGINALES.

Medicamento	Costo unitario promedio (COP)	Costo anual promedio (COP)	Dosificación media
Metoprolol tartrato	\$260	\$280.800	150 mg/día
Metoprolol succinato	\$1.770	\$1'315.836	100 mg/día
Carvedilol	\$2.629	\$1'367.836	50 mg/día

Tabla 3.
COSTOS Y DESENLACES CON Y SIN DESCUENTO PARA EL CASO BASE.

	Costos totales	Muertes totales	Hospitalizaciones
		Sin descontar	
Metoprolol succinato	\$299'331.588	41,75	23,66
Carvedilol	\$364'749.814	40,15	30,68
Metoprolol tartrato	\$346'581.148	52,95	46,69
		Descontado	
Metoprolol succinato	\$283'857.170	39,44	17,87
Carvedilol	\$345'156.236	37,84	22,43
Metoprolol tartrato	\$328'929.531	50,10	36,65

Tabla 4.
COSTOS INCREMENTALES Y DESENLACES CON Y SIN DESCUENTO PARA EL CASO BASE.

Costos incrementales	Muertes evitadas	Hospitalizaciones evitadas	
		Sin descontar	
Metoprolol succinato frente a carvedilol		(65'418.226)	7,02
Metoprolol succinato frente a metoprolol tartrato		(47'249.560)	23,03
		Descontado	
Metoprolol succinato frente a carvedilol		(61'299.066)	4,56
Metoprolol succinato frente a metoprolol tartrato		(45'072.361)	18,78

Discusión

El estudio cumple con todas las características de una evaluación económica completa y se ajusta a las normas propuestas por ISPOR; por tanto, sus resultados podrían utilizarse dentro de las decisiones aplicables a Colombia con las limitaciones mencionadas dentro del mismo y para las condiciones del caso base. Son pocos los estudios que valoran económicamente el uso de los betabloqueadores en pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, en donde se recalca que la recomendación principal es no usar metoprolol tartrato en esa indicación y por el contrario, se recomienda comparar metoprolol succinato contra otros betabloqueadores como carvedilol o bisoprolol de acuerdo con diferentes desenlaces con resultados variados.

Similar a lo que se define en la literatura, donde no se recomienda el uso de metoprolol tartrato, en esta evaluación económica se demostró que el metoprolol succinato fue mejor en sus desenlaces y además con menos costoso, haciéndose dominante frente a los desenlaces analizados.

Con relación al carvedilol, esta investigación muestra resultados similares a los de Díez Manglano (24), quien hace un seguimiento de pacientes a 13 meses. En este último estudio, el ratio de costoefectividad es de 17.516€ para carvedilol y de 16.664€ para metoprolol, siendo el primero la terapia más eficaz pero no la más costoefectiva.

El estudio de Levy (20) presenta igualmente un ICER de \$8,394 (dólares canadienses) por año de vida ganado con carvedilol frente a metoprolol. En este caso

Tabla 5.
PRECIO DEL METOPROLOL SUCCINATO SEGÚN EL MERCADO COLOMBIANO - PRIMER SEMESTRE DE 2010.

Medicamento	Presentación	Precio venta al público
Metoprolol succinato (Betoloc Zok®)	50 mg caja por 30 tabs.	\$53.105
Metoprolol succinato (Prezoc®)	50 mg caja por 30 tabs.	\$37.821
Metoprolol succinato (Prezoc®)	50 mg caja por 14 tabs.	\$21.180
Metoprolol succinato (Betoloc Zok®)	100 mg caja por 14 tabs.	\$37.152
Metoprolol succinato (Prezoc®)	100 mg caja por 10 tabs.	\$32.148
Metoprolol succinato (Prezoc®)	100 mg caja por 30 tabs.	\$86.551
Metoprolol succinato (Betoloc Zok®)	25 mg caja por 14 tabs.	\$39.000
Metoprolol succinato (Prezoc®)	25 mg caja por 14 tabs.	\$27.578

Guía de precios al público, promedio del mercado de y para farmacias independientes Farmaprecios. Edición No. 116 mayo-junio de 2010.

Tabla 6.
RESULTADOS DE COSTOS Y DESENLACES MODIFICANDO EL COSTO DE LOS MEDICAMENTOS COMPARADO CON LOS DISPONIBLES EN COLOMBIA.

