



Guía para la práctica clínica: tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva

La insuficiencia cardíaca (ICC) por disfunción ventricular sistólica es un importante problema de salud debido al aumento de su incidencia y prevalencia, así como por los costos que genera. Generalmente es la manifestación final de otras enfermedades como cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, valvulopatías cardíacas, miocardiopatías y otras. Es una enfermedad que se acompaña de una alta tasa de mortalidad, frecuentes ingresos hospitalarios y pobre calidad de vida ^{1,2}.

En los últimos 10 años han aparecido importantes avances en su tratamiento que permiten incrementar la supervivencia y mejorar la sintomatología del paciente, sin embargo muchos no son tratados con los medicamentos que ofrecen beneficios y una seguridad adecuada.

Cuba no es ajena a esta situación, en el año 2000 existían inscriptos por tarjeta control de Digoxina 135 855 pacientes para una tasa de 12.14 x 1000. En un estudio reciente donde la muestra fue de 1760 pacientes con ICC solo el 6% eran tratados con IECAs, por ello se hace necesario elaborar un protocolo de tratamiento que oriente al médico, para mejorar la calidad del manejo del paciente con insuficiencia cardíaca congestiva.

Clasificación de las evidencias y las recomendaciones terapéuticas ³.

Las evidencias se clasifican en: Nivel I (Datos procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas); Nivel II (Resultados de estudios de cohorte o casos y controles) y Nivel III (Información basada en estudios no controlados o consenso de expertos) Las recomendaciones se clasifican en: Buenas (A) : Basada en la categoría I de evidencia; Regular (B): Basada directamente en la categoría II de la evidencia o extrapolada de la categoría I de evidencia y Baja (C): Basada directamente de la categoría III de evidencia o extrapolado de las categorías II y III de evidencias.

Clasificación funcional de la Insuficiencia cardíaca.

Grado I: No limitación física al movimiento, no aparecen síntomas con la actividad física a pesar que tienen disfunción ventricular (confirmada por ejemplo por ecocardiografía), Grado II: ligera limitación al ejercicio. aparecen los síntomas con la actividad física diaria ordinaria (por ejemplo subir escaleras) resultando en fatiga, disnea, palpitaciones. Desaparecen con el reposo. Grado III: Marcada limitación al ejercicio. Aparecen los síntomas con actividades físicas menores (caminar). Desaparecen con el reposo. Grado IV: Incapacidad para realizar cualquier actividad física. Aparecen los síntomas aún en reposo.

Objetivos del tratamiento de la ICC.

- Prevenir y enlentecer el progreso de la ICC.
- Aliviar los síntomas y mejorar capacidad al ejercicio.
- Disminuir el número de ingresos hospitalarios.
- Mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia.

Para alcanzar los objetivos terapéuticos, existen los siguiente recursos:

Tratamiento no farmacológico.

Los principales *cambios de estilo de vida* que el paciente debe realizar son: restricción de líquidos y sal, control del peso corporal, eliminar habito de fumar, evitar medicamentos que retengan sodio y agua, limitar la ingestión de alcohol y hacer ejercicios.

La restricción de cloruro de sodio a 2 o 3 g por día es suficientemente restrictiva para controlar la ICC de ligera (grado II) a moderada (grado III) y es vital cuando la enfermedad progresa⁴⁻⁶ (recomendación C). La misma se puede lograr no agregando sal a ningún alimento y estableciendo una buena estrategia para alcanzar la reducción del sodio como: educación y comprensión del paciente de la necesidad de la medida, retirar salero de la mesa, limitar alimentos con alto contenido de sal (embutidos, enlatados, etc.), cambiar patrones de preparación de alimentos, empleando mas los condimentos naturales para mejorar el sabor al paladar.

La restricción de líquidos es más controversial (recomendación C) y es útil para pacientes con retención de líquidos importante o de difícil manejo y para aquellos con una hiponatremia, en los cuales se debe limitar la ingesta entre 1000 y 2000 ml /día^{2,7}.

El fumar esta contraindicado en los pacientes con ICC² (recomendación B) por ser este un factor de riesgo de eventos cardiovasculares. El suspender el hábito enólico totalmente es controversial, porque no se sabe si afecta la mortalidad y la función cardiaca, por tal motivo se aconseja no sobrepasar los 30 ml/día de alcohol o su equivalente (Rec. C). Para realizar los ajustes de las diferentes bebidas alcohólicas se deben buscar las orientaciones de un especialista en nutrición para la conversión entre los tipos de licores².

