

## **BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO**

**Boletín No. 10 Enero-Febrero 1999**

### **Consideraciones epidemiológicas.**

Las enfermedades del corazón constituyen aún la primera causa de muerte en nuestro país, y dentro de ellas el infarto agudo del miocardio (IAM). Existen varios factores de riesgo asociados con la aparición de enfermedad coronaria como son: la hipertensión arterial, las dislipemias, el tabaquismo, la diabetes mellitus, la edad, la historia familiar de enfermedad cardiovascular de aparición temprana, el sexo masculino, la obesidad, y el consumo excesivo de alcohol. Los que sobreviven al primer episodio de IAM tienen un riesgo elevado de recurrencia de reinfarto y de muerte, con una tasa de mortalidad del 10% después del primer año posterior al alta y con una tasa de mortalidad anual subsiguiente del 5%. La mortalidad está marcadamente aumentada en los pacientes de edad avanzada, en los cuales se presenta una tasa del 20% al mes de ocurrido el IAM, y del 35% un año después del episodio.

Se hace necesario la implementación de estrategias de prevención secundaria del IAM en estos pacientes, pues si bien es cierto que el tratamiento agresivo del episodio agudo ha sido consensuado y adoptado con entusiasmo, menor atención se ha brindado a las estrategias de prevención, y aunque muchos de los médicos están de acuerdo con la importancia de la prevención secundaria del IAM, los resultados de investigaciones sugieren que contradictoriamente muchos pacientes no reciben los cuidados profilácticos de forma óptima. Es de gran importancia que el médico de la familia esté bien informado y participe de forma activa en las estrategias de tratamiento para la prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad.

### **Consideraciones clínicas**

En algunos pacientes el IAM está precedido por factores desencadenantes tales como: el ejercicio físico intenso, la tensión emocional y enfermedades médicas o quirúrgicas. El episodio agudo puede ocurrir a cualquier hora del día, pero su aparición es más frecuente a pocas horas de despertarse. ***El dolor precordial es el síntoma inicial más común de presentación del IAM. Este dolor es típicamente de gran intensidad y muchos pacientes, lo describen como un dolor demoledor y aplastante; su forma de presentación recuerda a la angina de pecho pero este es más intenso, duradero, y no se alivia ni con reposo ni con la administración de nitratos.*** El dolor se irradia con frecuencia al cuello, parte inferior de la mandíbula y brazo izquierdo; otros lugares de irradiación pueden ser la espalda y el abdomen. Otras veces el dolor se localiza en el epigastrio si la zona afectada es la cara diafragmática. Los síntomas que acompañan al dolor con mayor frecuencia son: debilidad, sudoración profusa y sensación de muerte inminente, otros síntomas que pudieran aparecer, son náuseas, vómitos, ansiedad, pérdida de la conciencia, hipotensión, etc. Aunque el dolor es la forma típica de presentación del IAM esto no significa que siempre esté presente, la incidencia de IAM sin dolor es

más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus y aumenta con la edad, donde la forma de presentación puede ser una disnea súbita o sensación de ahogo que puede progresar hacia un edema agudo de pulmón. El diagnóstico del IAM se confirma con las alteraciones electrocardiográficas y la elevación de las enzimas séricas (CPK, LDH y TGO) que aparecen en estos pacientes.

**Objetivos del tratamiento:**

1. Disminuir la mortalidad.
2. Mejorar la sintomatología del paciente.
3. Mejorar la calidad de vida del paciente.

**Inventario de las diferentes medidas terapéuticas existentes**

El tratamiento de todo paciente que ha sufrido un IAM **debe estar orientado a lograr un cambio en el estilo de vida** y se debe proyectar hacia tres acciones fundamentales: el control de los factores de riesgo, las medidas no farmacológicas y el tratamiento farmacológico.

**Control adecuado de los factores de riesgo modificables:** Hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, obesidad, excesivo consumo de alcohol y tabaquismo.

**Medidas no farmacológicas:** Dieta hiposódica y baja en grasas animales, práctica sistemática de ejercicios físicos según tolerancia del paciente, combatir el estrés, disminuir el consumo excesivo de bebidas alcohólicas y abandono del hábito de fumar.