	Sin descuento			Descontado		
	Costos totales	Muertes totales	Hospitalizaciones	Costos totales	Muertes totales	Hospitalizaciones
Caso base						
Metoprolol succinato	\$299'331.588	41,75	23,66	\$283'857.170	39,44	17,87
Carvedilol	\$364'749.814	40,15	30,68	\$345'156.236	37,84	22,43
Metoprolol tartrato	\$346'581.148	52,95	46,69	\$328'929.531	50,1	36,65
Prezoc®						
Metoprolol succinato	\$294'224.611	41,75	23,66	\$279'004.322	39,44	17,87
Carvedilol	\$364'749.814	40,15	30,68	\$345'156.236	37,84	22,43
Metoprolol tartrato	\$346'581.148	52,95	46,69	\$328'929.531	50,1	36,65
Betaloc Zok®						
Metoprolol succinato	\$299'572.285	41,75	23,66	\$284'085.890	39,44	17,87
Carvedilol	\$364'749.814	40,15	30,68	\$345'156.236	37,84	22,43
Metoprolol tartrato	\$346'581.148	52,95	46,69	\$328'929.531	50,1	36,65

Los resultados se dan con las dos presentaciones de 50 mg por 30 tabletas que aparecen en la tabla 5.

Tabla 7.
RESULTADOS DE COSTOS Y DESENLACES MODIFICANDO EL HORIZONTE DE TIEMPO.

	Sin descuento			Descontado		
	Costos totales	Muertes totales	Hospitalizaciones	Costos totales	Muertes totales	Hospitalizaciones
Caso base						
Metoprolol succinato	\$299'331.588	41,75	23,66	\$283'857.170	39,44	17,87
Carvedilol	\$364'749.814	40,15	30,68	\$345'156.236	37,84	22,43
Metoprolol tartrato	\$346'581.148	52,95	46,69	\$328'929.531	50,10	36,65
3 años						
Metoprolol succinato	\$200'971.304	25,14	15,86	\$195'067.404	24,42	10,16
Carvedilol	\$243'795.875	32,08	32,87	\$236'042.650	31,23	18,85
Metoprolol tartrato	\$237'494.089	23,30	18,43	\$230'264.675	22,63	9,32
7 años						
Metoprolol succinato	\$376'340.502	53,77	29,49	\$349'366.289	49,66	22,31
Carvedilol	\$414'687.881	66,28	54,62	\$386'835.000	61,44	42,07
Metoprolol tartrato	\$461'173.940	52,81	39,06	\$427'186.217	48,61	29,34
10 años						
Metoprolol succinato	\$464'167.284	67,17	36,38	\$418'873.571	60,27	26,32
Metoprolol tartrato	\$490'688.413	79,57	65,14	\$447'061.084	71,96	47,75
Carvedilol	\$571'552.617	66,56	49,11	\$514'539.153	59,49	35,35

Tabla 8.
COSTOS Y DESENLACES CON LA TASA DE DESCUENTO MODIFICADA.

	Costos totales	Muertes totales	Hospitalizaciones
Sin descuento			
Metoprolol succinato	\$299'331.588	41,75	23,66
Carvedilol	\$364'749.814	40,15	30,68
Metoprolol tartrato	\$346'581.148	52,95	46,69
Descuento del 3% (caso base)			
Metoprolol succinato	\$283'857.170	39,44	17,87
Carvedilol	\$345'156.236	37,84	22,43
Metoprolol tartrato	\$328'929.531	50,10	36,65
Descuento del 5%			
Metoprolol succinato	\$274'451.005	38,03	16,55
Carvedilol	\$333'257.624	36,44	20,77
Metoprolol tartrato	\$318'165.056	48,37	33,93

los resultados son similares en relación con la cantidad de muertes evitadas, pero el costo por muerte evitada es mayor; sin embargo, en nuestro caso el costo por muerte evitada sería de 40 millones que podría estar cercano al umbral aceptable, y frente a las hospitalizaciones metoprolol succinato es mejor que carvedilol, lo cual lo convierte en una alternativa dominante en este aspecto al ser más efectivo y menos costoso en el horizonte temporal analizado.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio se ratifica, desde el modelo y en las condiciones del caso base, que no sería recomendable utilizar metoprolol tartrato dentro del manejo de la falla cardiaca y la hipertensión arterial.

Para las condiciones del caso base el metoprolol succinato es la opción menos costosa y más efectiva frente a evitar hospitalizaciones, por lo que es recomendable su uso tras este análisis. Respecto a la cantidad de muertes, el carvedilol es más efectivo pero más costoso, con un ICER que podría ubicarlo cerca al umbral aceptado.

Limitaciones del estudio

Existen pocos estudios de comparación cabeza a cabeza para este tipo de indicaciones; debido a esto no fue posible encontrar un estudio con población de las mismas características étnicas que las de Colombia, que pudiera mostrar resultados más exactos, así como tampoco fue posible analizar los desenlaces según la severidad de los pacientes, por cuanto los estudios fuente no contaban con esa información.