Se deben realizar ejercicios isométricos de ligeros a moderados (recomendación B) como caminar, montar bicicleta de forma recreacional y el trote ligero, porque mejora la función ventricular, capacidad al ejercicio, la ansiedad y la depresión en pacientes con ICC grado II – III bien compensada. Los ejercicios deben ser dirigidos por un personal entrenado para ese propósito al menos en su inicio^{2,8}. Medicamentos como AINEs y esteroides deben ser evitados porque retienen sodio y agua y pueden descompensar la ICC⁹(Rec. C).

Tratamiento farmacológico: Inhibidores de la enzima convertidora angiotensina (IECAs), diuréticos, digoxina, vasodilatadores directos, beta-bloqueadores, antagonistas del receptor para la angiotensina.

El tratamiento estándar de la ICC es la asociación de IECAs y diuréticos. Los beta-bloqueadores deben añadirse al tratamiento estandar en los grados II y III que se mantengan sintomáticos y estables por al menos un mes. La Digoxina es una alternativa mas de tratamiento para aquellos pacientes que permanecen sintomáticos con tratamiento estándar y betabloqueadores y deben ser prescritos para ICC asociada a fibrilación auricular. La Espironolactona se debe utilizar para enfermos con grado III y IV de ICC que no mejoran con el tratamiento de IECAs y diuréticos.

IECAS

Se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la ICC, por ello todo paciente con esta enfermedad (grado I, II, III, y IV) debe estar tratado con estos medicamentos (recomendación A), al menos que existan contraindicaciones para su uso. Los IECAs alcanzan todos los objetivos terapéuticos propuestos para la ICC ¹⁰⁻¹⁶. El Captopril, Enalapril, Lisinopril y Ramipril son los medicamentos del grupo que han logrado disminuir la mortalidad y por ello los más usados, tanto en la ICC asociada a isquemia coronaria o no, aunque los beneficios en esta enfermedad parecen ser de grupo ². Los efectos indeseables más frecuentes son la tos y la hipotensión arterial, ambos relacionados con la dosis. La hipotensión se observa más en ancianos, pacientes con infarto del miocardio, obstrucciones de la aorta, estenosis de arterial renal, ICC grado IV, daño renal (FG menor de 30 ml/ min), hiponatremia y depleción de volumen. Todo paciente con estos factores de riesgo de hipotensión arterial se deben medir la presión arterial a intervalos regulares en las primeras 24 horas de tratamiento¹⁷. También puede aparecer disgeusia, hiperpotasemia, edema angioneurótico, insuficiencia renal, reacciones cutáneas y trombocitopenia ¹⁸

Se contraindica su uso en la estenosis de la arteria renal, edema angioneurótico por cualquier IECAs, así como en mujeres embarazadas por producir hipotensión neonatal, insuficiencia renal, complicaciones neurológicas, malformaciones craneofaciales, retardo del crecimiento fetal, oligoamnios y muerte, entre otras ¹⁹. El antecedente de tos puede limitar su uso y constituye una precaución.

Tabla 1. Esquema de tratamiento con IECAs en la ICC.

Medicamento	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima
Captopril	12,5 mg 2 – 3 /día	25 – 50 mg 3 v /día	300 mg/día
Enalapril	2,5 mg 1 – 2 v /día	10 – 20 mg 2 v /día	40 mg/día
Ramipril	1,25 – 2,5 2 v /día	5 mg/día	10 mg/día
Lisinopril	2,5 – 5 mg 1 v /día	5 – 20 mg/día	40 mg/día

Desde un punto de vista práctico las dosis se deben incrementar paulatinamente para evitar la hipotensión ortostática y el empeoramiento de la función renal (Rec. C), no obstante los mejores resultados se han logrado con la dosis máximas de estos medicamentos ²⁰ (Tabla 1).

Diuréticos

Los diuréticos tienen un importante lugar para el tratamiento sintomático de la ICC, en particular en los síntomas por retención de líquido, al reducir y mantener la volemia ²¹⁻²³.