**Medidas farmacológicas:**

*Antiagregantes plaquetarios:* AAS, Policosanol, Ticlopidina.

*Anticoagulantes:* Warfarina.

*Bloqueadores Beta-adrenérgicos:* Atenolol, Propranolol.

*IECAs:* Captopril, Enalapril.

*Anticálcicos:* Verapamilo, Diltiazem.

*Antiarrítmicos:* Amiodarona.

## Evaluación de los grupos farmacológicos

Grupo Farmacológico	Eficacia	Seguridad	Conveniencia	Coste
Antiagregantes Plaquetarios.	+++	-	++	-
Betabloqueadores.	+++	--	+	-
IECAs.	++	-	++	--
Anticoagulantes.	++	--	+	--
Anticálcicos.	+	--	++	-
Antiarrítmicos.	+	---	+	-
Hipolipemiantes	+++	--	++	--

**Leyenda:** + + + Mayor Eficacia y conveniencia

- - - Mayor riesgo de efectos indeseables

- - - - Mayor costo

## Evaluación de los medicamentos por grupos farmacológicos

Fármaco	Eficacia	Seguridad	Conveniencia	Coste
<b>Antiagregantes plaquetarios</b>				
Aspirina	+++	--	++	-
Policosanol	+	-	++	--
Ticlopidina	++	---	++	---
Clopidogrel	+++	?	++	----
<b>Betabloqueadores adrenérgicos.</b>				
Atenolol	+++	-	++	-
Propranolol	+++	--	+	-
<b>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</b>				
Captopril	++	-	+	--
Enalapril	++	-	++	--

## **EFICACIA DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL IAM SEGÚN REFERENCIAS ACTUALIZADAS.**

### **Antiagregantes plaquetarios.**

La utilización de la AAS y los trombolíticos como la estreptoquinasa han modificado la evolución y pronóstico en los pacientes con diagnóstico de IAM, al aumentar la supervivencia después del primer ataque, reducir la aparición de complicaciones cardiovasculares importantes, y además muchos pacientes logran una mejor recuperación de la función ventricular izquierda. La eficacia del uso del AAS en la prevención secundaria del IAM ha quedado bien establecida en múltiples investigaciones que evidencian de forma clara y significativa el papel que juega este fármaco en la reducción de la mortalidad y de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes que sobreviven al primer episodio. La mayoría de los estudios coinciden en que la indicación de la aspirina en la prevención secundaria del IAM disminuye el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares, reduciendo la incidencia de reinfarto y de AVE no fatal. Además su uso precoz en el IAM ha logrado reducir las muertes de causa cardiovascular y la mortalidad en general.

El metaanálisis "The Antiplatelet Trialist Collaborative", realizado en 1994 analiza 11 ensayos clínicos controlados (ECC) que incluyen a 19 791 pacientes con antecedentes de IAM, dicho estudio muestra que el AAS disminuye la mortalidad en un 12%, la aparición de reinfarto en un 31% y de AVE no fatal en un 42%; Dicho de otra manera 36 acontecimientos cardiovasculares importantes (reinfarto, ictus y muerte) pueden ser evitados por cada 1 000 pacientes tratados con aspirina en los dos años posteriores de la ocurrencia de un infarto del miocardio, con la probabilidad además de beneficios adicionales si se mantiene el tratamiento antiplaquetario durante un tiempo prolongado.

El ISIS-2, es otro ensayo clínico que evalúa la eficacia del AAS en la prevención secundaria del infarto, en este se incluyeron 17 187 individuos pertenecientes a 417 hospitales de 16 países, y se analiza el efecto sobre la mortalidad del uso de estreptoquinasa, aspirina, o la combinación de ambos. Este estudio muestra que la utilización precoz del AAS en enfermos con esta enfermedad y durante el primer mes posterior al episodio agudo, se asocia con una mejoría significativa de la supervivencia, pues evita aproximadamente 25% de muertes prematuras en estos pacientes [RR 0.78 IC 95% (0.71-0.85)] y este beneficio es mayor si se utiliza estreptoquinasa junto a la aspirina precozmente. Recientemente se ha publicado una cohorte del ISIS-2 que incluye a 6 213 pacientes a los cuales se le realizó un seguimiento completo durante 10 años, con el objetivo de analizar el comportamiento de la mortalidad durante este periodo de tiempo en las diferentes modalidades de tratamiento asignadas. Los resultados de esta investigación señalan que los beneficios precoces de supervivencia que aparecen en los pacientes tratados con aspirina durante el primer mes posterior al episodio agudo se mantienen varios años después, y además dichos beneficios son aditivos cuando se asocia la terapia fibrinolítica. *Las dosis que se recomiendan de ASS están comprendidas entre 75-325*

