

República de Cuba



EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LA MICRODOSIS DE CAPTOPRIL EN LA HIPERTENSIÓN ...

Tomás Noel Santana Téllez

La Habana, 2012

**Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J.
Finlay"**



Efectos terapéuticos de la microdosis de captopril en la hipertensión ...

Tomás Noel Santana Téllez

Efectos terapéuticos de la microdosis de captopril en la hipertensión arterial esencial. – La Habana : Editorial Universitaria, 2012. – Tesis (Doctorado). – Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay". – ISBN 978-959-16-1969-3.

Dewey: 610 - Ciencias Médicas.

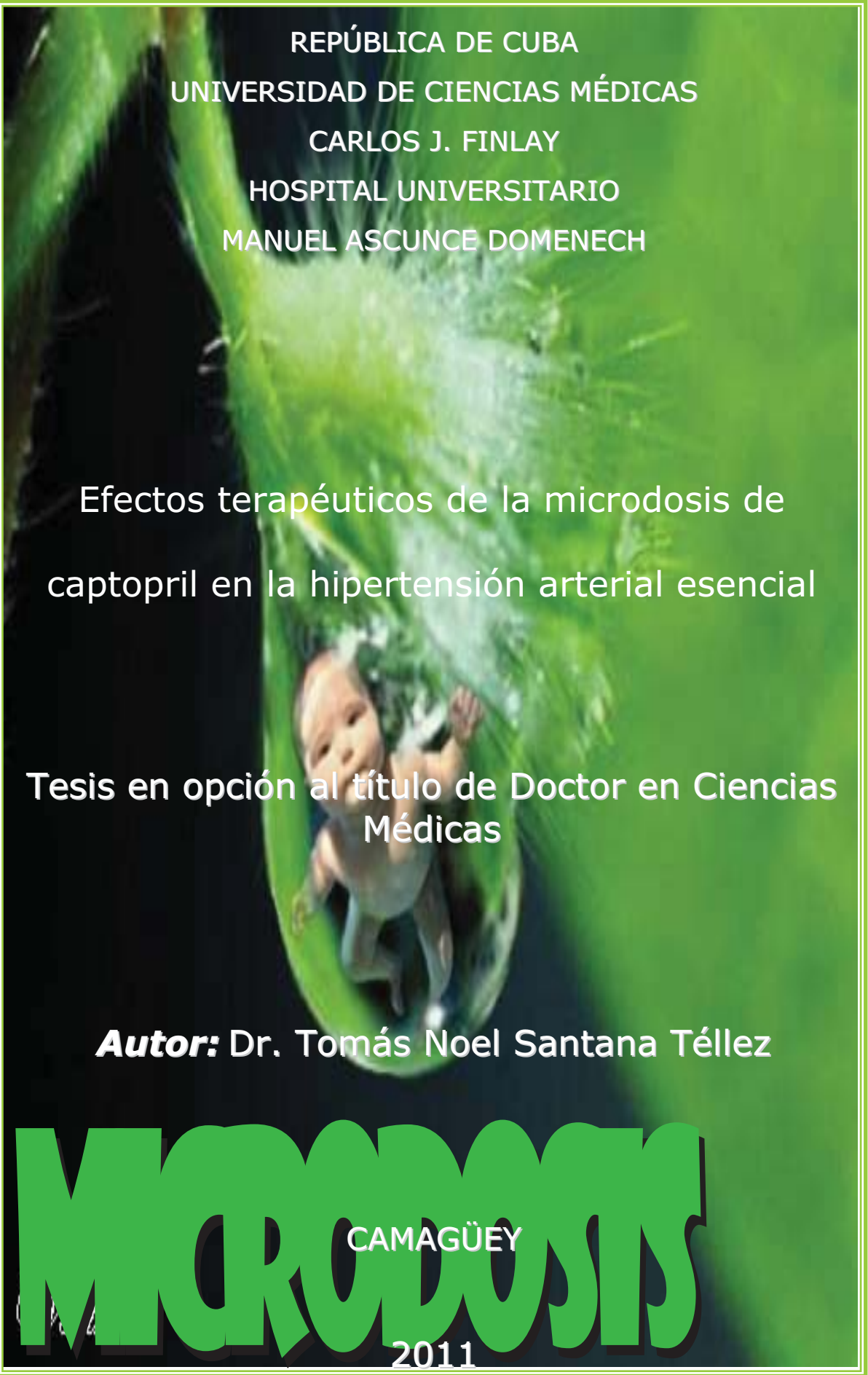
Registro No.: 2012298 (Comisión Nacional de Grado Científico de la República de Cuba).



(cc) Tomás Noel Santana Téllez, 2012.

Licencia: *Creative Commons de tipo Reconocimiento, Sin Obra Derivada.*

En acceso perpetuo: <http://www.e-libro.com/titulos>



REPÚBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARLOS J. FINLAY
HOSPITAL UNIVERSITARIO
MANUEL ASCUNCE DOMENECH

Efectos terapéuticos de la microdosis de
captopril en la hipertensión arterial esencial

Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias
Médicas

Autor: Dr. Tomás Noel Santana Téllez

MICRODOSIS
CAMAGÜEY
2011

“Todos los investigadores honestos que conozco admiten que son solo aficionados profesionales. Están haciendo algo por primera vez. Eso hace de ellos aficionados. Pero cuentan con la sensatez necesaria para saber que van a encontrar muchos obstáculos. Esto hace de ellos profesionales”

Charles Franklin Kettering

A mis hijos, Melissa y Alejandro, centros de mi universo.

A mi madre, quien en realidad ha sido la autora y guía de cada uno de los
pasos que he dado en mi vida.

A mamá Cuca quien a pesar de ya no estar, sigue en el mismo lugar de mi
corazón.

A todos, quienes con su amor y paciencia me han hecho crecer y me han ayudado a llegar a ser quien soy. A ellos, que de cierta forma son también autores de esta tesis, mi más profundo agradecimiento.

- ◆ A Eslís Primelles y a Albita mis primeros maestros.
- ◆ A mis amigos durante este largo camino: Orly, Sadiel, Gorkis, Bonachea, Lázaro Agüero, Osmany y Tony, entre otros.
- ◆ A los miembros del equipo de investigación, en especial el licenciado Antonio Vázquez Gamboa, por su ayuda.
- ◆ Al Dr. C. Ramón Ezequiel Romero Sánchez, al doctor Alejandro Capote Fradera, a la doctora Judith Quiñones y al profesor Dr C. Ramón Diego Afonso Fernández, por sus consejos y por su asesoría.
- ◆ Entre signos de exclamación y de una manera muy especial a la Dra C. Alina Monteagudo Canto, por haberme soportado con paciencia y amistad durante todo este tiempo, así como por haberme insertado en este mundo de la investigación, a ella mil gracias e infinito agradecimiento.
- ◆ Al Dr. Regino Rodríguez Acosta, mi maestro en la clínica, con quien di mis primeros pasos en ella y quien es para mi paradigma como médico.
- ◆ Al profesor Ismael Ferrer Herrera por ser un padre en la ciencia y en el arte de la medicina.
- ◆ A mi familia, en especial a Luis Estévez y Edesic Téllez, mis padres en esta vida y los formadores de mi carácter. A Angie Del Aguila, por sufrir todo este tiempo mi dedicación a esta investigación.

SÍNTESIS

Fundamento: Prescribir una terapéutica adecuada para un diagnóstico específico siempre es complejo, más cuando los índices de control clínico y la seguridad de los medicamentos que se utilizan en la actualidad no satisfacen tales objetivos. **Objetivo:** Demostrar los efectos de la microdosis de captopril administrada por vía bucal en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Método: Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados, unicéntricos, de grupos paralelos y controlados de eficacia y seguridad de la microdosis de captopril administrada por vía bucal en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. La investigación fue llevada a cabo en tres etapas, precedidas por una caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de los pacientes atendidos en una consulta especializada, creada al efecto en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey; entre 2004 y 2009.

Resultados: La microdosis de captopril es eficaz para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, tanto de la urgencia hipertensiva como a largo plazo, en particular en aquellos pacientes con más de 60 años, con hipertensión arterial grado II-III y con mayor riesgo cardiovascular asociado. Mejora el patrón geométrico ventricular izquierdo. Produce menos reacciones adversas que las tabletas y lo hace por los mismos mecanismos que ellas, reafirmando así su acción farmacológica. Es poco costosa por lo que ahorra recursos al paciente y al Estado. **Conclusiones:** La microdosis de captopril administrada por vía bucal es eficaz, segura y poco costosa para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

TABLA DE CONTENIDOS

Contenidos	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes y estado actual del tema	1
1.2. Justificación	3
1.3. Problema de investigación	4
1.4. Objetivos	4
1.5. Hipótesis de trabajo	5
1.6. Diseño Metodológico de la Investigación	5
1.7. Límites del alcance de la investigación	6
1.8. Novedad científica	6
1.9. Aportes prácticos	6
1.10. Estructura de la tesis	6
2. DESARROLLO	8
2.1. Microdosis. Bases farmacológicas	8
2.1.1. Farmacotecnia	8
2.1.2. Farmacodinamia. Mecanismo de acción	9
2.1.3. Farmacoterapia o Farmacología aplicada	12
2.1.4. Consideraciones éticas sobre el uso de microdosis	14
2.1.5. Comparación con la homeopatía	14
2.1.6. Evidencias clínicas del uso de microdosis	15
2.1.7. Hipertensión arterial. Necesidad de su control clínico	16
2.1.7.1. Bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona. Evolución de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II	18
2.1.7.2. Captopril	19
2.1.7.3. Preparados de captopril	20
2.1.8. Carencia que se quiere llenar con la investigación	20
2.2. Capítulo I. Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes estudiados	22
2.2.1. Síntesis del capítulo I.	22
2.2.2. Objetivos del capítulo I	22
2.2.3. Diseño metodológico del capítulo I	23

2.2.4. Análisis y discusión de los resultados.	29
2.2.5. Conclusiones del Capítulo II	41
Capítulo II. La microdosis de captopril como tratamiento de la hipertensión arterial esencial	42
2.3.1. Síntesis del capítulo II.	42
2.3.2. Objetivos del capítulo II	42
2.3.3. Diseño metodológico del capítulo II	42
2.3.4. Análisis y discusión de los resultados.	60
2.3.4.1 La microdosis. Sus efectos en la urgencia hipertensiva	60
2.3.4.2 Tratamiento con dos preparados de captopril	63
2.3.4.2.1 Eficacia	63
2.3.4.2.2 Seguridad medicamentosa	76
2.3.4.2.3 Adherencia al tratamiento farmacológico	80
2.3.4.2.4 Costo del tratamiento con microdosis	84
2.3.4.3 Tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial esencial con microdosis de captopril. Estudio de tres años	85
2.3.4.3.1 Eficacia	85
2.3.4.3.2 Seguridad medicamentosa	89
2.3.4.3.3 Adherencia terapéutica	89
2.3.5 Validez del estudio	92
2.3.6 Conclusiones del capítulo II	93
3. CONCLUSIONES	94
4. RECOMENDACIONES	95
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
6. ANEXOS	114

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes y estado actual del tema

El buen arte de ajustar un tratamiento (medicamentoso o no) se conoce como prescripción terapéutica razonada, que como toda arista del conocimiento científico consta de principios básicos y no está exenta de errores en ninguna de sus fases, desde la realización de un diagnóstico correcto hasta el mismo momento de escoger el medicamento adecuado. Meta siempre difícil de lograr, pues a pesar del desarrollo de la Farmacología, aún se reportan índices de control por debajo de lo aceptado para evitar complicaciones, a corto o a largo plazo.¹

Se reporta, además, que el 37,4 % de los pacientes hospitalizados sufre algún evento adverso relacionado con la terapéutica, lo que unido a que entre el 0,2 % y el 21,7 % de los ingresos hospitalarios son producidos por el consumo de medicamentos, hace necesario perfilar estrategias con el objetivo de variar estas estadísticas.^{2,3} Una posibilidad sería administrar los medicamentos en cantidades más pequeñas, con el fin de evitar la aparición de reacciones adversas, y si con ello se mantiene o se mejora su eficacia, entonces se convertirían en importantes variantes para la terapéutica. Una de estas modalidades se ha denominado microdosis.