Las tiazidas (Clortalidona, Hidroclorotiazida), los diuréticos del asa (Furosemida) y los inhibidores de la aldosterona (Espironolactona) son los más utilizados. Generalmente estos medicamentos forman parte del tratamiento estándar de la ICC (recomendación A) asociados a los IECAs y a otros medicamentos en pacientes sintomáticos.

Entre los beneficios alcanzados con este grupo de medicamentos se encuentran que mejoran la capacidad al ejercicio y alivian los síntomas de disnea y el edema^{17, 20, 21}, sin embargo se desconocen sus efectos sobre la mortalidad y la progresión de la enfermedad cuando se administran en monoterapia^{21, 24}, excepto para la Espironolactona que ha logrado disminuir la mortalidad y el número de ingresos hospitalarios en alrededor de un 30 % en pacientes con grado III - IV de ICC y que no mejoran a pesar del tratamiento con IECAs más diurético y digoxina, por ello a todo paciente con estas características se recomienda añadir Espironolactona 25-50 mg / día (recomendación A), a estas dosis se ha demostrado que la asociación con IECAs no produce hiperpotasemia. No obstante los investigadores recomiendan que se debe monitorear la concentración de potasio²⁵. Las dosis de los diuréticos más utilizados aparecen en la tabla 2.

La selección del tipo de diurético depende de la función renal , si el filtrado glomerular es ≤ 30 ml / minuto se deben utilizar los diuréticos del ASA porque aumentan el flujo sanguíneo renal, mientras que los tiazídicos lo disminuyen⁵ (Rec. C).

Otro criterio para elegir el tipo de diurético es el grado de gravedad de la ICC, como los diuréticos tiazídicos tienen menor potencia en su efecto natriurético, se utilizan para insuficiencia cardíaca de ligera a moderada. Mientras que para los casos mas severos se puede prescribir los diuréticos del ASA que tienen mayor potencia o la asociación de estos últimos con tiazídicos por tener un efecto sinérgico²⁶ (Rec. C).

Tabla 2 : Dosis orales de los diuréticos más usados en la ICC.

Diurético	Dosis (mg)	Intervalo de administración
Clortalidona	25 – 100	1 v/día
	100 - 200	1 v/día en días alternos o 3 veces/semana
Hidroclorotiazida	25 -100	1 diaria o días alternos o 3 veces/semana
Furosemida	Inicial. 20 – 80 o	1 vez/día
	20 – 40	3 o 4 veces/día
	Mantenimiento: 5- 20	1 vez/día
Espironolactona	25 – 50 mg	1 vez/día

Digoxina

Cada vez hay menos lugar para los digitálicos y otros medicamentos inotrópicos en el tratamiento de la ICC. Se deben prescribir para pacientes con ritmo sinusal y sintomáticos a pesar del tratamiento estándar, así como para los que tienen asociado una fibrilación auricular rápida, pues permiten mantener la frecuencia cardíaca dentro

de límites normales²⁴ (recomendación A). Diferentes metanálisis y ensayos clínicos con Digoxina han demostrado que es capaz de producir una mejoría de la sintomatología y una reducción del número de hospitalizaciones, sin embargo no ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con ritmo sinusal ²⁷.

La Digoxina esta contraindicada en Bloqueo Auriculo ventricular, Síndrome de Wolf Parkinson White, miocardiopatías y en el Cor pulmonar ²⁸ (recomendación C).

Los efectos indeseables de la Digoxina o intoxicación digitálica (náusea, vómitos, anorexia, diarrea o constipación, cefalea, lumbalgia, visión borrosa o coloreada, confusión mental, alucinaciones, palpitaciones, arritmias cardiacas y bloqueos A-V) ²⁸ pueden presentarse más frecuente en pacientes con factores de riesgo que precipitan la intoxicación digitálica. Entre los factores de riesgo están la edad avanzada, alteraciones electrolíticas como: hipopotasemia, hipomagnisemia, hipercalcemia y alcalosis hipoclorémica, también hipotiroidismo, anemia, EPOC, valvulopatías y daño renal.²⁹ En estos pacientes se aconseja hacer ajuste de dosis ⁵ (Rec. C).