*mg/día, pues han mostrado ser más efectivas que dosis elevadas y producir menos efectos indeseables a nivel del tractus gastrointestinal.*

Hace poco ha sido comercializado otro nuevo fármaco antiagregante plaquetario, el clopidogrel, el cual fue comparado con AAS en un ensayo clínico que incluyó a 19 185 pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral o enfermedad vascular periférica). El clopidogrel comparte con la ticlopidina una estructura química muy parecida y un mismo mecanismo de acción. En dicho estudio, el clopidogrel redujo el riesgo anual absoluto de AVE isquémico, infarto del miocardio y de muerte de causa vascular en un 0,5% en relación con el AAS. Este beneficio se observó esencialmente en aquellos pacientes que presentaban enfermedad vascular periférica. En los pacientes con infarto o accidente vascular cerebral el beneficio del clopidogrel fue similar al de la aspirina. En este ensayo clínico no se detectaron efectos indeseables hematológicos asociados al uso del clopidogrel. Por tanto, teniendo en cuenta el elevadísimo costo del clopidogrel, que sus beneficios respecto a la aspirina son marginales, y que los datos sobre su seguridad son todavía preliminares, se recomienda que este fármaco debe ser reservado para un pequeño número de pacientes en los cuales el AAS esté contraindicado.

La indicación de otros antiagregantes plaquetarios como el dipiridamol + AAS no ha demostrado mejor beneficio que aspirina sola. Por su parte el efecto antiagregante de la ticlopidina no ha sido evaluado en el postinfarto, además su uso se ha asociado con efectos adversos importantes como agranulocitosis y púrpura trombocitopénica trombótica, por lo que su relación beneficio/riesgo en esta indicación no es la mejor. Por consiguiente la utilización de este fármaco sólo está justificada como alternativa en aquellos pacientes que presenten alguna contraindicación para el consumo de la aspirina y que son pobres candidatos para la terapia con anticoagulantes. El policosanol tiene efecto comprobado como antiagregante plaquetario, sin embargo aún no hay estudios disponibles sobre los beneficios que pueda aportar en la prevención secundaria del IAM.

### **Bloqueadores beta-adrenérgicos (BBA).**

Los BBA son otro grupo farmacológico que ha demostrado su eficacia en la prevención secundaria del infarto agudo del miocardio. Múltiples ECC que incluyen a más de 35 000 sobrevivientes de un IAM han mostrado el beneficio del tratamiento a largo plazo con los BBA en la reducción de la incidencia de reinfarto, muerte súbita y mortalidad en general. Se plantea que el tratamiento prolongado con estos fármacos reduce el riesgo absoluto de mortalidad después del episodio agudo en un 2%.

En un metaanálisis que evalúa el tratamiento con BBA en pacientes que tenían antecedentes de IAM mostró una reducción de la mortalidad a largo plazo en un 20% y una disminución de la muerte súbita de origen cardiovascular en un 34%, siendo los más beneficiados aquellos con alto riesgo como son: pacientes con IAM anterior extenso, con insuficiencia cardíaca compensada, aquellos con

fracción ventricular disminuida, arritmias ventriculares, adulto mayor y pacientes con evidencia de isquemia cardíaca.