La microdosis es una forma de tratamiento con medicamentos administrados en cantidades muy pequeñas (1000 a 15 000 veces menores que las habituales), disueltos en un vehículo hidroalcohólico y aplicados en las terminaciones sensoriales, principalmente de la lengua. Como método terapéutico se recomienda preparar con la dosis habitual del medicamento para el paciente en 24 horas en su uso convencional, disueltas en 20 ml de vehículo e indicados con una frecuencia de dos gotas tres o cuatro veces al día.⁴

El origen de las microdosis radica en Europa (siglo XIX), cuando en 1872 el médico y biólogo belga Adolph Burggraeve, al determinar el alto grado de mortalidad existente en los hospitales de la época a causa de las reacciones adversas de los medicamentos, propuso emplear dosis más pequeñas que las habituales, lo que se conoció como dosimetría.⁵

En América, el impulsor de los tratamientos con microdosis fue el doctor mexicano Eugenio Martínez Bravo, quien desarrolló en los años setenta del siglo XX una técnica terapéutica que consideró intermedia entre la medicina convencional y la homeopatía; desde entonces, dedicó todos sus esfuerzos a buscar alguna fórmula que permitiera aprovechar lo mejor de ellas, por lo que es reconocido como el iniciador o fundador de la microdosis.⁵

El doctor Martínez Bravo, encargado de consultar reclusos en su práctica como médico en Chilpancingo, fue llamado a atender tres de ellos que llevaban varias noches sin dormir. Resultó que en ese momento solo halló en su maletín un suave sedante infantil que no era suficiente ni para tratar a uno de ellos, recordó entonces a su abuelo -médico y homeópata- y vertió el sedante en un recipiente con agua, agitó la mezcla con fuerza y puso a cada uno de ellos dos gotas en el dorso de la lengua; así logró que los pacientes tuvieran un sueño tranquilo hasta el día siguiente.⁶

Nació así la actual terapia con microdosis, un método sencillo, económico e inocuo. Los resultados de los primeros estudios se presentaron en el año 1982 durante el Congreso Internacional de Medicina Tradicional que tuvo lugar en Cuernavaca, México; desde donde se diseminó a otros países, en particular a Italia, España y Cuba; en este último, se empezó a utilizar a mediados de 1995 en el Hospital Comandante Pinares, de San Cristóbal, Pinar del Río.⁶

Los tratamientos con microdosis han sido utilizados en varias regiones del mundo por su alta efectividad en el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas, por su seguridad y por la cualidad de reducir de manera considerable los costos de la salud pública.⁷ En Cuba, aunque la microdosis no se ha generalizado, el Ministerio de Salud Pública ha dispuesto su inclusión entre los temas priorizados para la investigación.⁸

Sin embargo, cada tipo de microdosis debe ser investigada, pues no basta con que los productos utilizados sean conocidos, ni tampoco se puede suponer *a priori* que al administrar una dosis tan pequeña no puedan aparecer reacciones adversas; por lo tanto, para investigar las microdosis se necesitan instituciones sin prejuicios y con voluntad para hacerlo.

La presente investigación está dirigida a demostrar los efectos de la microdosis de captopril en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, considerada la más común de las enfermedades que afectan la salud de los individuos en las poblaciones en todo el mundo, tanto por su elevada prevalencia como por la magnitud de su repercusión y en la cual hasta el momento no se ha logrado un adecuado control clínico para reducir la mortalidad cardiovascular asociada.⁹

1.2. Justificación

La inocuidad, el bajo costo, la facilidad de preparación y la rapidez de la acción de la microdosis abren nuevas puertas a la investigación con el propósito de comprobar tales efectos en el tratamiento de enfermedades con gran relevancia clínica y social. No hay dudas que los esfuerzos tienen que ir encaminados a la realización de este tipo de investigaciones, en particular en la hipertensión arterial, considerada una “enfermedad trazadora” y en la que a pesar de la renovación continua de las guías de actuación, en la mayor parte

de los pacientes hipertensos tratados aún no se logra un adecuado control clínico,¹⁰ lo cual es lamentable pues, para lograr disminuciones importantes de la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular por hipertensión arterial, se deben controlar más del 85 % de ellos.¹¹

Teniendo en cuenta que no se han encontrado suficientes evidencias del uso de la microdosis de captopril en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, se consideró necesario realizar una investigación encaminada a buscar las pautas para el control de esta enfermedad, desde su diagnóstico hasta la decisión y ejecución de su conducta terapéutica, con el objetivo de utilizar mejor los recursos con los que se cuenta, demostrando que con ellos se puede hacer ciencia, beneficiando a toda la población y al Estado.

1.3. Problema de investigación

La búsqueda de estrategias destinadas a mejorar el control clínico de las cifras tensionales y con ello reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular asociada a la hipertensión arterial, continúa siendo una prioridad para la comunidad médica. Tales motivos determinaron el siguiente problema de investigación:

¿Cuál es la eficacia, la seguridad y el costo de la microdosis de captopril administrada por vía bucal en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial?

1.4. Objetivo general

Demostrar los efectos de la microdosis de captopril administrada por vía bucal en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

1.4.1. Objetivos específicos

- ◆ Caracterizar el comportamiento clínico, epidemiológico y terapéutico de los pacientes con hipertensión arterial esencial atendidos en el Hospital

Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey, en el trienio 2004-2006.

- ◆ Determinar la eficacia, la seguridad y el costo de la microdosis de captopril por vía bucal en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial.

1.5. Hipótesis de trabajo

La microdosis de captopril administrada por la vía bucal es eficaz, segura y poco costosa para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

1.6. Diseño Metodológico de la investigación

Los métodos de investigación utilizados fueron:

Métodos generales del nivel teórico

- ◆ Histórico-lógico para estudiar el problema de investigación durante años, en el contexto local, nacional e internacional.
- ◆ Análisis-síntesis para la interpretación de las fuentes bibliográficas y precisar las posiciones teóricas que guían a la solución del problema científico planteado.
- ◆ Hipotético-deductivo para posibilitar el surgimiento de conocimientos desde bases teóricas.

Métodos del nivel empírico

- ◆ La observación y el método clínico, para la obtención de datos de los pacientes.
- ◆ La experimentación (ensayo clínico), para determinar la eficacia de la modalidad terapéutica utilizada para la hipertensión arterial esencial.
- ◆ La medición, como elemento decisivo en los resultados de las variables cuantitativas.

1.7. Límites del alcance de la investigación

La escasez de material bibliográfico sobre la microdosis y la ausencia de pautas previas para su uso en la hipertensión arterial esencial son inconvenientes ante patrones de referencia.

1.8. Novedad científica

- ◆ Se demuestra la eficacia, la seguridad y el costo de la microdosis de captopril en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial.
- ◆ Es el resultado del primer ensayo clínico con microdosis inscripto en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos.
- ◆ Se muestran algunas características farmacéuticas del preparado de microdosis de captopril.

1.9. Aportes prácticos

Científicos

- ◆ El estudio contribuye a divulgar las ventajas de la microdosis como modalidad terapéutica.
- ◆ Aporta evidencias de la eficacia, la seguridad y el costo de la microdosis de captopril en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial.

Económicos

- ◆ Demuestra que la microdosis disminuye los costos del tratamiento hipotensor y con ella se ahorran recursos al paciente y al Estado.

1.10. Estructura de la tesis

La tesis está estructurada en dos capítulos:

- ◆ El capítulo I, con el objetivo de caracterizar el comportamiento clínico, epidemiológico y terapéutico de los pacientes adultos con hipertensión

arterial, atendidos en la consulta especializada de hipertensión arterial, creada al efecto, en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey, durante el trienio 2004-2006.

- ◆ El capítulo II, con el objetivo de demostrar la eficacia, la seguridad y el costo de la microdosis de captopril en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial esencial, atendidos en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey, en el cuatrienio 2006-2009.

2. DESARROLLO

2.1. Microdosis. Bases farmacológicas

2.1.1. Farmacotecnia

A pesar de que la preparación de la microdosis puede ser fácil, es necesario el conocimiento de los elementos básicos para ello, por lo que a continuación se muestran las características y los componentes de un preparado de microdosis; los cuales son: un vehículo hidroalcohólico y el ingrediente farmacéutico activo.

A. Ingrediente farmacéutico activo ⁴

Plantas medicinales: Han sido utilizados dos tipos de preparados:

- Tinturas: A partir de plantas frescas recién recolectadas o de plantas secas identificadas por sus propiedades terapéuticas.
- Esencias: Contienen en forma concentrada los principales componentes de la planta.

No se recomienda su uso sin la asesoría de algún experto en el tema.

Bases de medicinas de "patente": Aquellos medicamentos autorizados por las agencias reguladoras para su uso en humanos. Se seleccionan presentaciones que no contengan diferentes principios activos mezclados, sino solo uno; de preferencia sin aditivos que dificulten la disolución. Se prepara una base con la dosis recomendada para un adulto en 24 horas (tabletas, jarabe o ampulas).

Extractos de glándulas y tejidos: Se ha utilizado la placenta humana obtenida de una mujer joven, sana y que no haya usado anticonceptivos orales. Otras glándulas y tejidos provienen de cerdos (cerebro), de toro (testículos, tiroides, etc.), siempre de un animal joven y sano, autorizado por un veterinario.

Microdosis de productos químicos: Se han empleado sustancias puras, tales como el sulfato de quinina y el carbonato de litio, en la dosis recomendada para un adulto en 24 horas.

B. Pasos para elaborar la microdosis. La forma clásica de proceder a la elaboración de la microdosis es la siguiente:

Elaboración del vehículo hidroalcohólico: Se llena un recipiente de cristal de color ámbar de 20 ml con dos tercios de alcohol 90° mezclado con un tercio de agua potable sin cloro.

Elaboración de la solución base: Se mezcla el ingrediente farmacéutico activo con el vehículo hidroalcohólico. Se rotula el frasco, se coloca la fecha de elaboración y se conserva en un lugar fresco. Se ha comprobado mediante estudios de estabilidad que tiene una duración de seis meses.

Elaboración de la solución de microdosis (terapéutica): Se mezclan seis gotas de la solución base con 20 ml de vehículo hidroalcohólico (con características similares al anterior) y se conserva en un lugar fresco. Se ha comprobado mediante estudios de estabilidad que tiene una duración de un mes.

La utilización del alcohol, tanto en la solución base como en el preparado terapéutico, tiene como función básica preservar el producto, lo que quiere decir que pueden prepararse soluciones sin alcohol cuando se emplean a corto plazo o en el caso de niños, ancianos o alcohólicos. No se debe utilizar tampoco alcohol con aquellos medicamentos que interactúan negativamente con él (lo que suele indicarse en los prospectos).

2.1.2. Farmacodinamia. Mecanismo de acción

A pesar de que el doctor Martínez Bravo postuló la hipótesis de un mecanismo de acción nunca antes considerado en la terapéutica; ni él ni otros investigadores, en estudios posteriores realizados con microdosis, han podido aclarar las bases científicas de tales planteamientos. Según este científico, al administrarse las gotas, el medicamento contenido en ellas, estimula las

terminaciones sensoriales locales, desde donde son enviadas señales hasta el hipotálamo y de allí hasta la corteza cerebral, llegando luego al sitio de acción del medicamento administrado.¹²

Sin embargo, muchos de los aspectos que hicieron postular esta hipótesis constituyen una incertidumbre científica; es decir la base de un mecanismo nunca antes descrito para la terapéutica con la participación neuroendocrina. Este aspecto parece estar sustentado en la interrelación existente entre los sistemas neurológico, endocrino e inmune, los que comparten varias características. La psiconeuroendocrinoinmunología, una nueva especialidad o disciplina en el campo de las ciencias médicas, aporta elementos que pudieran explicar por qué un estímulo al ponerse en contacto con las terminaciones neurosensoriales producen una mayor respuesta del organismo, lo cual se basa en el descubrimiento del sistema de neuropéptidos, que interrelacionan los tres sistemas antes mencionados.¹³

No se trata de respuestas diferentes a las descritas para el medicamento administrado o estímulo específico, pues estos no producen nuevas funciones en el organismo sino que modifican las existentes; es decir, en el caso de los medicamentos, se mantiene la acción farmacológica (tanto el modo como el mecanismo de acción), aunque pudiera potenciarse por este mecanismo.¹⁴

En el caso particular de los tratamientos con microdosis quizás lo que más controversia ha desatado es haber señalado el descubrimiento de una nueva vía de administración de los medicamentos, cuando lo que realmente ocurre es la utilización de las vías descritas en la Farmacología convencional, pero no utilizadas de manera habitual para el medicamento en cuestión. Es decir, no aparecen nuevas vías de administración de los medicamentos, sino que se

utilizan las conocidas, con sus ventajas y desventajas, respetándose el modo y la acción farmacológica.

La explicación de lo postulado por el doctor Martínez Bravo y colaboradores pudiera basarse en la amplificación de la acción farmacológica de la sustancia administrada; por lo que es importante tener presente que este mecanismo neuroendocrino por si solo no tiene basamento científico, pues entonces todos los medicamentos se administrarían por cualquier vía con independencia de sus componentes y tendrían todos las mismas acciones farmacológicas.

En este sentido quizás el sensacionalismo colmó las bases propuestas por el doctor Martínez Bravo, pues aunque solo trató de transmitir la consecución de un efecto mayor, no supo explicar su teoría y trató de basarse en conceptos de la homeopatía aplicados a la medicina convencional, lo cual no es posible pues ambas son diferentes.

Un ejemplo de los efectos que pueden obtenerse con la administración de los medicamentos en microdosis se muestra en un ensayo clínico clasificado por sus autores como fase III, a doble ciego, en 40 personas sanas divididas en cuatro grupos de diez (tratados con agua, vehículo hidroalcohólico, fenobarbital en ampula o con fenobarbital en microdosis) y de manera simultánea se les realizó electroencefalograma (EEG).¹⁵

Las conclusiones de ese estudio fueron: En los que recibieron el fenobarbital en microdosis apareció somnolencia a los cinco minutos y se produjeron variaciones más notorias en el electroencefalograma que en cualquier otro grupo. En esa investigación no se encontraron nuevos efectos del fenobarbital, sino un efecto superior y más rápido de este medicamento en microdosis, lo cual reafirma lo expuesto con anterioridad.