La dosis de ataque de la digoxina es 0.75 mg cada 12, 8 o 6 horas al día. La dosis de mantenimiento es de 0.125 – 0.25 mg / día. Hay que tener en cuenta que existe gran variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica en las dosis aplicadas ⁵.

Beta-bloqueadores

Diferentes metaanálisis³⁰⁻³² y ensayos clínicos³³⁻³⁶ han demostrado que los beta bloqueadores prolongan la supervivencia, disminuyen la morbilidad y mejoran la sintomatología del paciente con ICC grado II y III, por tanto deben ser añadidos al tratamiento estándar cuando el paciente se mantiene sintomático (recomendación A) y estable por al menos un mes, producto que al inicio del tratamiento tienden a descompensar la enfermedad. Por tal motivo también se debe iniciar con las dosis mas bajas e ir incrementandolas paulatinamente (Rec. C). Los beneficios aparecen en los pacientes con o sin cardiopatía isquémica ³⁷ Como la Digoxina no disminuye la mortalidad es aconsejable añadirlos al tratamiento estándar antes que el digitálico (recomendación A). Los que han demostrado mejores resultados en los ensayos clínicos han sido el Carvedilol, Metoprolol y Bucindolol, por eso son los que mas se utilizan. Las dosis se deben incrementar semanalmente excepto para el Carvedilol que debe ser cada 2 semanas (tabla 3).

Tabla 3. Dosis de Beta Bloqueadores más utilizados en la ICC^{5, 38}

Beta Bloqueador	Dosis inicial (mg)	Dosis de mantenimiento	Intervalo de administración
Carvedilol	3,125	25	2 veces/día
Bisoprolol	1,25	5 o 10*	1 vez/día
Metroprolol	6,25	50 o 75*	2 veces/día

* Dosis recomendada cuando el peso corporal del paciente sea mayor de 75 Kg.

Los efectos indeseables más frecuentes son la bradicardia, el empeoramiento de la ICC, la disnea y la hipotensión arterial. Todas estas reacciones pueden manejarse con

ajuste de dosis, excepto la disnea que requiere suspender el tratamiento (Rec. C). Raramente la supresión brusca ha provocado muerte súbita ²⁴

Terapia vasodilatadora alternativa

La asociación de Hidralacina y Dinitrato de Isosorbide, se utiliza como alternativa en los pacientes que no toleran o presentan contraindicación a IECAs (recomendación A). La asociación demostró mejorar los síntomas y aumentar la supervivencia, aunque la magnitud del efecto es menor que el encontrado para los IECAs y solo en pacientes grado II y III de ICC ³⁹ .

La dosis utilizada en el ensayo clínico V-HeFT-I ³⁹ fue 75 mg cuatro veces al día de Hidralacina y de 40 mg cada 6 horas de Dinitrato de Isosorbide (recomendación A). Se recomienda iniciar con 25 mg cada 8 horas y de 20 mg cada 6 horas respectivamente e incrementarlas hasta alcanzar las dosis plena. La hidralacina no debe sobrepasar los 300 mg / día (Rec. C).

Los antagonistas del receptor para la angiotensina (ARAS) han surgido como otra alternativa potencial a los IECAs al tener similar perfil farmacológico. Sin embargo sus efectos sobre la mortalidad han tenido resultados contradictorios en los ensayos clínicos ^{40,41}. Cuando los pacientes no toleren la asociación Hidralacina y Dinitrato de Isosorbide una alternativa serían los ARAS como el Lozartán a dosis de 50 mg / día. (Rec. C).

Tratamiento anticoagulante

Los pacientes con ICC tienen un incremento del riesgo de tromboembolismo arteriales y accidentes cerebrovasculares, ya que se ha asociado la baja fracción de eyección ventricular con complicaciones embólicas ^{43, 44}. Los datos disponibles no permiten aconsejar el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios de forma rutinaria (Rec. C) porque los mismos son contradictorios y no existen ensayos clínicos diseñados que valoren la eficacia de estos medicamentos. Un enfoque práctico sería la administración de los mismos si coexisten enfermedades asociadas como la fibrilación auricular, la acinesia marcada de la pared anterior o un trombo ventricular detectado por ecocardiografía, en donde está demostrada su eficacia (Rec. C) ²⁰.