Tabla 9.
COSTOS Y DESENLACES CON LA EDAD DE LOS PACIENTES MODIFICADA

	Sin descuento			Descontado		
	Costos totales	Muertes totales	Hospitalizaciones	Costos totales	Muertes totales	Hospitalizaciones
Caso base						
Metoprolol succinato	\$299'331.588	41,75	23,66	\$283'857.170	39,44	17,87
Carvedilol	\$364'749.814	40,15	30,68	\$345'156.236	37,84	22,43
Metoprolol tartrato	\$346'581.148	52,95	46,69	\$328'929.531	50,10	36,65
40 años						
Metoprolol succinato	\$301'523.381	40,92	23,86	\$285'879.547	38,65	17,99
Carvedilol	\$367'550.653	39,27	30,96	\$347'736.845	37,01	22,60
Metoprolol tartrato	\$349'406.476	52,09	47,12	\$331'540.990	49,29	36,93
50 años						
Metoprolol succinato	\$295'346.886	43,25	23,31	\$280'179.809	40,85	17,64
Carvedilol	\$359'659.999	41,73	30,17	\$340'465.826	39,33	22,11
Metoprolol tartrato	\$341'451.669	54,50	45,93	\$324'187.312	51,56	36,13

Conflictos de interés

Este estudio recibió financiación parcial por parte de Procaps; no obstante, las conclusiones de los autores fueron completamente objetivas.

Bibliografía

- Amaris Peña OE. Congestive heart failure or cor pulmonale. *Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia* 2006; 54 (2): 124-33.
- Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149 (2): 209-16.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22 (17): 1527-60.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiology of heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (2): 163-70.
- Alonso-Pulpón L, Borrás X, Brugada J, Cinca J, Fernández Cruz A, González Juanatey JR, et al. Red de investigación clínica y básica en insuficiencia cardíaca (REDINSCOR). Redes temáticas de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. *Revista Española de Cardiología* 2008; 61 (01): 76-81.
- Sáenz de la Calzada C. Insuficiencia cardíaca. Un problema de salud pública. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16: 551-2.
- Brotons C, Moral I, Ribera A, Pérez G, Cascant P, Bustins M, et al. Tendencias de la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca en Cataluña. *Revista Española de Cardiología* 1998; 51 (12): 972-6.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325 (5): 293-302.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9-13.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709-17.
- Wagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37 (10): 1022-36.
- Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. *European Heart Journal* 1997; 18 (4): 560-5.
- Heidenreich MDFPA, Lee MDTT, Massie MDFBM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30 (1): 27-34.
- Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel J-P. 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.
- Bonet S, Agustí A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160 (5): 621-7.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134 (7): 550-60.
- Vera-Llonch M, Menzin J, Richner RE, Oster G. Cost-effectiveness results from the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (7-8): 846-51.
- Delea TE, Vera-Llonch M, Richner RE, Fowler MB, Oster G. Cost effectiveness of carvedilol for heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (6): 890-6.
- Szucs TD, Schwenkglens M, Paschen B, Follath F. Wirtschaftlichkeit von bisoprolol in der behandlung der herzinsuffizienz in Deutschland. *Medizinische Klinik* 2000; 95 (12): 663-71.
- Levy P D-RJ, Cohen-Solal A, Levy E. Etude économique du carvedilol dans l'insuffisance cardiaque. Une étude coût-efficacité appliquée à la France. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 2001; 94 (2): 166-170.
- Varney S. A cost-effectiveness analysis of bisoprolol for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001 (3): 365-71.
- Ekman M, Zethraeus N, Jönsson B. Cost Effectiveness of bisoprolol in the treatment of chronic congestive heart failure in sweden: analysis using data from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II Trial. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (9): 901-16.
- Gómez EA SJ, Vélez S, Navarrete S, Sánchez D, Roa NL, et al. Guías colombianas sobre la evaluación y el manejo de la falla cardíaca crónica del adulto. *Revista Colombiana de Cardiología* 2007; 14 (2): 13-50.
- Diez Manglano J. Análisis coste-efectividad y coste-beneficio del tratamiento con bloqueadores beta de la insuficiencia cardíaca congestiva en España. *Revista clínica española: publicación oficial de la Sociedad Española de Medicina Interna*. 2005; 205 (4): 149-56.
- Wagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342 (8885): 1441-6.
- Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DS, Tu JV. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation* 2003; 108 (2): 184-91.
- Go AS, Yang J, Gurwitz JH, Hsu J, Lane K, Platt R. Comparative effectiveness of beta-adrenergic antagonists (atenolol, metoprolol tartrate, carvedilol) on the risk of rehospitalization in adults with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 100:690-6.
- Herlitz J, Wikstrand J, Denny M, et al. Effects of metoprolol CR/XL on mortality and hospitalizations in patients with heart failure and history of hypertension. *Journal of cardiac failure* 2002; 8:8-14.