2.1.3. Farmacoterapia o Farmacología aplicada

2.1.3.1. Frecuencia de la dosis, número de medicamentos, duración

Teniendo en cuenta lo referido en la farmacodinamia, las dosis deben ser ajustadas al tipo de preparado, a la vía de administración y a las características individuales del paciente; por lo que se recomienda comenzar con una dosis de dos gotas tres o cuatro veces al día y adecuarla para el mantenimiento según la respuesta clínica. Tales postulados han guiado la evolución del uso de la microdosis desde la primera descripción y han originado polémica, pues los cálculos reflejan dosis que causan cierto escepticismo; por lo que cada medicamento debe ser investigado.

Cuando se desea efectos locales, se ha recomendado la utilización de cinco gotas o la fricción cuatro veces al día. En el caso de enfermedades graves o cuadros agudos, dos gotas del medicamento cada cinco o diez minutos. Para evitar recaídas, el tratamiento se sostiene mientras existan los síntomas o signos de la enfermedad más un tiempo igual al que tardó en aliviarse y para las enfermedades crónicas se mantiene permanente el tratamiento. Debe suspenderse el medicamento si el paciente muestra desagrado; para ello es que se deben separar las microdosis por un intervalo de al menos un minuto.¹⁶

2.1.3.2. Vías de administración

Se han utilizado la vía bucal, rectal, cutánea, parenteral, tópica y ótica;¹⁶ sin embargo, las microdosis específicas no deben ser administradas sin el conocimiento previo de los constituyentes del medicamento ni de las características de cada una de las vías, pues pudieran producirse efectos indeseables. No debe pensarse que se ha descubierto una nueva vía, pues solo se han utilizado otras vías para la administración de los medicamentos ya existentes.¹⁷

2.1.3.3. Ventajas reportadas del uso de microdosis

Amplio perfil ¹⁶

- ◆ Pueden administrarse hasta 10 a 12 microdosis diferentes, además de combinarse con éxito con otras modalidades terapéuticas como la acupuntura, la homeopatía u otras.
- ◆ Efecto rápido, aparece desde segundos hasta dos o cinco minutos de la administración, por lo que son útiles para las urgencias médicas.
- ◆ Se ha reportado una duración de sus efectos de seis a ocho horas; no obstante, esto depende de la vida media del medicamento.
- ◆ Se describen sus beneficios en el tratamiento de enfermedades infecciosas y en enfermos terminales; áreas donde los costos de los tratamientos son altos.

Alta seguridad ¹⁶

- ◆ Al disminuirse las dosis deben disminuir las reacciones adversas medicamentosas por lo que se convierte en un tratamiento inocuo.
- ◆ No se ha reportado interacción con otros medicamentos.

Impacto económico ¹⁶

- ◆ Los costos se reducen casi en la misma proporción en que disminuyen las dosis terapéuticas.

2.1.3.4. Contraindicaciones: Las mismas de los medicamentos utilizados.

2.1.3.5. Advertencias para el uso de microdosis

- ◆ No se deben utilizar medicamentos con dos o más ingredientes activos, ni mezclar sustancias en el mismo gotero.
- ◆ No se cuenta con evidencias de su uso en menores de seis meses ni en embarazadas.

- ◆ La primera vez que se administre, o al usar más de un medicamento en microdosis, se debe separar su administración por un minuto.

2.1.4. Consideraciones éticas sobre el uso de microdosis

Según las bases postuladas para el tratamiento, con la microdosis no se cometen violaciones éticas por:

- ◆ Utilizarse productos bien estudiados y con suficientes reportes de efectividad en la literatura.
- ◆ Esperarse una menor toxicidad del medicamento.
- ◆ Evaluarse a los pacientes tratados con microdosis como medida de vigilancia médica.
- ◆ Solicitarse el consentimiento informado para el tratamiento.

Aun cuando esto ocurra se debe tener presente que se experimenta con seres humanos y que la administración de cualquier medicamento en microdosis debe considerarse un ensayo clínico y, por lo tanto, cumplirse con cada uno de los requisitos establecidos para ello.

2.1.5. Comparación con la homeopatía

La microdosis se utiliza con el mismo criterio con que se emplean los medicamentos en la medicina clásica, lo que resulta de gran utilidad, pues no se necesitan conocimientos especiales ajenos a los obtenidos en el transcurso de la formación académica. Son los mismos medicamentos, a los cuales se les varía la forma farmacéutica y las dosis en que son administradas.

La microdosis no debe ser considerada homeopatía, pues ambas tienen grandes diferencias, entre las que se encuentran: La homeopatía se rige por el principio de la semejanza o similitud, mientras que la microdosis lo hace por el principio de los contrarios, en la microdosis no se cumplen con los postulados

homeopáticos y se utilizan los estudios de la Farmacología convencional de los medicamentos que se emplean y en la homeopatía el medicamento se encuentra más diluido que en la microdosis. El uso de un solvente polar (alcohol) es quizás la única semejanza entre ambas modalidades.

2.1.6. Evidencias clínicas del uso de las microdosis

El doctor Martínez Bravo acumuló durante más de 25 años decenas de miles de casos en los que se usaron microdosis de plantas medicinales y medicamentos de patente; se reporta éxito en un gran número de enfermedades de todo tipo y en casi todos los sistemas, tanto agudas (graves y no graves) como crónicas. Según quienes trabajan con la microdosis, se puede tratar con ellas cualquier enfermedad.¹⁸

En Cuba, con la realización de varios estudios con microdosis, se ha intentado resaltar su efectividad, su seguridad y el ahorro de recursos para los pacientes y para el Estado. Entre los que se encuentran publicados se pueden mencionar los siguientes:

- Un estudio clínico realizado por Travieso Bello y Castro Castro en dos grupos de pacientes con cefalea, tratados con Ginkgo biloba, uno de ellos con microdosis del producto.¹⁹ Sin embargo, en el mismo no se describen de manera adecuada las características metodológicas, las variables de eficacia son subjetivas y la muestra muy pequeña para demostrar su efecto.
- El estudio “Microdosis de dipirona. Una nueva propuesta farmacéutica”,²⁰ realizado por Travieso Bello y Varela Rodríguez, clasificado como descriptivo-aplicado, con una muestra escasa y donde se anuncian las ventajas económicas de las microdosis, no cuenta con solidez en su diseño.

- Existen reportes muy breves, en algunos casos presentados en forma de resúmenes, que no reflejan los diseños y por lo tanto no son confiables en términos comparativos; entre ellos se encuentran los realizados por Suárez Rodríguez y More Chang, quienes experimentaron con naproxeno e indometacina en microdosis para tratar enfermos con síntomas reumáticos y dolor lumbosacro, respectivamente.^{21,22}
- Ávila Ghetón y colaboradores reportan el uso de microdosis de varias plantas y medicamentos, sin reflejar las características de tales estudios.⁶

Hasta el presente las investigaciones con microdosis han contado con muy poco rigor científico en sus diseños, lo cual ha atentado contra la autenticidad de sus resultados y contra la credibilidad de la comunidad científica. Estos elementos han trazado dos vertientes: los que creen aún con las insuficiencias y los que piensan en la escasez de bases científicas para su utilización; lo cual mejoraría si con la experimentación de cada microdosis se obtienen resultados sobre bases metodológicas sólidas.

2.1.7. Hipertensión arterial. Necesidad de su control clínico

La hipertensión arterial representa por sí misma un problema de salud, lo cual es reflejado en las siguientes estadísticas:^{23,24}

- ◆ La padecen más de 1 500 millones de personas en todo el mundo.
- ◆ El 30 % desconoce su padecimiento.
- ◆ Se reporta que solo el 50 % de los hipertensos reciben tratamiento y aproximadamente el 50 % está controlado.
- ◆ Contribuye al 12,7 % de la mortalidad total y al 4,4 % de la incapacidad física a nivel mundial.

Teniendo en cuenta que existe una relación continua entre los niveles de

presión arterial y los eventos vasculares (tanto cardíacos como extra cardíacos), su tratamiento correcto es una prioridad, puesto que ha demostrado de manera categórica un beneficio amplio. Debe tener un doble propósito: reducir la morbi-mortalidad cardiovascular asociada y a la vez evitar la progresión, consiguiendo además la regresión del daño orgánico subclínico; es decir, debe controlar no solo las cifras de la presión arterial, sino todos y cada uno de los factores de riesgo asociados.^{25, 26}

Sin embargo, hoy con el tratamiento hipotensor solo se disminuye la cuarta parte del riesgo de mortalidad cardiovascular, siendo los mayores problemas: no disponer de un tratamiento etiológico, solo posible en algunos casos de hipertensión arterial secundaria, y la escasa posibilidad de seleccionar el tratamiento en función de las características fisiopatológicas del paciente.^{27,28}

El arsenal terapéutico hipotensor con que se cuenta en la actualidad alcanza más de doscientos medicamentos pertenecientes a varias familias, dentro de las cuales destacan las siguientes: diuréticos, alfa y betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores del eje renina-angiotensina-aldosterona en cualquiera de sus niveles, o sea, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs), los antagonistas del receptor AT₁ de la angiotensina II (ARA II) y los más recientemente aprobados bloqueadores directos de renina.^{29,30}

Hay datos probatorios de que todos estos medicamentos son igual de efectivos en la prevención de eventos cardiovasculares, en monoterapia o en combinación, pues cada clase recomendada tiene propiedades, ventajas y limitaciones específicas; pudiendo elegirse los más apropiados según el riesgo estratificado, es decir de acuerdo a su efecto sobre la lesión de órgano diana y

la progresión de la enfermedad.³¹ Se ha demostrado un mejor efecto al indicar los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, los calcioantagonistas y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.³² Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) son los únicos medicamentos incluidos en todas las condiciones comórbidas asociadas a la hipertensión arterial,³³ pues tienen la ventaja de no interferir en el control de ellas; por tales razones alrededor del 35 % de los pacientes hipertensos reciben tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina II en monoterapia y alrededor del 55 % en combinación con otro medicamento destinado a reducir su tensión arterial.³⁴

2.1.7.1. Bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona. Evolución de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II

La investigación y el conocimiento sobre este eje no es reciente, sino que data desde 1898 cuando Tiegersted y Bergman descubrieron la renina;³⁵ desde entonces hubo un desarrollo progresivo hasta llegar a quedar conformada su estructura y su fisiología. Varios descubrimientos han revolucionado los conocimientos sobre su inhibición, primero Sergio H. Ferreira descubrió que el veneno de la *Bothrops jararaca*, *in vitro*, era capaz de bloquear la enzima convertidora de angiotensina (ECA);³⁶ más tarde en 1971 se constató que el teprótido, un nuevo medicamento que luego no sería utilizado en la clínica, inhibía esa enzima.

En 1981, la empresa farmacéutica Squibb produjo el captopril y Cushman lo introdujo en la clínica, convirtiéndose en la primera sustancia de esa familia que se empleaba en un esquema de tratamiento hipotensor.³⁷ Desde entonces se han desarrollado varios medicamentos de esta familia que constituyen un valioso arsenal terapéutico. Al inicio se indicaban solo para el tratamiento de la

hipertensión arterial severa o refractaria, mas en la actualidad están además reconocidas como primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada.³⁸

Todos los IECAs tienen aspectos coincidentes: sus estructuras químicas (aminoácidos modificados, dipéptidos u oligopéptidos), inhiben la enzima convertidora de angiotensina II y fueron introducidos para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se clasifican de acuerdo al grupo químico que interactúa con el zinc de la ECA: los compuestos carboxílicos del tipo del enalapril, los compuestos fosfóricos (fosinopril y ceranapril) y los compuestos sulfhidrúlicos, representados por el captopril que además es el prototipo de esta familia.³⁹

2.1.7.2. Captopril

Se administra como droga activa, tanto por vía oral como sublingual; su absorción intestinal es alta pero disminuye en un 30 % cuando se administra con alimentos. La presencia en sangre se detecta luego de cinco a diez minutos con el estómago vacío; su efecto se evidencia con la disminución de la presión arterial entre 15 y 30 minutos, con un efecto máximo una a dos horas posterior a su administración, desaparece de la sangre a las cuatro a cinco horas; sin embargo, la enzima convertidora de angiotensina II puede estar inhibida por cinco a diez horas y los efectos sobre la presión arterial pueden mantenerse por seis a diez horas.⁴⁰

Como puede apreciarse, no existe relación entre la vida media farmacológica y la vida media biológica, lo que permite espaciar las dosis, a pesar de tener una vida media farmacológica corta. Se metaboliza en el hígado a compuestos disulfúricos y hasta un tercio se elimina de forma activa por la orina. Atraviesa la barrera placentaria y se concentra en pocas cantidades en la leche materna,

por lo que debe administrarse con precaución durante la lactancia, al igual que en caso de función renal deteriorada y en niños, solo si otra terapia hipotensora no ha probado ser efectiva.