Antiarrítmicos

Un metaanálisis ha encontrado que los pacientes con ICC y arritmias ventriculares tienen riesgo elevado de sufrir muerte súbita, siendo la ICC sintomática el mayor predictor individual ⁴⁴. La Amiodarona es el antiarrítmico más estudiado y ha demostrado ser muy efectivo en suprimir las arritmias ventriculares sin deprimir la contractilidad miocárdica, además ha reducido la mortalidad general en un 19 %, siendo mayor la reducción por causa cardiovascular, ICC y arritmias ventriculares ⁵. No obstante solo debe prescribirse en pacientes que tienen asociada a la ICC una taquiarritmia ventricular evidente (recomendación A). Sin embargo como no existe consenso sobre el papel de los antiarrítmicos convencionales en el tratamiento de la ICC severa ²⁰, su uso no debe ser rutinario.

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC).

No se recomienda el uso de los BCC en el tratamiento de la ICC (recomendación A), debido a que los datos disponibles actualmente procedentes de recientes estudios indican que no son mejor que un placebo ⁴⁵ o que existe un mayor riesgo de esta

enfermedad entre los pacientes que toman estos medicamentos con respecto a los Diuréticos Tiazídicos, Beta bloqueadores e IECAs en pacientes hipertensos^{46, 47}. Por lo tanto hasta que no se disponga de resultados que cambien las actuales recomendaciones los BCC no deben ser usados para el tratamiento de la ICC.

Orientaciones generales para aumentar la calidad del tratamiento en pacientes con ICC⁵:

- Iniciar con dosis bajas el tratamiento con IECAs y permanecer sentado o evitar los cambios bruscos de posición durante las primeras dosis de tratamiento para evitar la hipotensión postural u ortostática.
- La suspensión temporal de la administración de diuréticos permite hacer más tolerable el inicio del tratamiento con IECAs evitando la hipotensión ortostática.
- Se deberá alertar y vigilar más la hipotensión arterial causada por los IECAs en aquellos pacientes con factores de riesgos asociado a este efecto indeseable como son los ancianos, infarto agudo del miocardio, estenosis de la arteria renal, daño renal (filtrado glomerular < 30 ml / minuto), antecedentes de hipotensión, hiponatremia e hipovolemia y obstrucciones de la aorta y del ventrículo izquierdo.
- Monitorear frecuentemente el potasio en sangre cuando se usen concomitantemente los IECAs con diuréticos ahorradores de potasio como la Espironolactona.
- La Digoxina no se debe usar en pacientes con ICC grado I (asintomático) y no suspender su uso cuando el paciente ha evolucionado a formas menos graves de la ICC, porque puede empeorar .
- Los Beta bloqueadores no se deben prescribir a pacientes con insuficiencia cardiaca grado I y IV, así como a mayores de 75 años porque faltan datos de eficacia y seguridad.
- Los beta bloqueadores solo se deben administrar a pacientes con ICC sintomática o no pero clínicamente estable. Se considera estable cuando el paciente tiene una frecuencia cardiaca no menor de 70 latidos por minuto y en el último mes no ha necesitado ajuste de dosis o del tratamiento.

Bibliografía.

- Sharpe N, Doughty R. Lancet 1999, 352 (suppl I): 3 – 7.
- Anónimo. Heart Failure . USP DI Update 1998: I – II : 2118- 2140.
- Eccles m, Clapp Z, Grimshaw J, Adams PC, Higgins B, Purves I, Russell I. Methods of guideline development. Br Med J 1996, 312: 760- 762.
- Dracup K, Baker DW, Dumber SB et al. JAMA 1994, 272: 1442 – 6.
- Cohn JN: The management of chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 490- 498.
- McAlister FA, Teo KK,. Postgrad Med J 1997; 73: 194 – 200.
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1376-98
- Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, et al. Ann Intern Med 1996, 124 : 1051 – 7.
- Insel P. Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9na edición. Mexico DF. McGRAW-HILL Interamericana Editores SA; 1996 661 – 708.

