

Experiencia con el uso de carvedilol en el manejo ambulatorio de la insuficiencia cardiaca en un hospital del tercer nivel de la Seguridad Social en Costa Rica

Milena Quesada Loría^a , Carlos Araya Fonseca^b

a. Servicio de Cardiología. Hospital Rafael A. Calderón Guardia, Tel. (506)2212-1000; Fax (506)8921-5342, Apdo. postal 997-2050, San Pedro, Costa Rica. milenaquesada17@gmail.com

b. Servicio de Medicina Interna, Hospital Rafael A. Calderón Guardia.

Recibido 30-11-10. Aceptado 07-02-11

RESUMEN

Antecedentes. El uso del carvedilol en el manejo de la insuficiencia cardiaca crónica ha demostrado beneficio en la morbilidad, mortalidad, función ventricular, remodelado cardiaco y calidad de vida. Por lo anterior, se decidió investigar en forma retrospectiva, el efecto del carvedilol sobre algunas variables ecocardiográficas en un grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, controlados en la consulta externa de un centro hospitalario del tercer nivel de la Seguridad Social en Costa Rica.

Metodología. El estudio fue observacional, descriptivo, retrospectivo, obtenido de registros médicos. Se seleccionaron pacientes que se controlaban en la consulta externa de nuestro centro con diagnóstico de insuficiencia cardiaca sistólica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40%, que no habían recibido el medicamento. Se registraron las características demográficas, clínicas y terapéuticas y se compararon los valores de fracción de eyección y los diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo antes y 6 a 24 meses después de iniciado el tratamiento con carvedilol.

Resultados. Se incluyeron 32 pacientes. La FEVI inicial promedio fue $26,5 \pm 7,6$. A un tiempo de seguimiento ecocardiográfico promedio de 25 meses, la FEVI fue $31,8 \pm 8,6$ (un cambio de $5,2 \pm 8,2$, $p < 0,05$). El diámetro diastólico ventricular izquierdo (en mm) inicial fue $63,8 \pm 9,5$ y el final $61,8 \pm 9,4$ (cambio de $2,1 \pm 5,7$, $p = 0,085$). El diámetro sistólico ventricular izquierdo inicial fue de $51,4 \pm 11,8$ y el final $49,4 \pm 11,1$ (cambio de $1,9 \pm 8,1$ mm, $p = 0,271$).

Conclusión. Con el uso de carvedilol en este grupo de pacientes, se observó mejoría de la FEVI y estabilización en sus diámetros sistólico y diastólico, lo que indica disminución del remodelado miocárdico.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca, función ventricular, carvedilol, fracción de eyección

ABSTRACT

Experience in Heart Failure Ambulatory Therapy with Carvedilol in a Tertiary Care Hospital in Costa Rica.

Introduction. The prescription of carvedilol for the management of chronic heart failure has been shown to improve morbidity, mortality, ventricular function, cardiac remodeling and quality of life. The effect of carvedilol on various echocardiographic measures was studied retrospectively in a group of patients at an ambulatory clinic in a tertiary level hospital of the Social Security System in Costa Rica.

Methods. The study design was observational and retrospective with data obtained from patient medical records. The patients who were selected had a diagnosis of systolic heart failure with a left ventricle ejection fraction (LVEF) of <40 % and were not receiving carvedilol at the time of their first echocardiogram. Their demographic, clinical and therapeutic characteristics were recorded and the baseline values of ejection fraction, diastolic dimension and systolic dimension were compared with the values obtained after 6 to 24 months of carvedilol therapy

Results. Thirty-two patients were included in the study. The average initial LVEF was $26,5 \pm 7,6$ %. After an average follow-up period of 25 months, the LVEF was $31,8 \pm 8,6$ % (a change of $+5,2 \pm 8,2$, $p < 0,05$). The initial left ventricle diastolic dimension was $63,8 \pm 9,5$ mm and the final diastolic dimension was $61,8 \pm 9,4$ mm (a change of $-2,1 \pm 5,7$, $p = 0,085$). The initial left ventricle systolic dimension was $51,4 \pm 11,8$ mm and the final systolic dimension was $49,4 \pm 11,1$ mm (a change of $1,9 \pm 8,1$ mm, $p = 0,271$).