2.1.7.3. Preparados de captopril

La mayoría de las empresas farmacéuticas producen el captopril en forma de tabletas, con diferentes composiciones, tanto en los constituyentes como en la cantidad de medicamento por preparado; no obstante, en los últimos años han comenzado a sufrir variaciones estos aspectos. En un estudio publicado por Torrado Durán y colaboradores se evaluó la estabilidad de soluciones acuosas de captopril, constatándose que son estables incluso a los cambios de pH. En otro estudio realizado en el Reino Unido, Mulla y colaboradores compararon tres preparados de captopril, dos en forma líquida y uno en tabletas; se concluyó que a pesar de no ser bioequivalentes las muestras, se encontraron estándares farmacéuticamente comparables y clínicamente aceptables para su uso en ocho semanas más un tiempo de almacenamiento de seis meses.^{41,42}

2.1.8. Carencia que se quiere llenar con la investigación

Desde que el doctor Martínez Bravo preparó por primera vez un medicamento en microdosis hasta la actualidad ha existido una polémica y controvertida carrera farmacológica de esta modalidad terapéutica, que aún con sus beneficios, tanto en el orden clínico como farmacéutico, no ha podido abrirse paso dentro de la comunidad científica, por la escasa rigurosidad en el diseño de las investigaciones llevadas a cabo.

La presente investigación tiene entre sus propósitos plantear una serie de bases científicas recogidas en la clínica que potencien la credibilidad sobre la eficacia de la microdosis, sustentada en el diseño de un ensayo clínico

controlado, así como en la evaluación concurrente de los elementos farmacéuticos que intervienen en la producción y estabilidad del producto en estudio, en este caso el captopril en microdosis; lo cual unido a la poca bibliografía obtenida de revistas de impacto científico, hace de la microdosis un tema aún por investigar.

Aun cuando existen artículos sobre el uso de la microdosis en la hipertensión arterial, no se han encontrado suficientes reportes sobre los resultados obtenidos de su utilización; sin embargo, con ella se podrían variar las estadísticas actuales, pues los esquemas utilizados hasta el presente para su tratamiento no han logrado un adecuado control clínico, ni de las cifras tensionales, ni del daño a los órganos diana.

Se necesita, por lo tanto, buscar nuevas estrategias para enfrentar estos retos; elemento que ha servido de base para la realización de una investigación que perfila como tema el uso de la microdosis de captopril en el tratamiento del paciente con hipertensión esencial.

2.2. CAPÍTULO I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

2. 2. 1. Síntesis del capítulo

En este capítulo se describen las características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes con hipertensión arterial esencial atendidos, durante el trienio 2004-2006, en una consulta creada al efecto en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey. Se constata cuáles son los principales aspectos que dificultan el proceso de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

2. 2. 2. Objetivos del capítulo I

Objetivo General

Caracterizar el comportamiento clínico, epidemiológico y terapéutico de la hipertensión arterial en pacientes atendidos, durante el trienio 2004-2006, en una consulta creada al efecto en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar el comportamiento epidemiológico de la hipertensión arterial según grupos de edades, sexo, factores de riesgo cardiovascular asociados y años de evolución de la enfermedad hipertensiva.
2. Describir el comportamiento clínico de los pacientes estudiados según:
 - ◆ Grado clínico.
 - ◆ Control clínico.
 - ◆ Repercusión sobre órganos diana.
 - ◆ Estratificación del riesgo cardiovascular.
3. Determinar el tratamiento médico hipotensor de base, así como la adherencia al mismo.

2.2.3. Diseño metodológico del capítulo

2.2.3.1. Clasificación de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo transversal con el objetivo de caracterizar el comportamiento clínico, epidemiológico y terapéutico de la hipertensión arterial en pacientes atendidos, durante el trienio 2004-2006, en una consulta especializada en esta enfermedad en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey.

2.2.3.2. Universo de estudio

El universo estuvo constituido por los 875 pacientes que fueron atendidos en la consulta especializada en hipertensión arterial, entre enero de 2004 y diciembre de 2006. Se utilizó el método clínico para el diagnóstico (interrogatorio, examen físico y diagnóstico definitivo) de los pacientes.

Se creó un formulario (Anexo 1) con las variables a estudiar, en correspondencia con los objetivos de la investigación y aplicado por el autor en entrevista directa con cada paciente; desde entonces se convirtió en el registro primario de la investigación. Los expedientes clínicos ambulatorios y las hojas de cargo del Departamento de Estadísticas del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey, ayudaron en la caracterización.

2.2.3.3. Variables en estudio. Operacionalización

Variable	Tipo	Descripción	Escala	Indicador
Grupos de edades	Cualitativa ordinal	Se consideró la edad exacta en años cumplidos y se agrupó en intervalos.	1. 18-40. 2. 41-60. 3. Más de 60.	Frecuencia y porcentos
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Según sexo biológico.	1. Femenino. 2. Masculino.	Frecuencia y porcentos
Factores de riesgo cardiovascular	Cualitativa nominal politómica	Aquellas situaciones asociadas a padecer o morir a causa de una	1. Tabaquismo. 2. Dislipidemia. 3. Diabetes mellitus. 4. Edad: (años) Hombres > 55	Frecuencia y porcentos

		enfermedad cardiovascular.	<p>Mujeres > 65</p> <p>5. Historia familiar de enfermedad cardiovascular (mujeres < 65 años y hombres < 55 años).</p> <p>6. Sedentarismo.</p> <p>7. Filtrado glomerular < 60 ml/min.</p> <p>8. Obesidad (IMC \geq 30 kg/m²).</p> <p>9. Ingestión excesiva de sal (> 6 g/día.)</p>	
Tiempo de evolución de la enfermedad	Cualitativa ordinal	Tiempo en años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del estudio.	<p>1. Menos de 5.</p> <p>2. 5-9.</p> <p>3. 10-14.</p> <p>4. 15 y más.</p>	Frecuencia y porcentos
Clasificación clínica de la hipertensión arterial	Cualitativa ordinal	Clasificación según las cifras tensionales sistólicas y diastólicas.	<p>1. Grado I.</p> <p>2. Grado II.</p> <p>3. Grado III.</p>	Frecuencia y porcentos
Fondo de ojo	Cualitativa ordinal	Grado de daño que puede producir la hipertensión arterial en la retina.	<p>1. Normal.</p> <p>2. Grado I.</p> <p>3. Grado II.</p> <p>4. Grado III.</p> <p>5. Grado IV.</p>	Frecuencia y porcentos
Patrón Geométrico cardíaco inicial	Cualitativa nominal politómica	Característica ecocardiográfica del ventrículo izquierdo.	<p>1. Normal.</p> <p>2. Remodelado concéntrico.</p> <p>3. Hipertrofia excéntrica.</p> <p>4. Hipertrofia concéntrica.</p>	Frecuencia y porcentos
Riesgo cardiovascular	Cualitativa ordinal	Posibilidad de padecer o morir a causa de una enfermedad cardiovascular.	<p>1. Bajo.</p> <p>2. Intermedio.</p> <p>3. Alto.</p>	Frecuencia y porcentos
Tratamiento hipotensor previo	Cualitativa nominal dicotómica	Notificación de algún tratamiento hipotensor.	<p>1. Sí.</p> <p>2. No.</p>	Frecuencia y porcentos
Tipo de tratamiento hipotensor	Cualitativa nominal politómica	Esquema de tratamiento prescrito.	<p>1. No farmacológico</p> <p>2. Monoterapia con captopril.</p> <p>3. Monoterapia con otros hipotensores.</p> <p>4. Combinado.</p>	Frecuencia y porcentos
Adherencia al tratamiento	Cualitativa ordinal	Disciplina del paciente para	<p>1. Con adherencia total.</p>	Frecuencia y

		cumplir el tratamiento indicado por su médico.	2. Con adherencia parcial. 3. Sin adherencia.	porcientos
Causas de no adherencia al tratamiento	Cualitativa nominal politómica	Factores relacionados con la no consecución de la adherencia.	1. Falta de tiempo. 2. Olvido. 3. Efectos indeseables. 4. Razones económicas. 5. Desconfianza. 6. Dificultades para conseguirlo. 7. Otros.	Frecuencia y porcientos
Control clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Estabilidad de la enfermedad hipertensiva dentro de los límites normales	1. Controlado. 2. No controlado.	Frecuencia y porcientos

2.2.3.4. Análisis y procesamiento de la información

Los datos obtenidos con la aplicación del formulario fueron introducidos en una base creada con el programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*. Versión 15.0), a partir de la cual se realizó el procesamiento estadístico de análisis, mediante técnicas de distribución de frecuencias. Los resultados se presentan en tablas y figuras.

2.2.3.5. Procedimientos propios de la especialidad

Con la finalidad de ejecutar esta etapa de la investigación, se decidió crear una consulta especializada en hipertensión arterial, en el Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, lo que permitió caracterizar el comportamiento clínico, epidemiológico y terapéutico de la enfermedad. A todos los pacientes que participaron en la investigación se les realizó:

- 1 Interrogatorio y examen físico completo, incluido estudio fundoscópico.
- 2 Exámenes complementarios según la guía de la comisión técnica asesora de hipertensión arterial, de Cuba.⁴³ Previa coordinación con el servicio de Cardiología del hospital, se realizó ecocardiografía a la totalidad de los

pacientes.

El diagnóstico positivo de la hipertensión arterial se estableció a través de la medición de la tensión arterial con equipos aneroides, bien calibrados y revisados periódicamente (cada mes) en el departamento de Electromedicina del hospital.

Se cumplió con las bases establecidas para la correcta toma de la tensión arterial:⁴³

- El paciente permaneció en reposo cinco minutos antes de tomarle la presión arterial.
- Sin haber fumado o ingerido cafeína por lo menos 30 minutos antes de tomar la presión arterial.
- En posición sentada y con el brazo apoyado. En casos especiales puede tomarse en posición supina. En ancianos y diabéticos se toma la presión arterial de pie.
- El manguito de goma del esfigmomanómetro cubre por lo menos dos tercios de la circunferencia del brazo desnudo.
- Se insufla el manguito, se palpa la arteria radial y se sigue insuflando hasta 20 o 30 mm Hg por encima de la desaparición del pulso.
- Se coloca el diafragma del estetoscopio sobre la arteria humeral en la fosa antecubital y se desinfla el manguito, descendiendo la columna de mercurio o la aguja lentamente, a una velocidad aproximada de 2 a 3 mm Hg por segundo.
- La lectura en milímetros de mercurio (mm Hg) del primer sonido (Korotkoff I) se considera la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica la lectura al desaparecer el sonido (Korotkoff V). Es importante señalar que la

lectura de las cifras debe estar fijada en los 2 mm Hg o divisiones más próximos a la aparición o desaparición de los ruidos.

- Efectuar dos lecturas separadas por dos minutos como mínimo. Si la diferencia de las mismas es igual o superior a 5 mm Hg se efectúa una tercera medición y se promedian las mismas. Se verifica en el brazo contralateral y se toma en cuenta la lectura más elevada.

Los exámenes complementarios se realizaron en el mismo laboratorio y por el mismo personal. La ecocardiografía se realizó con el mismo equipo y por el mismo especialista.

2.2.3.6. Control semántico

2.2.3.6.1. Clasificación de la presión arterial (según cifras). Para adultos de 18 años o más * (Según la Comisión Nacional Técnica Asesora de hipertensión arterial) ⁴³

Categoría	TA Sistólica (mm Hg)	TA Diastólica (mm Hg)
Normal	Menos de 120 y	Menos de 80
Prehipertensión	120-139	o 80-89
Hipertensión		
Grado I	140-159	o 90-99
Grado II	160-179	100-109
Grado III	≥ 180	≥ 110

* Basadas en el promedio de dos o más lecturas tomadas en cada una de dos o más visitas tras el escrutinio inicial. Cuando la cifra de presión arterial sistólica o diastólica cae en diferentes categorías, la más elevada de las presiones es la que se toma para asignar la categoría de clasificación.

2.2.3.6.2. Patrón geométrico ventricular

Fueron considerados cuatro patrones de geometría ventricular basados en los hallazgos ecocardiográficos y calculados según la fórmula de Devereaux: ⁴⁴

Patrón Geométrico	IMVI	GRP
Normal	Normal	Normal
Remodelación concéntrica	Normal	Elevado
Hipertrofia excéntrica	Elevado	Normal
Hipertrofia concéntrica	Elevado	Elevado

Se consideraron criterios de hipertrofia ventricular izquierda:

GRP: Grosor relativo de la pared ventricular >0,45 mm.

IMVI: Índice masa del ventrículo izquierdo: > 112 g/m² SC (hombre) y > 107 g/m² SC (mujer).

El estudio ecocardiográfico se practicó con un ecocardiógrafo multipropósito ALOKA 4000 y un transductor sectorial electrónico de 3,75 MHz. Se utilizaron los modos M y bidimensional en los cortes convencionales, a una velocidad de 50 mm/s con el paciente en decúbito supino y después de diez minutos de reposo. El examen fue hecho por un especialista en Cardiología perteneciente al servicio de Cardiología del hospital donde se ejecutó la investigación.