Se plantea que el tratamiento con bloqueadores beta, si no existen contraindicaciones debe iniciarse dentro de las primeras 24 horas de ocurrido el infarto, utilizándolos inicialmente por vía intravenosa y posteriormente pasar a la vía oral. Este régimen reduce la extensión del infarto, y la incidencia de reinfarto, fibrilación ventricular, ruptura cardíaca y hemorragia intracraneal durante la hospitalización. Los beneficios de la terapia con BBA son mayores durante el primer año posterior al episodio inicial, pero se aconseja que debe continuarse como mínimo durante 2 a 3 años e indefinidamente en aquellos con angina o hipertensión arterial.

Actualmente existen controversias sobre los beneficios o riesgos del uso de estos fármacos en pacientes con contraindicaciones relativas como en la diabetes mellitus. Recientemente se realizó un estudio observacional patrocinado por The Health Care Financing Administration dentro del Cooperative Cardiovascular Project, donde se realizó un análisis del efecto del uso de BBA sobre la mortalidad en pacientes de alto y bajo riesgo después de haber sufrido un IAM ; para ello se revisaron los datos de las historias clínicas de 201 752 individuos con este antecedente, la mayoría de ellos con más de 65 años. Los resultados del estudio señalan que la mortalidad fue menor en cada subgrupo de pacientes tratados con estos fármacos que en los no tratados. En pacientes con IAM sin otra complicación la terapia con betabloqueadores se asoció con un 40% de reducción de la mortalidad, además se produjo una disminución de la mortalidad en un 40% en aquellos con infarto sin onda Q y en aquellos con EPOC. La reducción de la mortalidad fue inferior en pacientes negros, de 80 años o más, en aquellos con una fracción de eyección ventricular izquierda <20%, en aquellos con concentraciones séricas de creatinina mayor de 1.4dl, y en los diabéticos. A pesar de la tasa elevada de mortalidad en estos subgrupos, la reducción del riesgo absoluto de mortalidad fue similar o mayor que entre los pacientes sin factores de riesgo específicos.

Por tanto concluyen que después de un IAM en pacientes con condiciones que frecuentemente son considerados como contraindicaciones (EPOC, IC, adulto mayor) y en aquellos con infarto no transmural, el tratamiento con BBA puede ser beneficioso. De todas formas como no se trata de un ECC randomizado los resultados se han de matizar, por lo que la decisión de la indicación de estos fármacos en los casos que presenten contraindicaciones relativas debe hacerse de acuerdo con las características individuales de cada paciente.

### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)**

Varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los IECAs en pacientes con infarto del miocardio. Recientemente se ha realizado una revisión conjunta de estos ensayos clínicos, que incluyeron un total de 98 496 personas a las cuales se le indicaron estos fármacos en las primeras 36 horas postinfarto y que continuaron con esta terapia durante 4 a 6 semanas. Este análisis mostró una reducción del riesgo absoluto de mortalidad en un 0,5% durante los primeros 30 días posteriores al episodio agudo. Este beneficio fue mayor durante la

primera semana y en los enfermos de alto riesgo. Se plantea además que los IECA reducen los eventos isquémicos después de un infarto (riesgo de reinfarto, angina inestable y de muerte por recurrencia del ataque).

Los pacientes que han mostrado más beneficios con el uso precoz de los IECA en el período postinfarto son aquellos con manifestaciones clínicas de disfunción ventricular izquierda, de insuficiencia cardíaca, o con un infarto extenso. En este grupo se ha visto una disminución significativa de la mortalidad de cualquier causa, con un rango de reducción del riesgo absoluto de muerte que oscila entre el 4 y el 8%. Beneficios más modestos sobre el uso de estos fármacos han sido mostrados en ensayos clínicos que han incluido a todos los pacientes con IAM sin tener en cuenta la presencia de insuficiencia cardíaca o de disfunción ventricular izquierda. El consenso actual es que el tratamiento con los IECA deben indicarse en todo paciente con un IAM que presenten evidencias clínicas de disfunción ventricular izquierda o de insuficiencia cardíaca, y dicho régimen debe iniciarse precozmente y continuarse por un tiempo prolongado.