Conclusion. An improvement of the LVEF and a stabilization of the systolic and diastolic dimensions was observed in this group of patients. This result appears to indicate a favorable reduction in cardiac remodeling.

Key words: Heart failure, ventricular function, carvedilol, ejection fraction.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome caracterizado por el desarrollo de una serie de mecanismos compensatorios en respuesta a un evento o serie de eventos que deterioran la función contráctil miocárdica¹. Entre estos mecanismos juega un papel importante la activación adrenérgica, la cual tiene efectos positivos inicialmente, pero en estados más avanzados de la enfermedad, tiene un efecto neto deletéreo sobre la función contráctil y el remodelado cardiaco. Dado que los betabloqueadores son antagonistas del sistema simpático, tienen un efecto beneficioso en la terapia de la IC crónica^{1,2}.

El carvedilol es un medicamento bloqueador de los receptores β_1 , β_2 y α_2 adrenérgicos, con efectos antioxidantes y antiproliferativos³. Utilizado en pacientes con IC, ha demostrado mejoría en la morbilidad, la mortalidad, la calidad de vida, el remodelado cardiaco^{4,5,6} y los parámetros de función miocárdica tales como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), al compararlo contra placebo o con otros b-bloqueadores^{7,8,9,10}. El aumento en la FEVI alcanzado en los distintos estudios varía con respecto a la causa de IC y la dosis de medicamento recibida por los pacientes. Dichas variaciones oscilan entre un 3,2% a un 8,9% y los pacientes con IC de causa no isquémica y los que utilizan dosis más altas de carvedilol, son los que presentan mayores cambios¹¹. La FEVI menor de 45%^{12,13} es un predictor independiente de morbimortalidad de los pacientes con IC. Estos beneficios también se han observado en pacientes ambulatorios^{14,15} por lo que se decidió investigar en forma retrospectiva, el efecto del carvedilol sobre algunas variables ecocardiográficas en un grupo de pacientes con IC sistólica, controlados en la consulta externa del Hospital Rafael A. Calderón Guardia, un centro hospitalario del tercer nivel de la Seguridad Social en Costa Rica.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue observacional, descriptivo, retrospectivo, obtenido de registros médicos. Se eligieron pacientes portadores de IC severa, identificados mediante la lista del comité de farmacoterapia hospitalario de pacientes autorizados para el uso del carvedilol, entre las fechas 01 de enero de 2003 (año en que fue introducido a nivel institucional) y 15 de junio de 2009, aún activos. Se obtuvo una población inicial de 102 pacientes, cuyas características basales eran, a criterio del citado comité, edad mayor a 18 años, IC en clase II-IV (clasificación NYHA), FEVI <40% determinada por ecocardiografía bidimensional, realizado como máximo dentro de los 6 meses previos al inicio de carvedilol. Para el análisis comparativo, los pacientes elegidos debían tener un ecocardiograma de control, bajo el tratamiento con la droga de no más de 25 meses de iniciado el tratamiento. Se excluyeron aquellos pacientes a quienes se les colocó un resincronizador o se les realizó un trasplante cardiaco.

Los expedientes de los pacientes se revisaron en el servicio de archivo del Hospital; no fue posible localizar 10 de ellos, por lo que se hizo la revisión en 92. Se excluyeron del análisis 60 de los 92 pacientes por los siguientes motivos: 39 tenían datos incompletos en el expediente (ausencia de ecocardiograma inicial, ausencia de ecocardiograma control o con más de 25 meses de iniciada la terapia con carvedilol); 10 fallecieron, 5 no retiraron el medicamento del servicio de farmacia. En 2 pacientes, el motivo de uso del medicamento no era IC; a 3 se les colocó un resincronizador cardiaco durante el periodo de análisis y a uno se le realizó un trasplante cardíaco (Fig. 1).