2.2.3.6.3. Control clínico

Se considera al paciente hipertenso controlado cuando sus cifras tensionales sean inferiores a 140/90 mm Hg. Para los pacientes diabéticos y con insuficiencia renal crónica se consideran las cifras tensionales referidas a la de los grupos especiales. Por ejemplo, Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, jóvenes: <130/85 mm Hg.⁴³

2.2.3.6.4. Riesgo cardiovascular estratificado

Se realizó en correspondencia con lo aprobado en la guía de la comisión técnica asesora de hipertensión arterial, de Cuba.⁴³

Clasificación del riesgo	Aspectos para clasificar
Riesgo bajo	No factores de riesgo, no daño de órgano diana, no hipertrofia ventricular izquierda, no diabetes mellitus, fondo de ojo I o II.
Riesgo medio	1 o 2 factores de riesgo, no daño de órgano diana, no diabetes mellitus, fondo de ojo I o II.
Alto riesgo	3 o más factores de riesgo, daño de órgano diana o diabetes mellitus, fondo de ojo III o IV, hipertrofia ventricular izquierda.

2.2.3.6.5. Clasificación de la retinopatía hipertensiva (Keith y Wagener)⁴⁵

Grado I: Arterias estrechadas.

Grado II: Signos de Gunn (entrecruzamientos arteriovenosos patológicos).

Grado III: Hemorragias o exudados o ambos.

Grado IV: Hemorragias o exudados con papiledema o ambos.

2.2.3.6.6. Adherencia al tratamiento

Se aplicó el test de Martín-Bayarre-Grau. Para calcular la puntuación obtenida por cada paciente se asignó el valor 0 a la columna “nunca”, uno a “casi nunca”, dos para “a veces”, tres a “casi siempre” y cuatro a “siempre”, con un total de 48 puntos posibles a alcanzar.⁴⁶

Nivel de adherencia	Puntos
Con adherencia total	Entre 38 y 48
Con adherencia parcial	Entre 18 y 37
Sin adherencia	Entre 0 y 17

2.2.4. Análisis y discusión de los resultados

La edad es un factor de riesgo no modificable que influye sobre las cifras de presión arterial, de manera que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica aumentan con ella. Se encuentran más hipertensos en los grupos de mayor edad,⁴⁷ con variaciones que se relacionan en su mayoría con el sexo. La tabla 1 muestra que el 65,7 % de los pacientes investigados tenía más de 60 años y el 56,3 % pertenecía al sexo femenino (de las 492 mujeres hipertensas de la muestra, el 81,1 % eran mayores de 60 años).

Tabla 1. Total de pacientes distribuidos por grupos de edades y sexo.

Efectos terapéuticos de la microdosis de captopril en la hipertensión arterial esencial.

Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Enero 2004 a diciembre 2009.

Grupos de edades (en años)	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
18-40	40	4,6	140	16,0	180	20,6
41-60	53	6,1	67	7,6	120	13,7
Más de 60	399	45,6	176	20,1	575	65,7
Total	492	56,3	383	43,7	875	100

Fuente: Registro primario.

Márquez Contreras y colaboradores detectaron una mayor prevalencia de la hipertensión arterial en el sexo femenino (59,28 %) y en mayores de 55 años, al igual que Castiñeira y colaboradores quienes reportan una mayor frecuencia de esta enfermedad en pacientes mayores de 60 años, donde constituye un verdadero problema de salud; ^{48,49} datos que se corresponden con el estudio PRESCAP ⁵⁰, cuyos autores constataron que el sexo femenino (53,7 %), con un promedio de edad de 64,6 años, tuvo una mayor frecuencia.

Boyero y colaboradores evidencian la mayor frecuencia del sexo femenino en pacientes hipertensos mayores de 60 años, ⁵¹ lo que coincide con el anuario estadístico de Cuba del año 2009.⁵² Delgado Vega y colaboradores determinaron que en Camagüey la hipertensión arterial prevalece en el sexo femenino, ⁵³ al igual que en la presente investigación.

La evolución temporal de la hipertensión arterial es poco revisada en la literatura. En la figura 1 se observa la distribución de los pacientes según los años de evolución de esta enfermedad. El rango entre 10 a 14 años fue el que más pacientes incluyó, 382 (43,7 %).

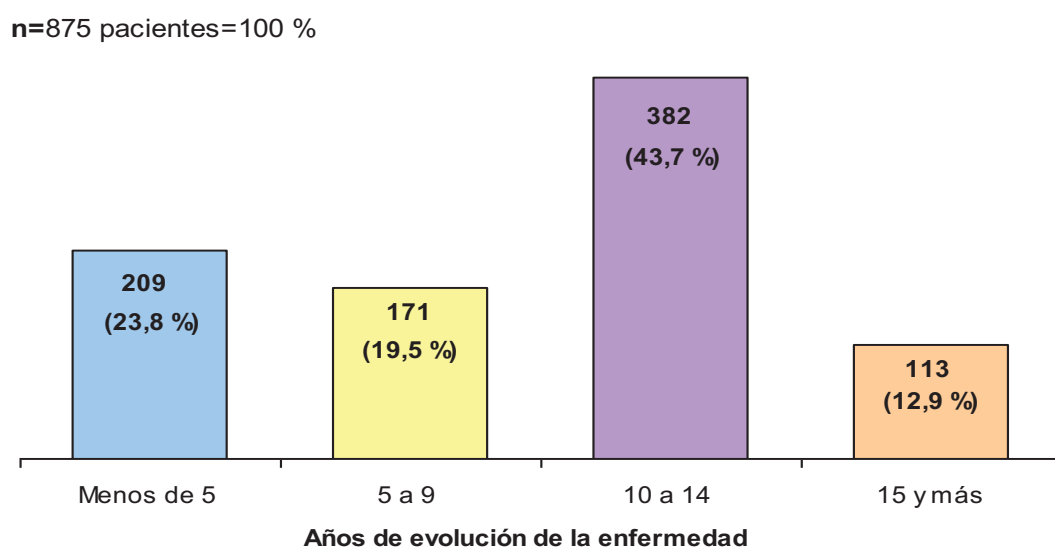


Figura 1. Tiempo de evolución de la hipertensión arterial en los pacientes estudiados.

Fuente: Registro primario.

Según una investigación realizada por Romero Sánchez y colaboradores, 41 pacientes (58,6 %) tenían más de diez años y el resto (41,4 %) menos de diez años de evolución de la hipertensión arterial.⁵⁴ Álvarez Aliaga y colaboradores constataron que el tiempo de evolución de la hipertensión arterial fue de entre 11 y 20 años,⁵⁵ lo que en opinión del autor de esta investigación se corresponde con la edad más frecuente en la misma.

Se constató la asociación de la hipertensión arterial con otros factores de riesgo cardiovascular (84,6 % de la muestra) (tabla 2). El hábito de fumar, el consumo excesivo de sal en la dieta y los antecedentes paternos de hipertensión arterial fueron los que con mayor frecuencia se presentaron. Hubo pacientes que presentaron más de un factor de riesgo asociado.

Tabla 2. Principales factores de riesgo cardiovascular asociados a la hipertensión arterial en la muestra de pacientes estudiados.

Factores de riesgo	Nº	% contra el total de pacientes (875)
Con factores de riesgo	740	84,6
Hábito de fumar	710	81,1
Consumo excesivo de sal	666	76,1
Antecedentes paternos de HTA	498	56,9
Dislipidemia	300	34,3
Obesidad	117	13,4
Antecedentes maternos de HTA	80	9,1
Diabetes mellitus	62	7,1
Antecedentes maternos y paternos de HTA	53	6,1
Alcoholismo	29	3,3
Sin factores de riesgo	135	15,4

Fuente: Registro primario.

La enfermedad cardiovascular es en gran parte atribuible a factores de riesgo controlables a través de modificaciones de los hábitos de vida o con la

administración prolongada de tratamiento farmacológico. Esos factores determinan la progresión del proceso aterosclerótico y de sus manifestaciones clínicas; por lo tanto, su detección precoz y su adecuado control en pacientes con una enfermedad vascular definida permite mejorar la calidad de vida.⁵⁶

En el estudio CARMELA, sobre el riesgo cardiovascular en hipertensos, se encontró una alta asociación de la hipertensión arterial con otros factores de riesgo cardiovascular,⁵⁷ datos que se corresponden con los expresados por Paramio Rodríguez, quien observó que el hábito de fumar era el factor de riesgo más frecuente, seguido de la obesidad y de la dislipidemia.⁵⁸ Álvarez Aliaga y colaboradores comprobaron que el riesgo de sufrir una cardiopatía hipertensiva era cuatro veces mayor en pacientes fumadores.⁵⁵

Existen pruebas fehacientes de que el consumo de sal es el principal factor que condiciona el aumento de la presión arterial en las poblaciones.⁵⁹ Cook y colaboradores, en un metaanálisis de los datos provenientes de los estudios TOHP I y II,⁶⁰ demostraron que la reducción del sodio en la dieta disminuía los eventos cardiovasculares, datos que coinciden con Coffman.⁶¹

La alta frecuencia de antecedentes familiares de hipertensión arterial en los pacientes hipertensos fue manifestada por Lieb y colaboradores, quienes determinaron la elevación de biomarcadores en pacientes con antecedentes familiares,⁶² datos que coinciden con la presente investigación y que alertan sobre la necesidad de evaluar al paciente hipertenso no de manera aislada sino de forma integral, enfatizando en la búsqueda de asociación con otros factores de riesgo cardiovascular.

La hipertensión arterial ha sufrido cambios en su definición de acuerdo con los sucesivos reportes; por lo que se hace difícil comparar los resultados de

diferentes estudios en cuanto a su severidad, debido a las modificaciones frecuentes entre los diferentes reportes e incluso de una latitud geográfica a otra; no obstante, el hoy conocido como grado I casi siempre ha sido común para todas las clasificaciones.

En la tabla 3 se clasifican los pacientes hipertensos según su grado hipertensivo inicial. Se evidencia que el grado I, con 537 pacientes (61,4 %), fue el más frecuente; lo cual coincide con lo reportado por Macía y colaboradores, quienes le dan protagonismo a la hipertensión arterial ligera en la población general y en la geriátrica, con más del 60 % de los casos.⁶³ Agusti, en una investigación realizada en Perú, determinó que la hipertensión arterial grado I fue la de mayor prevalencia;⁶⁴ lo cual fue reportado también por Mejía-Rodríguez y colaboradores en México.⁶⁵

Tabla 3. Grado hipertensivo inicial de los pacientes estudiados.

Grado hipertensivo inicial	Nº	%
Grado I	537	61,4
Grado II	279	31,9
Grado III	59	6,7
Total	875	100

Fuente: Registro primario.

La estimación del riesgo cardiovascular global es recomendada en la actualidad para identificar a los sujetos con mayor riesgo, pues la relevancia de la hipertensión arterial no solo reside en sus características como enfermedad, sino también en el incremento del riesgo de padecer otras enfermedades vasculares; entonces, tanto el inicio del tratamiento como la modalidad del mismo, estará determinado por las cifras tensionales y por la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular, lesiones en los órganos diana y otras condiciones clínicas asociadas, que puedan modificar el pronóstico de estos

pacientes, lo cual es conocido como estratificación del riesgo.⁶⁶

Se considera que ningún examen clínico, incluida la esfigmomanometría, es más importante que un cuidadoso examen fundoscópico para el conocimiento de la severidad y del pronóstico de la enfermedad hipertensiva, pues muestra la evolución de la enfermedad, el daño sufrido por los vasos en el pasado, el estado actual del proceso, así como su probable curso futuro. La retinopatía hipertensiva es su principal manifestación, pero no la única.⁶⁷

La retinopatía hipertensiva estuvo presente en casi el 80 % de los pacientes investigados, el grado I se encontró en el 47,8 % de la muestra, descendiendo en número a medida que se incrementó la severidad. No se detectó ningún paciente con retinopatía Grado IV, lo cual debe estar relacionado con la mayor frecuencia del grado hipertensivo I constatado en la investigación (tabla 5).

Tabla 5. Hallazgos iniciales en el fondo de ojo de los pacientes estudiados.

Fondo de Ojo	Nº	% contra el total de pacientes (875)
Normal	176	20,1
Patológico	699	79,9
Retinopatía Grado I	418	47,8
Retinopatía Grado II	259	29,6
Retinopatía Grado III	22	2,5

Fuente: Registro primario.

Gudmundsdottir y colaboradores, luego de 20 años de seguimiento de pacientes hipertensos, determinaron alteraciones en el fondo de ojo en más del 50 % de su muestra, datos que coinciden con los resultados de Osorio y Paisán, quienes muestran que hubo algún grado de retinopatía hipertensiva, siendo los grados iniciales los que con mayor frecuencia se presentaron, así como con lo reportado por Álvarez Aliaga y colaboradores, quienes constataron

que el 50 % de sus pacientes tenía una retinopatía hipertensiva.⁶⁸⁻⁷⁰

La hipertrofia ventricular izquierda es la más prominente evidencia de daño de los órganos diana causado por la hipertensión arterial y constituye un factor de riesgo independiente para la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. La ecocardiografía es recomendada como la herramienta primaria para su evaluación, pues incrementa la sensibilidad diagnóstica en comparación con el electrocardiograma.⁷¹

Al determinar el grado de repercusión de la hipertensión arterial sobre el ventrículo izquierdo se manifestó que hubo cambios en la anatomía cardíaca en el 57,1 % de los casos (Tabla 4).