- Captopril Multicenter Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1983, 2 : 755 – 63.
- The CONSENSUS trial study group. *N Engl J Med* 1987, 316: 1929 – 35.
- The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293 – 302.
- The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685 – 91.
- Pfeffer MA, Braunwald E Moyé LA, et al. *N Engl J Med* 1992; 327 : 669 – 77.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE). *Lancet* 1993; 342: 821 – 28.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. *N Engl J Med* 1991; 325 : 303 – 310.
- Bagger JP. *Am J Cardiol* 1997; 79: 794 – 8.
- Jackson EK, Garrison JC. Goodman and Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9na edición. Mexico DF. McGRAW-HILL Interamericana Editores SA; 1996: 785 - 812.
- O'Brien AAJ and Bulpitt CJ. Hypertensive. En: Speight TM and Holford NHG. *Avery's Drug Treatment*. 4th edition. Barcelona. Adis International; 1997:897 – 932.
- Krum H. Dilemmas in the drug treatment of heart failure. *Aust Prescr* 2000; 23:118- 20.
- Cleland JG, Swedberg K, Poole-Wilson PA. *Lancet* 1998; 352 (suppl): 19 – 28.
- Cleland JGF, Cowburn PJ, McMurray JJV. London; Science Press, 1997.
- Andrews R, Charlesworth A Evans A Cowley AJ. *Eur Heart J* 1997; 18: 852 – 57.
- The independent review for doctors and pharmacists from coumers' association. *Heart failure drugs: What's new ? DTB* 2000; 38: 25 – 27.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. *N Engl J Med* 1999; 341: 709 – 17.
- Task Force on the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *The treatment of heart failure. Eur Heart* 1997; 18: 735 – 53.
- Digitalis Intervention Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525 – 33.
- Parfitt K. *Martindale The Complete Drug Reference*. 3^{ra} edition. USA. Pharmaceutical Press; 1999: 850.
- Semsarian C. Digoxin in the 21st century. *Aust Presc* 1999; 22: 136 – 7.
- Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S, *Eur Heart J* 1997; 18: 560 – 65.
- Heidenrich PA; Lee TT, Massie BM. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30: 27 –34.
- Lechat P, Packer M, Chalon s, Cucherat M, Arab T, Boissel Jp. *Circulation* 1998; 98: 1184 – 91.
- Packer M, Bristow MR, Chon JN, et al, for the US carvedilol study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349 – 55.
- The CIBIS II Scientific Committee. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11: 138 – 42.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. *Lancet* 1993; 342: 1441 –46.
- Effect of metoprol CR/XL in chronic heart failure: Metoprol CR/XL Randomised Intervention Trial Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001 – 7.
- Bonet S, Agusti A, Arnaud JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Lapote JR. *Arch Intern Med* 2000; 621 –626.
- Anónimo. Beta- Blockers for Heart Failure. *The Medical Letter* 2000; 42: 54 – 5.
- Cohn JN, Johnson G g, Ziesche S, et al. *N Engl J Med* 1986; 314. 1547 – 52.
- Pitt B, segal R, Martinez FA, et al. *Lancet* 1997; 349: 747 – 52.
- Pitt B, poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Probstfield J, et al. *Lancet* 2000; 355: 1582 – 7.
- Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, et al. *Circulation* 1993; 87 suppl IV: IV-94–101.
- Meltzer RS, Visser CA, Fuster V. *Ann Intern Med* 1986; 104: 689 – 98.
- Amiodarone trials meta-analysis investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417 – 24.
- Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107 – 14.
- Blood Pressure Lowering Treatment (BPLT) Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000, 355: 1955 –64.

- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson, Cavassini C, Furberg CD. Lancet 2000, 356: 1949- 54.

Autores de la guía: Dr. Céspedes, Luis F Especialista en M.G.I. .–Dra. Cruz Barrios, María Aida Especialista en Farmacología Dra. Delgado Martínez, Ibis Especialista en Medicina Interna.- Dr. Furones Mourelles, Juan Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. García Barreto, David Especialista en Farmacología.

Coordinador del boletín: Dr. Eduardo Vergara Fabián.

Comité de redacción: Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Furones Mourelles, 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.- Dr. Sansó Soberats, Félix Especialista en MGI.

Auspicia : Fundación Instituto Catalán de Farmacología (FICF)
Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)
Programa de naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD)

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

Correspondencia a:

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología Calle 44 No. 502 esquina. 5ta.
Ave. Playa. CP 11300
Ciudad de la Habana. Cuba.

Correo electrónico a: cenafa@infomed.sld.cu

.