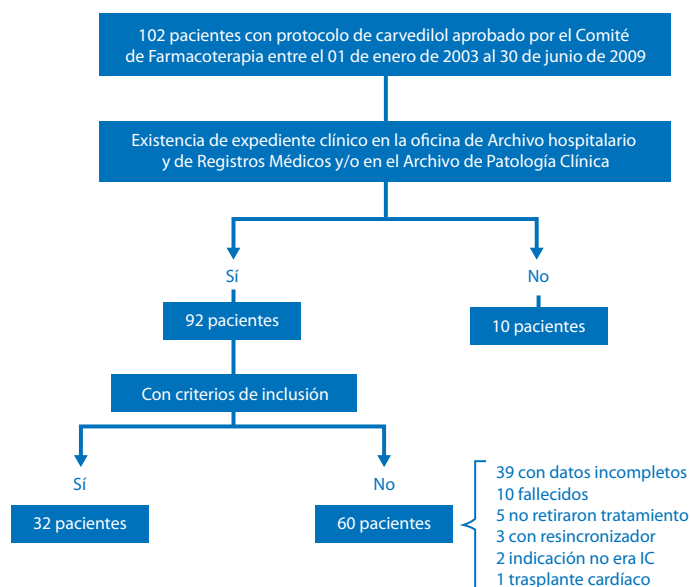


Fig. 1. Diseño del estudio y los motivos de exclusión de los pacientes.

En los 32 pacientes restantes se recolectaron datos sobre las características demográficas, comorbilidad y terapia farmacológica concomitante empleada por el paciente. Se registró la dosis inicial y final (aquella que el paciente estuviera tomando al momento de la realización del ecocardiograma control bajo tratamiento con carvedilol), la FEVI y sus diámetros sistólico y diastólico, tanto en el ecocardiograma inicial como en el de control. Fue necesario llamar por vía telefónica a 9 pacientes para que se les realizara el ecocardiograma de control en el servicio de cardiología ya que no se encontró dicho estudio en su expediente clínico; en los demás, los datos del expediente estaban completos. Los ecocardiogramas fueron realizados por los médicos cardiólogos asistentes del hospital; solo uno fue realizado por un cardiólogo que no laboraba para la institución. Los diámetros del ventrículo izquierdo se realizaron en modo M, considerando el final de la diástole el diámetro mayor alcanzado por la cavidad del ventrículo izquierdo y el final de la sístole, el menor diámetro documentado en el ventrículo izquierdo. La estimación de la fracción de eyección se realizó por estimación visual.

En el análisis estadístico, las variables continuas se presentaron como valores promedio con su respectiva desviación estándar y las cualitativas, como una distribución de frecuencias con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. Para evaluar las diferencias de medias se utilizó la prueba *T de student* pareada. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$. Se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS 17.0. Para detectar un cambio de 5% de la fracción de eyección, se calculó una población de estudio inicial de 86 pacientes y se utilizó un valor α de 0,05 y una potencia $(1-\beta)$ de 0,95⁵. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética, en la sesión número 21 (número 34-12-2009).

RESULTADOS

Características de la población estudiada. En el grupo de 32 pacientes que recibió carvedilol durante el periodo analizado, la edad promedio fue de $69,1 \pm 13,4$ años y 59,4% eran masculinos (Cuadro 1). Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión (62,5%), enfermedad arterial coronaria (59,4%), diabetes mellitus (34,4%) y dislipidemia (34,4%). La causa principal de la IC fue la enfermedad arterial coronaria en un 59,4% de los pacientes (Cuadro 2). La mayoría de los pacientes utilizaba al menos 2 drogas adicionales, siendo las más prescritas: estatinas (90,6%), espironolactona (78,1%), aspirina (71,9%), furosemida (68,9%), enalapril (50%) e irbesartán (50%), Cuadro 3. Es decir, todos tenían un bloqueador del sistema renina-angiotensina.

Dosificación del medicamento. La dosis promedio inicial de carvedilol (en mg) fue $9,6 \pm 6,8$, indicada a discreción del médico tratante; la dosis promedio final fue $13,5 \pm 8,3$ (cambio de $3,9 \pm 6,3$, $p < 0,05$) y solo se incrementó la dosis en la mitad de los pacientes. En un paciente se documentó un bloqueo atrioventricular completo, el cual ameritó la suspensión del medicamento, pero no se excluyó al paciente del análisis porque cumplió con los criterios de inclusión. No se reportaron otros efectos adversos.