Tabla 4. Patrón geométrico inicial del ventrículo izquierdo de los pacientes estudiados.

Patrón geométrico	Nº	% contra el total de pacientes (875)
Normal	375	42,9
Patológico	500	57,1
Remodelación concéntrica	261	29,8
Hipertrofia excéntrica	163	18,6
Hipertrofia concéntrica	76	8,7

Fuente: Registro primario.

Hare reportó que los pacientes con estadios ligeros de la enfermedad tienen más reportes de patrón normal y de remodelación concéntrica,⁷² mientras que Cuspidi y colaboradores muestran que la hipertrofia ventricular izquierda se presentó en el 57 % de los pacientes hipertensos,⁷³ datos que coinciden con los obtenidos por Luque y colaboradores, quienes determinaron que la hipertrofia ventricular izquierda se presentó en el 56,4 % de los pacientes hipertensos, con una mayor frecuencia en el sexo femenino.⁷⁴

La figura 2 representa la estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos estudiados. El riesgo intermedio fue el más frecuente con 472 pacientes, lo que representó el 53,9 %.

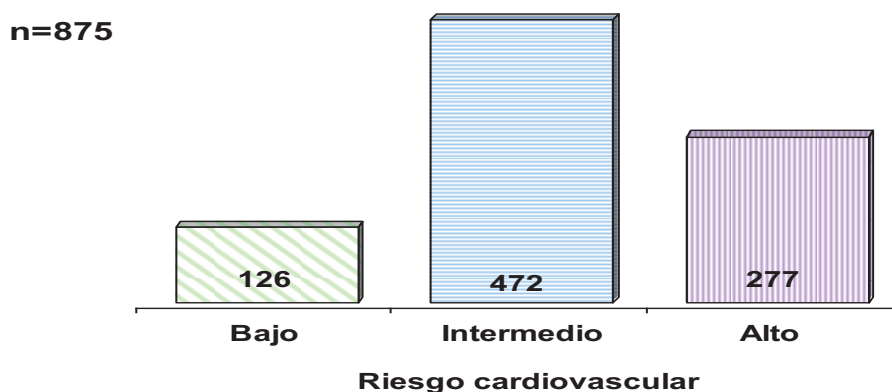


Figura 2. Estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes estudiados.
Fuente: Registro primario.

Viciano y colaboradores encontraron que los grupos de riesgo medio y alto tuvieron una mayor frecuencia,⁷⁵ datos que coinciden con los de Navarrete y colaboradores, quienes comprobaron que los riesgos intermedios (moderado y alto de la clasificación utilizada) prevalecieron.⁷⁶ Meliá y colaboradores constataron que el 80 % de los pacientes presentaron hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva y alteraciones en la creatinina sérica, por ello fueron clasificados en el estadio 2 de la repercusión orgánica de la enfermedad,⁷⁷ al igual que Licea y colaboradores en Camagüey, quienes estratificaron a la mayoría de sus pacientes en el riesgo medio y estadio I.⁷⁸ El adecuado uso del tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial ha demostrado gran efectividad a través de la reducción de la morbilidad y la mortalidad en todos los grupos de pacientes, con independencia de la edad, el sexo y el color de la piel; además ha logrado disminuir los episodios coronarios, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades cerebrovasculares, el deterioro de la función renal y la progresión de la hipertensión arterial.⁷⁹

El uso de hipotensores específicos constituye un tema de mucha controversia, lo que muchas veces se ha asociado a la aparición de un nuevo grupo farmacológico o de una nueva generación de medicamentos esperanzadores para el control de los pacientes, aspecto que no siempre se comporta de la forma deseada.

La tabla 6 muestra que el 94,4 % de los pacientes hipertensos estudiados se encontraba bajo alguna modalidad terapéutica y el captopril fue el medicamento más utilizado (27,7 %), lo que coincide con lo reportado por Fogari y Zoppi, quienes determinaron la mayor utilización de tratamiento combinado, correspondiendo a los inhibidores de la enzima convertidora la mayor frecuencia de uso.⁸⁰

Tabla 6. Tratamiento hipotensor de base indicado a los pacientes estudiados.

Tratamiento	N °	% contra el total de pacientes (875)
No	49	5,6
Sí	826	94,4
Monoterapia	486	55,5
No farmacológico	140	16,0
Farmacológico	346	39,5
Monoterapia con captopril	243	27,7
Monoterapia con otros hipotensores	103	11,8
Combinado	340	38,9

Fuente: Registro primario.

En una investigación realizada por Bernztein y Drake se comprobó que la combinación de medicamentos hipotensores se utilizaba con una mayor frecuencia en comparación con la monoterapia y que los inhibidores de la enzima convertidora fueron los más indicados;⁸¹ al igual que Barbosa y colaboradores, quienes constataron que los IECAs fueron los que más formaron parte de las estrategias terapéuticas.⁸²

El adecuado cumplimiento de cualquier prescripción terapéutica impone cumplir con una serie de tareas que requieren saber qué hacer, cómo hacer y cuándo hacer; es además importante conseguir que los pacientes adquieran y mantengan a lo largo del tiempo un hábito estricto de adherencia a los medicamentos y al cumplimiento de todas las indicaciones; ⁸³ sin embargo, el grado de control de la hipertensión arterial no supera el 50 % de los pacientes tratados. ⁸⁴

En la tabla 7 se distribuyen los pacientes según la adherencia al tratamiento hipotensor. La adherencia total fue baja (23,1 %) y más de la mitad (57,9 %) tuvieron una adherencia parcial.

Tabla 7. Adherencia de los pacientes estudiados al tratamiento hipotensor de base.

Comportamiento	Nº	%
Con adherencia total	202	23,1
Con adherencia parcial	507	57,9
Sin adherencia	166	19,0
Total	875	100

Fuente: Registro primario.

Tabla 8. Principales causas de no adherencia al tratamiento hipotensor.

Causa de no adherencia	Nº	% contra el total de pacientes sin adherencia total (673)
Falta de tiempo	88	13,1
Olvido	57	8,5
Efectos indeseables	45	6,7
Razones económicas	7	1,1
Desconfía en indicación médica	4	0,6
Dificultad para obtenerlo	2	0,3

Fuente: Registro primario.

La falta de tiempo, el olvido y los efectos indeseables del medicamento fueron las principales razones de la no adherencia. Hubo pacientes que tuvieron más de una causa de no adherencia. (Tabla 8)

Está demostrado que en los pacientes adheridos al tratamiento el grado de control es mayor que en los no adheridos, por lo que se deduce que si se logra incrementar el grado de adherencia al mismo, aumentará el grado de control; aspecto que fue corroborado por Morgado y colaboradores (Odds ratio= 4,8).⁸⁵ Munger y colaboradores constataron que el promedio de adherencia al tratamiento estuvo entre un tercio y la mitad de los pacientes tratados.⁸⁶

En la actualidad, solo alrededor del 40 % de los hipertensos tratados mantienen cifras tensionales dentro de los límites recomendados por las guías de práctica clínica.⁸⁷ La inercia terapéutica (IT) es uno de los problemas para alcanzar un buen control de la presión arterial, desconociéndose en gran medida los factores que influyen en ella, por lo que se identifica como uno de los principales objetivos para las estrategias a plantearse.⁸⁸

Al concluir este período se constató que solo el 37,1 % de los pacientes tenían controlada la enfermedad y de manera muy alarmante el 62,9 % no la tenían controlada (Figura 3).

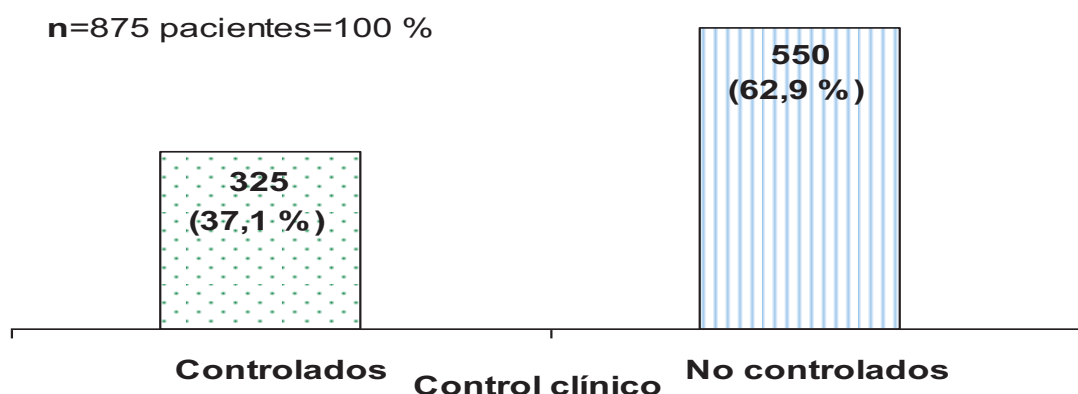


Figura 3. Control clínico inicial de los pacientes estudiados.

Fuente: Registro primario.

El estudio NHANES III⁸⁹ reportó que solo el 27 % de la población hipertensa de los Estados Unidos tenía control tensional y el estudio PRESCAP⁵⁰, en España, lo comprobó en un 63,9 % de pacientes. Ambos estudios evidencian el escaso control clínico que se logra en la actualidad, a pesar de los avances en el tratamiento de la hipertensión arterial.

En Cuba, los informes finales de los estudios CARMEN⁹⁰ y del Proyecto CHAJAG⁹¹, reportaron que solo entre el 40 % y el 62 % de los pacientes estaban controlados; por lo que es necesario buscar estrategias para fomentar cambios importantes en la conciencia social e individual con vistas a lograr un incremento significativo de los pacientes controlados. Es por ello que la salud pública cubana para el 2015 se ha propuesto, en el caso de la hipertensión arterial, mejorar el porcentaje de pacientes conocidos-controlados desde una línea de base de 51,8 % en el año 2010 hasta un 75 % en el 2015.⁹²

El aumento de la expectativa de vida puesta en evidencia en las últimas décadas es consecuencia, en gran medida, del avance en el conocimiento fisiopatológico de muchas enfermedades y del desarrollo de nuevos conceptos terapéuticos basados en la investigación clínica, lo que ha modificado y mejorado de manera notoria las estrategias de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, tanto las de prevención como de promoción de salud basadas en la modificación de estilos de vida de acuerdo con los factores de riesgo modificables. El adecuado tratamiento de la hipertensión arterial es considerado uno de los mayores retos desde la antigüedad; por lo que continuar investigando sobre este tema no es una prioridad sino la regla para encontrar nuevas evidencias en ese sentido.⁹³

2.2.5. Conclusiones del Capítulo I

- ◆ La hipertensión arterial fue más frecuente en pacientes con más de 60 años, del sexo femenino y con una evolución entre 10 y 14 años.
- ◆ El riesgo cardiovascular intermedio, confirmado a través de hallazgos clínicos y de los exámenes complementarios, constituyó la principal forma de presentación.
- ◆ A pesar de que la mayoría de los pacientes se encontraba bajo alguna modalidad terapéutica, la adherencia total fue baja y solo alrededor de un tercio de ellos tenían controlada su enfermedad.

2.3. CAPÍTULO II. LA MICRODOSIS DE CAPTOPRIL COMO TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

2.3.1. Síntesis del capítulo II

En este capítulo se presentan los principales resultados de ensayos clínicos que demuestran los efectos de la microdosis de captopril en el tratamiento del paciente con hipertensión arterial esencial.

2.3.2. Objetivos del capítulo II

Objetivo General

Demostrar la eficacia, la seguridad y el costo de la microdosis de captopril administrada por vía bucal en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Objetivos Específicos

1. Demostrar la eficacia de la microdosis de captopril en el tratamiento de la urgencia hipertensiva y en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial esencial.
2. Evaluar la seguridad del tratamiento con la microdosis de captopril.
3. Constatar el grado de adherencia de los pacientes al tratamiento con la microdosis de captopril.
4. Describir el costo del tratamiento con la microdosis de captopril.

2.3.3. Diseño metodológico del capítulo

2.3.3.1. Concepción General

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados, unicéntricos y controlados de eficacia y seguridad de la microdosis de captopril administrada por vía bucal en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. La investigación fue llevada a cabo en varias etapas (ver diseño del protocolo en el Anexo 2).

2.3.3.2. Consideraciones farmacéuticas relacionadas con la microdosis

Forma farmacéutica: Solución.

Solución madre

Frasco de color ámbar de 20 ml con:

- ◆ 75 mg de captopril equivalente a tres tabletas de 25 mg.
- ◆ Vehículo hidroalcohólico: 20 ml.

Si 20 ml=75 mg de captopril, entonces 1 ml=3,75 mg; por lo tanto, la concentración estimada de la solución madre es de 3,75 mg/ml.