## **OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO.**

**Bloqueadores de los canales del calcio:** La administración de algunos antagonistas de los canales del calcio se ha asociado con la aparición de efectos adversos importantes. La nifedipina ha mostrado una tendencia hacia el incremento de la mortalidad y del reinfarto. Con el diltiazem existen datos contradictorios pues algunos estudios reportan un aumento en la aparición de eventos cardiovasculares (muerte y recurrencia de IAM no fatal) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, sin embargo otras investigaciones realizadas señalan que el diltiazem disminuye la tasa de reinfarto en pacientes sin onda Q en los primeros 6 meses postinfarto, pasado este período de tiempo la mortalidad y la incidencia del reinfarto es similar a la del grupo tratado con placebo. En relación con el verapamilo se han realizado dos EC randomizados y a doble ciego en los cuales el uso de este fármaco ha mostrado una reducción estadísticamente significativa del riesgo absoluto de eventos mayores (muerte y reinfarto) en 3.4%, sobre todo en el subgrupo de pacientes sin insuficiencia cardíaca donde además disminuyó la mortalidad. Sin embargo en estos ensayos clínicos el uso del verapamilo no mostró diferencias en la mortalidad general en relación con el placebo.

Se concluye entonces que los BCC no se deben indicar de manera rutinaria en pacientes que se sospeche un infarto del miocardio, si alguno ha de utilizarse serían el verapamilo o el diltiazem y solamente como alternativas en aquellos pacientes que presenten angina de pecho, que no tengan manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, y donde los bloqueadores beta-adrenérgicos estén contraindicados o sean mal tolerados.

**Anticoagulantes:** Los estudios realizados con la terapia anticoagulante en pacientes con IAM indican una reducción de la mortalidad, de la recurrencia del episodio y de la aparición de complicaciones tromboembólicas. Sin embargo los EC donde se compara warfarina con AAS en prevención secundaria del IAM no han mostrado diferencias en la incidencia de reinfarto, ni en la

mortalidad entre los dos grupos, pero si se reportaron con una mayor frecuencia las complicaciones hemorrágicas en los consumidores de warfarina. **La combinación de este fármaco con bajas dosis de ASS tampoco ha mostrado ventajas en relación con el uso de ASS sola, es decir que esta, continúa siendo el fármaco de elección por su eficacia demostrada, bajo costo, menor riesgo de aparición de efectos indeseables y porque no es necesario la monitorización.** Por tanto aunque la utilización de los anticoagulantes puede ser beneficiosa en el postinfarto su indicación debe reservarse para los pacientes con intolerancia al AAS y para aquellos que presentan un riesgo elevado de tromboembolismo (pacientes con IM extenso, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o portadores de enfermedad embólica sistémica).

**Antiarrítmicos:** Los resultados de los estudios sobre la utilización de antiarrítmicos de clase I para suprimir la presencia de extrasístoles ventriculares asintomáticos en pacientes con IAM han mostrado un aumento significativo de la mortalidad en los consumidores de estos fármacos cuando se compara con el placebo. En relación con la utilización de la amiodarona dos EC recientes el CAMIAT (Canadian Amiodarone Infarction Trials) y el EMIAT (European Myocardial Infarction Trials) realizados en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un IM sugieren que este fármaco puede reducir la incidencia de fibrilación ventricular y la mortalidad por arritmias, aunque no se observó un efecto significativo sobre la mortalidad total. Por tanto se aconseja que los antiarrítmicos clase I (quinidina, procainamida, disopiramida) deben ser evitados después de un infarto y la indicación de la amiodarona debe reservarse para el tratamiento de arritmias sintomáticas severas en pacientes seleccionados. Se reafirma de esta manera que los BBA son los únicos fármacos recomendados para la profilaxis general contra la muerte súbita después de un IAM.

**Hipolipemiantes:** En pacientes que han sufrido un IAM y presenten colesterol <sup>3</sup> 5 mmol/l y/o LDL colesterol <sup>3</sup> 3 mmol/l, luego de 6 semanas de medidas dietéticas, se prescribirá tratamiento farmacológico, sin embargo cuando la cifra de colesterol es <sup>3</sup> 6 mmol/l se debe comenzar el mismo de inmediato. Está demostrado en varios ECC y un metaanálisis que las estatinas (simvastatina, pravastatina) disminuyen significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. En nuestro mercado tenemos el policosanol como hipocolesterolemia eficaz, pero no se han publicado estudios que midan su efectividad en la prevención secundaria del IAM.