Cuadro 1
Características de la población

Población de estudio (n = 32)	Número (#)	Frecuencia (%)	Intervalo de confianza al 95%
Características demográficas			
Edad (media en años, DS)	61.9 (13.4)		
Sexo masculino	19	59.4	40.6 - 76.3
Obesidad	5	15.6	5.3 - 32.8
Historia previa de fumado	12	37.5	21.1 - 56.3
Historia médica			
Hipertensión arterial	20	62.5	43.7 - 78.9
Enfermedad arterial coronaria	19	59.4	40.6 - 76.3
Diabetes mellitus	11	34.4	18.6 - 53.2
Dislipidemia	11	34.4	18.6 - 53.2
Arritmias	5	15.6	5.3 - 32.8
Enfermedad vascular cerebral	3	9.4	2.0 - 25.0
Enfermedad vascular periférica	3	9.4	2.0 - 25.0
Insuficiencia renal crónica	1	3.1	0.1 - 16.2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	3.1	0.1 - 16.2

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes. Servicio de Registros Médicos y Archivo Clínico, HCG.

Cuadro 2
Causas de insuficiencia cardiaca de la población

Población de estudio (n = 32)	Número (#)	Frecuencia (%)	Intervalo de confianza al 95%
Enfermedad coronaria	19	59.4	40.6 - 76.3
Hipertensión arterial	7	22.0	9.3 - 40.0
Síndrome Antifosfolípido	1	3.1	0.1 - 16.2
Idiopática	1	3.1	0.1 - 16.2
Miocarditis	1	3.1	0.1 - 16.2
No se anota	3	9.4	2.0 - 25.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes. Servicio de Registros Médicos y Archivo Clínico, HCG.

Cuadro 3
Tratamiento utilizado de manera concomitante

Población de estudio (n = 32)	Número (#)	Frecuencia (%)	Intervalo de confianza al 95%
Estatinas	29	90.6	75.0 - 98.0
Espironolactona	25	78.1	60.0 - 90.7
Aspirina	23	71.9	53.3 - 86.3
Furosemida	22	68.8	50.0 - 83.9
Enalapril	16	50.0	31.9 - 68.1
Irbesartan	16	50.0	31.9 - 68.1
Protectores gástricos*	13	40.6	23.7 - 59.4
Warfarina	13	40.6	23.7 - 59.4
Isordil	8	25.0	11.5 - 43.4
Insulina	7	21.9	9.3 - 40.0
Digoxina	7	21.9	9.3 - 40.0
Amlopidina	5	15.6	5.3 - 32.8
Clopidogrel	5	15.6	5.3 - 32.8
Amiodarona	5	15.6	5.3 - 32.8
Metformina	4	12.5	3.5 - 29.0
Sulfonilurea	3	9.4	2.0 - 25.0

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes. Servicio de Registros Médicos y Archivo Clínico, HCG.

* Antagonistas H1 o inhibidores de bomba de protones.

Hallazgos ecocardiográficos. El ecocardiograma de control fue realizado, en promedio, 16,4 meses después del inicio del medicamento (Cuadro 4). La FEVI inicial promedio fue $26,5 \pm 7,6$ y la FEVI en el segundo ecocardiograma fue $31,8 \pm 8,6$ (cambio de $5,2 \pm 8,2$, $p < 0,05$, Fig. 2). El diámetro diastólico ventricular izquierdo (en mm) inicial fue $63,8 \pm 9,5$ y el final $61,8 \pm 9,4$ (cambio de $2,1 \pm 5,7$, $p = 0,085$). El diámetro sistólico ventricular izquierdo inicial fue de $51,4 \pm 11,8$ y el final $49,4 \pm 11,1$ (cambio de $1,9 \pm 8,1$ mm, $p = 0,271$). En el subgrupo de pacientes cuya causa de IC fue cardiopatía isquémica, presentó un cambio en la fracción de eyección de $3,2 \pm 8,4$ y en el grupo de causa no isquémica de $8,5 \pm 6,9$; sin embargo, esta diferencia entre ambos grupos no fue significativa. No pudo establecerse un cambio en la clase funcional de NYHA, por no existir dicha información en los expedientes.