Si 1 ml equivale a 20 gotas y la solución madre contiene 20 ml, entonces 20 ml= 400 gotas. 1 ml=20 gotas=3,75 mg, por lo tanto 1 gota=0,05 ml = 0,1875 mg de captopril, entonces la concentración estimada es de 0,1875 mg/gota o 187,5 µg/gota.

Solución terapéutica (Producto en estudio)

Frasco de color ámbar de 20 ml con:

- ◆ Seis gotas de la solución madre, equivalente a 1,125 mg.
- ◆ Vehículo hidroalcohólico a completar 20 ml.

Si 20 ml = 400 gotas =1,125 mg, la concentración estimada de la solución es de 0,057 mg/ml, o sea, 0,00285 mg/gota de captopril o 2,85 µg/gota.

El cálculo de la concentración estimada de captopril por gota de microdosis administrada a los pacientes se presenta en el anexo 3.

Fabricación

Tanto la solución madre como la solución terapéutica se prepararon en el laboratorio de farmacia del Servicio de Medicina natural y tradicional del hospital donde se llevó a cabo la investigación, siempre por el mismo farmacéutico, quien conservó la solución madre. La solución terapéutica fue conservada por el propio paciente en un lugar fresco y sin exposición a la luz.

El control de calidad se realizó en el laboratorio provincial de productos terminados de la Empresa provincial de Farmacia, de Camagüey, donde fueron

determinados los siguientes parámetros: características organolépticas, pH, concentración de sólidos totales, índice de refracción y densidad.

En un primer momento cada parámetro se comparó con su análogo del alcohol, luego se buscó un patrón propio de la microdosis de captopril, pues no se ha encontrado en la literatura uniformidad de los preparados de microdosis. Estos elementos permitieron determinar el grado de solubilidad y, por lo tanto, la homogeneidad del preparado.

Estudios de estabilidad

Los análisis se realizaron de manera periódica y en el mismo laboratorio donde se realizó el control de la calidad a los productos, con lo que se verificó la estabilidad del producto en estudio por un período de 30 días en condiciones de hasta 25,6 °C.

2.3.3.3. Primera etapa

Se realizó un ensayo clínico fase II, unicéntrico, de grupos paralelos, de eficacia y seguridad de la microdosis de captopril en el tratamiento de la urgencia hipertensiva, controlado con una solución alcohólica al 30 %, en pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de Camagüey, durante el año 2006, quienes cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes atendidos por el autor con criterios de urgencia hipertensiva que brindaron su consentimiento luego de ser informados de los objetivos y características de la investigación (Anexos 4, 5 y 6).

Criterios de exclusión

Pacientes con contraindicaciones para el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs).

2.3.3.3.1. Forma de tratamiento

Los pacientes incluidos en esta etapa fueron asignados a uno de los siguientes grupos:

Grupo A: Tratamiento con microdosis de captopril.

Grupo B: Tratamiento con una solución alcohólica al 30 %.

Método de asignación de los pacientes a cada grupo de tratamiento

Cada grupo quedó constituido por 50 pacientes distribuidos según asignación aleatoria simple. El proceso de aleatorización de los pacientes a cada grupo de tratamiento, así como el análisis de los datos se realizaron a ciegas a través de un tercero (un docente especialista en Bioestadística del Departamento de Informática médica de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey).

2.3.3.3.2. Cegaje

El tratamiento se realizó a doble ciego. El investigador administró el medicamento contenido en frascos de color ámbar; cada uno con su etiqueta de identificación (A o B) según correspondiera a la microdosis de captopril o a la solución alcohólica al 30 %. El contenido de cada frasco solo era conocido por el farmacéutico que preparó las soluciones.

Se previó la apertura del código de identificación en caso de presentarse algún evento adverso grave; teniendo acceso a los sobres sellados que contenían el mismo en caso de ser necesario.

2.3.3.3.3. Procedimiento para administrar el tratamiento

- ◆ A cada paciente le fueron administradas cada diez minutos dos gotas del preparado asignado, hasta un máximo de una hora (seis dosis) o hasta lograr el control clínico.
- ◆ La tensión arterial fue medida antes de la administración de la dosis siguiente.

- ◆ Se previó la administración de una tableta de captopril de 25 mg por la vía oral, en caso de no existir respuesta clínica favorable luego de la primera hora de tratamiento.

2.3.3.3.4. Categorización de las variables

Variable de respuesta: En ambos grupos se determinó el control clínico según las cifras tensionales. Se realizó una evaluación individual de cada paciente con respecto a los niveles basales antes del tratamiento, con la emisión de un criterio de eficacia (controlado, mejor, sin efecto o peor) a la hora de iniciado el mismo.

Controlado: Cuando se logró un descenso de las cifras tensionales a valores inferiores a 140/90 mm Hg en la primera hora del tratamiento.

Mejor: Cuando se logró un descenso de al menos un 20 % de las cifras tensionales, aunque sin cumplir con lo definido como paciente controlado.

Sin efecto: Cuando no se logró un descenso de las cifras tensionales en la primera hora del tratamiento.

Peor: Cuando existió un incremento de las cifras tensionales en la primera hora del tratamiento.

Variables de comparación entre los dos grupos: Tiempo en lograr respuesta clínica favorable y reacciones adversas medicamentosas.

Los datos fueron obtenidos a partir de un formulario, creado al efecto, y aplicado en el momento de la investigación, previo consentimiento del paciente (Anexo 5).

Variables relacionadas con la microdosis en la urgencia hipertensiva				
Variable	Tipo	Descripción	Escala	Indicador
Respuesta clínica de urgencia	Cualitativa ordinal	Respuesta clínica basada en los valores de las cifras de tensión arterial luego de la primera hora de tratamiento.	1. Controlado. 2. Mejor. 3. Sin efecto. 4. Peor.	Frecuencia y porcentajes

Tiempo en lograr la respuesta clínica favorable	Cualitativa ordinal	Período de tiempo, en minutos, en el cual se logró el control clínico de las cifras de tensión arterial luego del tratamiento médico.	1. < 10. 2. 10-19. 3. 20-29. 4. 30-39. 5. 40-49. 6. 50-59. 7. 60 o más.	Frecuencia y porcentajes
Reacción adversa medicamentosa	Cualitativa nominal politómica	Respuesta perjudicial producida por la ingestión voluntaria o involuntaria de un fármaco	1. Tos. 2. Rash cutáneo 3. Disgeusia. 4. Hipotensión arterial. 5. Ninguna. 6. Otras.	Frecuencia y porcentajes

2.3.3.4. Segunda etapa

Se realizó un ensayo clínico fase III, aleatorizado, unicéntrico, de grupos paralelos y controlado con captopril en tabletas, con el objetivo de demostrar la eficacia y la seguridad de la microdosis de captopril en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, en pacientes atendidos en la consulta especializada en hipertensión arterial, del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, durante el año 2007.

2.3.3.4.1. Selección de los sujetos

2.3.3.4.1.1. Universo de estudio

El universo estuvo constituido por los 875 pacientes que fueron atendidos en la consulta, entre enero de 2004 y diciembre de 2006 (Ver capítulo I). Participaron en esta etapa de la investigación (muestra) los 540 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

2.3.3.4.1.2. Determinación del tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra necesaria para obtener una diferencia significativa entre la proporción de individuos con mejoría en el grupo estudio con respecto a la proporción análoga en el grupo control. O sea, se trató de encontrar una diferencia mínima relevante, prefijada, entre dos proporciones

provenientes de dos grupos homogéneos: p1 (tratamiento con microdosis) y p2 (tratamiento con tabletas).

La diferencia (d) entre p1 y p2 prefijada fue relevante y ajustada a expectativas razonables. En la investigación las proporciones se establecieron basadas en las reportadas por estudios realizados con microdosis y con tabletas.^{6, 19-22,94} En ellos se reporta que el tratamiento con tabletas de captopril es eficaz en alrededor del 55 % mientras **que** con la microdosis de medicamentos se logra la mejoría en alrededor del 70 % de los pacientes tratados. En la presente investigación se ha prefijado este valor, 70 %, como criterio general de eficacia del tratamiento.

El valor del número (n) mínimo de sujetos necesarios para cada uno de los dos grupos de tratamiento resultó de la expresión:

$$n = [z_{(1-\alpha)} (2 p (1-p))^{1/2} + z_{(1-\beta)} (1-p_1) + (p_2 (1-p_2)^{1/2})]^2 / d^2$$

Donde:

$Z_{(1-\alpha)}$ = Es el valor de la desviación normalizada correspondiente al riesgo alfa.

$Z_{(1-\beta)}$ = Es el valor de la desviación normalizada correspondiente al riesgo beta.

p1 = Estimado de la proporción que se obtendrá en el grupo estudio (microdosis).

p2 = Estimado de la proporción que se obtendrá en el grupo control (tabletas).

d = (p1- p2). Diferencia relevante.

Se emplearon los siguientes datos de entrada:

p1=70 %; p2=55 %; riesgo alfa=0,05; riesgo beta=0,05.

Prueba unilateral

Se consideran ambos grupos con igual número de sujetos.

Resultado: Sujetos necesarios por grupo n = 223.

No obstante, teniendo en cuenta que a lo largo del estudio se podían producir pérdidas de sujetos experimentales, el tamaño de la muestra contempló el porcentaje de pérdidas durante el estudio. El número de sujetos o unidades experimentales a reclutar al comienzo de la experimentación (n'), teniendo en cuenta el porcentaje de pérdidas (R), estuvo dado por la expresión:

$$n' = n(1/1-R)$$

Este valor n' garantizó n sujetos evaluables estadísticamente. Los resultados de n y n' se redondearon al entero superior. En la presente investigación, al tratarse de un estudio de larga duración, se consideró el porcentaje de pérdidas entre 15 % y 20 %, por lo que se promedió a un 17 % (R = 17 %).

Resultado final: Sujetos necesarios en el grupo n'= 270.

Criterios diagnósticos

Se tuvieron en cuenta los criterios diagnósticos aceptados en la guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, de Cuba.⁴³

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de hipertensión arterial esencial con las siguientes condiciones:

- ◆ Nuevos hipertensos y con necesidad de tratamiento farmacológico.
- ◆ No controlados con otro tratamiento médico hipotensor distinto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II.
- ◆ Que brindaran su consentimiento luego de ser informados de los objetivos y características de la investigación.

Criterios de Exclusión

- ◆ Pacientes con contraindicaciones para el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II.

Criterios de salida o de interrupción del tratamiento

- ◆ Inasistencia a tres consultas durante el tratamiento.
- ◆ Salida voluntaria de la investigación.
- ◆ Eminente peligro para la vida del paciente por no control clínico.

Criterios de fracaso terapéutico

- ◆ No consecución del objetivo terapéutico (control clínico de las cifras tensionales) en más de un 40 % de las tomas de la tensión arterial.
- ◆ Aparición de complicaciones asociadas a la medicación, con una causalidad demostrada y con necesidad de su suspensión.
- ◆ Desarrollo de alguna complicación asociada a la hipertensión arterial no controlada, con peligro para la vida del paciente y sin respuesta a la medicación habitual.

En la investigación cuatro de los pacientes incluidos, con riesgo intermedio, salieron del estudio por trasladarse a otro lugar de residencia (dos de ellos) y otros dos a consecuencia de algunos problemas familiares que les impidieron asistir a consultas de seguimiento, aun cuando se mantuvieron con igual modalidad terapéutica (Anexo 7). Ningún paciente salió de la investigación por problemas relacionados con la medicación.

2.3.3.4.2 Tratamiento

Los pacientes incluidos en esta etapa fueron asignados a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

Grupo estudio: Tratamiento con la microdosis de captopril.

Grupo control: Tratamiento con tabletas de captopril.

Método de asignación de los pacientes a cada modalidad

La asignación de los pacientes a cada modalidad terapéutica, es decir al captopril en tabletas o al captopril en microdosis, se hizo de manera aleatoria y

de acuerdo al riesgo cardiovascular estratificado (muestreo aleatorio estratificado).

Cada grupo quedó constituido por 270 pacientes distribuidos, de manera similar para ambas modalidades terapéuticas, en los tres estratos de riesgo cardiovascular: ⁴³ bajo riesgo (87 pacientes), riesgo intermedio (161 pacientes) y alto riesgo (22 pacientes), quienes solo se diferenciaron en el tipo de tratamiento utilizado. Este proceso fue realizado por el especialista en Bioestadística antes mencionado.

2.3.3.4.3. Consideraciones farmacéuticas

Grupo estudio: Se comportó igual que en la primera etapa de la investigación.

Grupo control

Identificación del producto

Presentación: Captopril en tabletas de 25 mg, de Laboratorio Novatec, perteneciente a Laboratorios Novatec, Cuba, con registro N° M03079C02, Código ATC N° C02E02, con fecha de registro en el CECMED el 16 de marzo de 2003.

2.3.3.4.4. Consideraciones farmacoterapéuticas

Hubo diferencias en las vías de administración pues para la microdosis se utilizó la vía bucal y para las tabletas la vía oral.