## **CONCLUSIONES.**

Las evidencias científicas de los últimos años han demostrado que la prevención secundaria del IAM (*cambios en el estilo de vida, control adecuado de los factores de riesgo, y uso correcto de fármacos basados en la evidencia científica*) es la única vía para evitar la progresión de la enfermedad coronaria después del primer episodio y por tanto lograr así una reducción de la mortalidad por esta causa. En relación con las medidas farmacológicas todos los pacientes con un IMA deben tomar AAS y BBA si no presentan contraindicaciones para su empleo y si existen evidencias de disfunción

ventricular izquierda o signos de insuficiencia cardíaca deben recibir IECAs. No está justificado la indicación rutinaria de los BCC, por lo que su administración se debe dejar para casos muy específicos.

### Referencias bibliográficas.

- 1.-Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on Mortality and Reinfarction after Myocardial Infarction. *N Eng J Med.*1986;315:423-429.
- 2.-Pfeffer MA, Braunwald E, et al. Effect of Captopril on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after Myocardial Infarction. *N Eng J Med.*1992;327:669-677.
- 3.-Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of Prophylactic Antiarrhythmic drug therapy in Acute Myocardial Infarction. *Jama.*1993;270:1589-1595.
- 4.-Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.*1994; 308:8i-106.
- 5.-Drug and Therapeutics Bulletin, Vol 34, N° 7 July 1996.
- 6.-Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after Myocardial Infarction. *Lancet.* 1997; 350:389-396.
- 7.-Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after Acute Myocardial Infarction and in Congestive Heart Failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet.*1997; 350:1417-1421.
- 8.-Stephen B Soumerai,ScD; Thomas J. Mc Laughlin,ScD; Dona Spiegelman,ScD; Ellen Hertzmark, MA. Adverse Outcome of B-Blockers in Elderly Survivors of Acute Myocardial Infarction. *JAMA.*1997. 277: 115-121.
- 9.-Verheugth,FWA. Aspirin, the poor man's statin?. *Lancet*; 331: 227-228.
- 10.-Rajendra H Mehta; Eagle,KA. Secondary prevention in Acute Myocardial Infarction: Fortnight review. *BMJ.* 1998.316: 838-842.
- 11.-Baigent,C; Collins,R; Appleby,P; Parish,S; Peto,R on behalf of the ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival)Collaborative Group(1998):ISIS-2: 10 years survival among patients suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ.* 1998; 316: 1337-1343.
- 12.-Hansen JF. Secondary Prevention in Acute Myocardial Infarction: Verapamil is alternative to B-Blockers in patients without congestive heart failure. *BMJ:*1998; 317:1153.
- 13.-ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indication for ACE inhibitors in the early treatment of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1998; 97:2202-2212.
- 14.-MeReC Bulletin Vol 10, Number 2,1999. National Prescribing Centre. NHS. UK
- 15.-Antman Elliot. M; Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. En: Fauci Anthony.S; Braunwald E; Martin JB, at el. Harrison's.Priciples of Internal Medicine.14 ed. New York: Mc Graw Hill Companies, 1998:1353-65.
- 16.-Brayfield A; Cadart Catherine RM; Eager K, at el. Martindale.London: Pharmaceutical Press, 1999.

**Coordinador** : Dr. Eduardo Vergara Fabián

**Comité de redacción:** Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Francisco Martínez, Willian Especialista de MGI.- Dr. Furones Mourelle, Juan Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. Pérez Peña Julián Especialista en Administración de Salud.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.

**Colaboradora** : Lic. Martínez Heredia, Iliana.

**Auspicia** : Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS)  
Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)  
Dirección Nacional de Servicios Ambulatorios (MINSAP)

*El Comité de redacción acepta colaboraciones y agradecerá cualquier sugerencia para futuras publicaciones, pudiendo enviar:*

**Correspondencia a:** Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)  
Calle 44 No. 502 esq. 5ta. Ave. Playa. CP 10300  
Ciudad de la Habana. Cuba.  
**Correo electrónico a:** cenafa@ infomed.sld.cu