DISCUSIÓN

El presente estudio permite una valoración del uso del carvedilol en una población tratada en la consulta ambulatoria de un hospital del sistema de Seguridad Social de Costa Rica, en el que los pacientes reciben un seguimiento distinto al mostrado en los ensayos clínicos con respecto al tiempo transcurrido entre citas, la realización de ecocardiogramas, el tratamiento de base utilizado y el ajuste en las dosis del medicamento; las citas de control son más distanciadas que lo recomendado en los estudios publicados⁴⁻⁹: en el servicio de cardiología cada 6 meses y en el de medicina interna cada 3 ó 4 meses. En la mayoría de los casos se utilizó una dosis baja, si se compara con lo recomendado y en los expedientes no se encontró el motivo de ello. En otros estudios también se ha observado una tendencia similar a usar dosis menores cuando se indica en forma ambulatoria^{15,16},

Cuadro 4
Cambios hemodinámicos por el uso de carvedilol

	Antes de intervención (n = 32)	Después de intervención (n=32)	Cambio en la variable	Valor p
Fracción de eyección (% DS)	26.5 (7.6)	31.8 (8.6)	5.2 (8.2)	p = 0.001
Diámetro diastólico ventricular izquierdo (mm, DS)*	63.8 (9.5)	61.8 (9.4)	2.1 (5.7)	p = 0.085
Diámetro sistólico ventricular izquierdo (mm, DS)*	51.4 (11.8)	49.4 (11.1)	1.9 (8.1)	p = 0.271

Fuente: Expedientes clínicos de pacientes. Servicio de Registros Médicos y Archivo Clínico, HCG.

* Calculado con base en n = 25, por ausencia de datos en 7 pacientes.

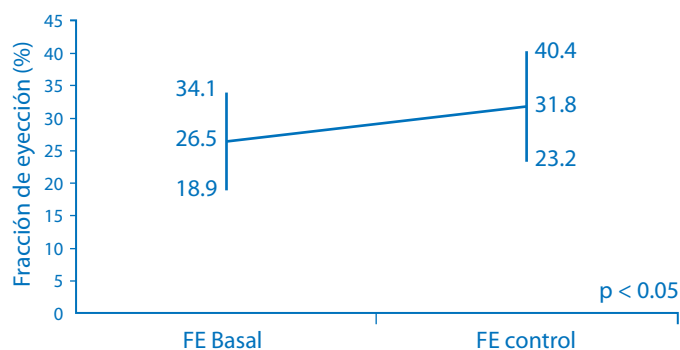


Fig. 2: Incremento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de la población estudiada y su desvío estándar.

principalmente por la lejanía de las citas y la falta de medios para monitorizar al paciente; tal tendencia mejora en alguna medida si se dispone de una clínica de manejo de la IC, que incluya educación al paciente por personal entrenado^{17,18}. El tratamiento farmacológico concomitante estuvo acorde a lo dictado por las recomendaciones internacionales para el manejo de IC¹⁹. Esto se evidenció en el elevado porcentaje de pacientes tratados con antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina o del receptor de angiotensina y del antagonista de la aldosterona (Cuadro 3).

En la población del estudio, la principal causa de IC fue la enfermedad arterial coronaria y en un segundo lugar, la hipertensión arterial, de manera similar a otras poblaciones^{10,11}. En ensayos clínicos previos, se ha documentado un mayor beneficio del carvedilol en pacientes con IC de origen no isquémico, planteando diferentes teorías al respecto¹¹. El análisis de los subgrupos de pacientes con IC de causa isquémica y causa no isquémica en este estudio mostró una tendencia a un mayor beneficio en los pacientes no isquémicos, sin que dicho cambio llegara a ser significativo; probablemente se necesite una población mayor para mostrarlo.

La mejoría de la FEVI fue estadísticamente significativa y la medición de los diámetros del ventrículo izquierdo en sístole y en diástole se mantuvieron estables con una tendencia a la mejoría sin alcanzar niveles significativos. En estudios de remodelado cardiaco, los pacientes que utilizaron carvedilol presentaron una disminución en los diámetros del ventrículo izquierdo, mientras que aquellos que recibieron placebo presentaron una tendencia al aumento de ellos^{4,5}, cambios esperables probablemente por el daño catecolaminérgico de esta condición². En este estudio, no se pudo observar disminución de los diámetros pero tampoco se deterioraron, lo cual sugiere estabilización en el remodelado, aunque se necesita una población mayor para demostrarlo estadísticamente.

Limitaciones del estudio: el número de pacientes estudiado fue mucho menor a la población inicialmente calculada, debido a la exclusión de muchos pacientes por ausencia de datos en el expediente, lo cual refleja una falta de protocolización en la evaluación del paciente y el adecuado llenado del expediente. La medición de la fracción de eyección y los volúmenes cardiacos en este estudio fue

operador dependiente y fue realizada por 3 operadores distintos, a diferencia de los estudios controlados en que son analizados por un solo ecocardiografista; además, fue realizada en momentos variados de un período de 6 a 25 meses, en comparación a los ensayos clínicos en los que a todos los pacientes se les realiza en el mismo período de su evolución. Asimismo, la medición de la FEVI en la mayoría de los casos, fue determinada por aproximación visual, la cual tiene variaciones reportadas de hasta un 7,5 % entre observadores y de un 3,8% para el mismo observador²⁰.

Se eligió como período de observación un mínimo de 6 meses, al igual que en los estudios con carvedilol que han demostrado beneficios con al menos 6 meses de tratamiento, con la dosis máxima tolerada por el paciente y con uso concomitante de un antagonista del sistema renina-angiotensina^{7,21}. El período de observación se amplió a 25 meses para aumentar el número de pacientes ha analizar, pero no se prolongó más de 25 meses, por la probabilidad de que los pacientes con IC de origen isquémico presenten un nuevo evento, dado que es un estudio no controlado con placebo.

CONCLUSIÓN

Con el uso de carvedilol en este grupo de pacientes con IC avanzada, se observó mejoría de la FEVI y estabilización en sus diámetros sistólico y diastólico, lo que indica disminución del remodelado miocárdico.

REFERENCIAS

- Mann DM, Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond. *Circulation* 2005; 111; 2837-2849.
- Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54; 1747-1762.
- Keating GM and Jarvis B. Carvedilol: A Review of its Use in Chronic Heart Failure. *Drugs* 2003; 63 (16); 1697-1741.
- Doughty R, Whalley G, Walsh H et al. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. The CAPRICORN Echo Sub study. *Circulation* 2004; 109: 201-206.
- Doughty R, Whalley G, Gamble G et al. Left Remodeling With Carvedilol in Patients With Congestive Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 9(5): 1060-1066.
- Senior R, Basu S, Kinsey C, Schaefer S, Lahiri, A. Carvedilol prevents remodeling in patients with Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137; 646-52.
- Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *The Lancet* 1997 Feb; 349: 375-80.
- Fowler M. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial: Carvedilol in Severe Heart Failure. *Am J Cardiol* 2004; 93(suppl.): 35B-39B.
- U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *The N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1349-1355.

10. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland JGF et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *The Lancet* 2003; 362; 7-13.
11. Bristow M, Gilbert E, Abraham W et al. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816.
12. Solomon S. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation* 2005; 112: 3738-3744.
13. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(4): 736-42.
14. Barry M, Nelson J, Lukas M et al. Comparison of Outcomes and Usefulness of Carvedilol Across a Spectrum of Left Ventricular Ejection Fractions in Patients With Heart Failure in Clinical Practice. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1263-1268.
15. Lainscak M, Moullet C, Schon N, Tendera M. Treatment of chronic heart failure with carvedilol in daily practice: The SATELLITE survey experience. *Int J Cardiol* 2007; 122: 149-155.
16. Fowler MB, Lottes SR, Nelson JJ et al. B-Blocker dosing in community-based treatment of heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 1029-36.
17. Gustafsson F. Treatment with beta-blockers in nurse-led heart failure clinics: titration efficacy and predictors of failure. *European Journal of Heart Failure* 2007; 9 (9): 910-6.
18. Albert NM. Influence of dedicated heart failure clinics on delivery of recommended therapies in outpatient cardiology practices: findings from the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *American Heart Journal* 2010; 159 (2): 238-44.
19. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. European Society of Cardiology. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct; 10(10): 933-89.
20. Shahgaldi K, Gudmundsson P, Manouras A, Lars-Ake B, Winter R. Visually estimated ejection fraction by two dimensional and triplane echocardiography is closely correlated with quantitative ejection fraction by real-time three dimensional echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2009; 7 (41): 1-7.
21. Remme W, Riegger G, Hildbrandt P et al. The Benefits of Early Combination Treatment of Carvedilol and an ACE-Inhibitor in Mild Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodeling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2004; 18: 57-66.