2.3.3.4.4.1. Esquema terapéutico

Selección de la dosis

Dosis inicial: Se estableció de acuerdo al riesgo cardiovascular individual y en correspondencia con la bibliografía consultada. ^{4, 6, 43, 95}

Grupo estudio: Dosis inicial de dos gotas=5,7 microgramos cada ocho horas si el paciente tenía riesgo cardiovascular bajo o intermedio y cada seis horas si el riesgo cardiovascular era alto.

Grupo control: Dosis inicial de 25 mg cada ocho horas si el paciente tenía riesgo cardiovascular bajo o intermedio y cada seis horas si el riesgo cardiovascular era alto.

La dosis en ambos grupos fue adecuada según las variables de respuesta, en particular el control clínico y la seguridad del medicamento.

Dosis de mantenimiento: Dosis con la que se estabilizó la tensión arterial al menos por seis semanas y que estuvo en correspondencia con dosis mínima tolerada (control clínico sin reacciones adversas).

En ambos grupos se prescribió tratamiento no farmacológico (Anexo 4) y se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

A los pacientes incluidos en el grupo estudio se les informó que antes de aplicarse las gotas no debían ingerir alimentos, fumar, ni recibir tratamiento 30 minutos antes de la administración de la microdosis.

La presencia de un síntoma nuevo posponía la administración de la próxima dosis hasta la evaluación por el médico, así como el registro del evento en el modelo diseñado (Anexo 8).

En el grupo control se previó la asociación de hidroclorotiacida en tabletas de 25 mg en caso de no lograrse un adecuado control clínico y cuando no existieran contraindicaciones para su uso. Estos pacientes se consideraron no controlados y se mantuvieron en la investigación.

Para tratar las urgencias hipertensivas se utilizó en el caso del grupo control, una tableta de captopril de 25 mg (repetida en caso de ser necesario) y en el grupo estudio se siguió el mismo esquema que en la primera etapa.

Cada paciente se autoadministró el tratamiento. La primera dosis o la dosis nueva, en caso de variaciones, se aplicó en la consulta.

2.3.3.4.5. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento fue de un año para los pacientes de ambos grupos que se mantuvieron en el estudio.

2.3.3.4.6. Cegaje

El hecho de que los medicamentos tuvieran diferente presentación y vía de administración hizo imposible realizar el cegaje del tratamiento, por lo que el mismo en esta etapa se hizo de manera abierta. Además no se consideró adecuada la utilización de placebo para prever complicaciones que pudieran aparecer en los pacientes que no se controlaran; además de no estar del todo justificado por existir un medicamento para el tratamiento de esta enfermedad.

2.3.3.4.7. Evaluación del cumplimiento del tratamiento por los sujetos

Las consultas de seguimiento tuvieron una frecuencia trimestral desde el inicio del tratamiento: A los tres, seis, nueve y doce meses; al sexto mes y al año se realizaron exámenes complementarios, incluida la ecocardiografía.

Se realizó una supervisión trimestral, en la casa o en el puesto de trabajo, por parte de un miembro del equipo de investigación (Anexo 9), comenzando a partir del primer mes de iniciada la investigación.

Tanto en las consultas como en las visitas se verificó el cumplimiento del tratamiento y el registro de los datos por parte del paciente.

2.3.3.4.8. Extensión de la exposición

De los 540 pacientes incluidos en el estudio, 270 estuvieron expuestos al producto en investigación, el resto fueron los controles a los cuales se les administró por vía oral captopril en tabletas. El tiempo de exposición fue de un año para quienes durante el estudio no presentaron alguna causa de interrupción (268 pacientes).

2.3.3.4.9. Recolección de la información

Las variables fueron obtenidas a partir de un formulario, creado al efecto para esta etapa y aplicado en el momento de la investigación, previo consentimiento informado (Anexos 10 y 11).

2.3.3.4.10. Operacionalización de las variables

Variables relacionadas con el uso de microdosis a largo plazo				
Variable	Tipo	Descripción	Escala	Indicador
Control clínico	Cualitativa nominal Dicotómica	Presencia de cifras de tensión arterial < 140/90 mmHg en todas las tomas.	1. Controlado. 2. No controlado	Frecuencia y porcentajes
Tensión arterial sistólica	Cuantitativa discreta	Primer ruido en la toma de la tensión arterial.	n*	Media, desviación estándar, intervalo de confianza
Tensión arterial diastólica	Cuantitativa discreta	Último ruido en la toma de la tensión arterial.	n*	Media, desviación estándar, intervalo de confianza
Dosis media para control clínico	Cuantitativa continua	Dosis media mínima con la que se logró control clínico	n*	Media
Evolución del patrón geométrico ventricular izquierdo	Cualitativa nominal Politómica	Variaciones de la morfología del ventrículo izquierdo posterior al tratamiento	1. Estable. 2. Mejor. 3. Peor.	Frecuencia y porcentajes
Gravedad de la reacción adversa	Cualitativa ordinal	Grado de peligro para la vida de los pacientes.	1. Leve. 2. Moderada. 3. Grave. 4. Fatal.	Frecuencia y porcentajes
Desenlace de la RAM	Cualitativa nominal politómica	Curso que adquiere la RAM	1. Finaliza 2. Mejora 3. Persiste 4. Empeora 5. Fallece 6. Desconocido	Frecuencia y porcentajes
Secuencia temporal de la RAM	Cualitativa Ordinal	Tiempo mediado entre la exposición al fármaco y la aparición de la RAM	1. Minutos. 2. Horas. 3. Días. 4. Semanas. 5. Meses. 6. Años.	Frecuencia y porcentajes
Conducta médica ante la RAM	Cualitativa nominal politómica	Actitud que asume el médico ante un evento adverso	1. Ninguna. 2. Suspensión del tratamiento	Frecuencia y porcentajes

			3. Reexposición 4. Otras.	
Fuerza de causalidad	Cualitativa nominal politómica	Relación existente entre la sospecha de RAM y el medicamento administrado	1. Definida. 2. Probable. 3. Posible. 4. Dudosa.	Frecuencia y porcentos
Costo del tratamiento	Cuantitativa continua	Valor monetario del medicamento	n*	Pesos. Moneda nacional (MN)

n*: Puede tomar cualquier valor numérico.

2.3.3.4.11. Categorización de las variables. Variables de respuesta

2.3.3.4.11.1. Evaluación de la eficacia

Variable control clínico: En ambos grupos se evaluó el control clínico de las cifras tensionales (tanto sistólica como diastólica) de acuerdo a lo publicado en la guía cubana para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, de Cuba.⁴³ Se realizó una evaluación individual de cada paciente, con respecto a los niveles basales pretratamiento, con la emisión de un criterio de eficacia (controlado o no controlado) al año de tratamiento.

Tiempo de medición: Cada tres meses a partir de la inclusión y durante un año.

El control clínico se determinó según los grupos de edades, el grado hipertensivo previo al tratamiento y los grupos estratificados de riesgo.

Variables de comparación: Se evaluó el efecto del tratamiento médico sobre el patrón geométrico ventricular izquierdo, así como la dosis necesaria para el control clínico.

2.3.3.4.11.2. Evaluación de la seguridad

Variable seguridad medicamentosa: Se propusieron varias tareas:

- Determinar la aparición de reacciones adversas medicamentosas (RAM).
- Identificar la secuencia temporal, el desenlace, la intensidad, la gravedad y la conducta del médico frente a la reacción adversa medicamentosa.

- Evaluar la fuerza de causalidad ante la sospecha de las reacciones adversas medicamentosas producidas por la microdosis de captopril.

Secuencia temporal: Se determinó de acuerdo al tiempo que transcurrió entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa medicamentosa (minutos, horas, días, semanas, meses).

Clasificación según el desenlace

- ◆ Finaliza: Aquella RAM que desaparece al suspenderse la medicación.
- ◆ Mejora: Existe mejoría con la suspensión de la medicación.
- ◆ Persiste: Aquella RAM que se mantiene presente, aún con la suspensión de la exposición a la medicación.
- ◆ Empeora: Estado en el cual el paciente presenta una evolución más tórpida luego de la medicación.
- ◆ Fallece: Es considerado el peor efecto de cualquier medicación, pues se produce la muerte, a corto o a largo plazo, al ponerse en contacto con el medicamento.
- ◆ Desconocido: No se conoce cuál es el desenlace producido por la medicación.

Clasificación según severidad

Leve: Reacción menor que no requiere antídoto terapia ni prolongación de la hospitalización, los síntomas y signos son tolerados.

Moderada: Requiere cambio de terapia medicamentosa en el tratamiento específico o un aumento en la observación, hay suficiente malestar que causa interferencia con la actividad usual.

Grave: Potencialmente amenazadora para la vida, causa daño permanente, prolonga la hospitalización o requiere de un cuidado intensivo, acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.

Fatal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Clasificación según la conducta del médico

- ◆ Ninguna.
- ◆ Suspensión del tratamiento.
- ◆ Reexposición.
- ◆ Otras.

Se utilizó un modelo para la recogida de la sospecha de reacciones adversas notificadas (Anexo 8), el cual fue creado por el autor, acorde a los parámetros establecidos en los estudios de farmacovigilancia.⁹⁶

Para evaluar la causalidad de la sospecha de reacciones adversas se utilizó el algoritmo de Karch-Lasagna;⁹⁷ lo que permitió determinar la relación final y clasificarla.

2.3.3.4.11.3. Variable adherencia al tratamiento

Se refiere al grado de cumplimiento del esquema terapéutico planteado en conjunto con su médico. Se utilizó el test de Martín-Bayarre-Grau.⁴⁶ Se evaluó antes del tratamiento, a los tres, seis, nueve meses y al año.

2.3.3.4.11.4. Variable costo del medicamento

Se refiere al costo del tratamiento expresado en moneda nacional. Se realizó una evaluación parcial (descripción de costo), basada en la perspectiva del costo para el paciente; teniéndose en cuenta el listado oficial de precios del Ministerio de la Industria Básica (MINBAS).

2.3.3.4.12. Procesamiento y análisis de la información

La información obtenida mediante la aplicación del formulario fue sometida a un procesamiento estadístico de análisis en el programa SPSS. Se empleó la

estadística descriptiva (frecuencias y porcentos) para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas tanto las medidas de tendencia central (media aritmética) como las de dispersión (desviación estándar, varianza).

Para hallar asociación estadística entre las variables se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas:

- ◆ Chi-cuadrado de Pearson y Chi de Mantel-Haenszel (X_{mh}). Cuando (X_{mh}) fue mayor que 1,96 ($X_{mh} > 1,96$) y p fue menor que 0,05 ($p < 0,05$) se concluyó que existió diferencia significativa entre las variables.
- ◆ Prueba de hipótesis de una proporción poblacional para hallar diferencias significativas entre proporciones de un mismo grupo.
- ◆ Odds ratio (en esta investigación se aceptó el término razón de ventaja [RV] como traducción del inglés), lo que permitió calcular los intervalos de confianza (IC) y determinar la asociación entre el tipo de preparado y el control clínico.
- ◆ Se calculó la diferencia entre las medias de las cifras tensionales tanto sistólica como diastólica (t-student) con un nivel de confianza de un 95 %.

El análisis estadístico de los datos fue realizado por el especialista en Bioestadística antes mencionado, quien no formó parte del equipo de investigación (análisis a ciego por tercero), con el objetivo de evitar sesgos en esta etapa.

2.3.3.4.13. Aspectos éticos

El estudio cumplió con los principios éticos para la investigación médica en humanos, establecidos en la declaración de Helsinki, enmendada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, en octubre de 2008, acogidos por Cuba.⁹⁸

Fue aprobado y seguida su ejecución hasta el final por el Comité de Ética para

la investigación clínica (CEIC) (Anexo 12) y por un Comité de monitores formados por especialistas de alto nivel científico, aprobado por el Consejo Científico del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech (Anexo 13) y por el Consejo Científico Provincial de la Salud, de Camagüey.

Se consultó el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso Humano, del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), donde se dispone que no serán objeto de inscripción en el Registro Sanitario de Medicamentos aquellos que sean elaborados en farmacias o centros dispensariales, lo que se corresponde con la presente investigación. El autor principal del proyecto de investigación fue inscripto como promotor de ensayos clínicos, solicitando además la inclusión del ensayo en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC).

2.3.3.4.13.1. Reflexión ética

Teniendo en cuenta que para llevar a cabo un diagnóstico o un tratamiento se necesita un consentimiento del paciente, se decidió incluir la parte ética en este proyecto con la fuerza necesaria para recordar que la integridad personal y el bienestar de los sujetos participantes en el proyecto es responsabilidad fundamental del investigador. Es importante mencionar que se experimentó con un medicamento conocido (captopril), al cual se le modificó su forma farmacéutica y la vía de administración.

Se garantizó la confiabilidad de los datos personales de los sujetos en estudio mediante el tratamiento de los mismos con códigos de identificación y se completó además el registro del investigador, en el cual se recogieron los datos personales del paciente para su posterior localización, en caso de ser necesario.

2.3.3.4.13.2. Obtención del consentimiento informado

Los pacientes incluidos en la investigación fueron debidamente informados sobre los pasos a seguir durante cada etapa, así como el papel que iban a tener, incluyendo los objetivos, beneficios y posibles riesgos. Se les solicitó, por escrito, su consentimiento y se les hizo saber su derecho a abandonar la misma en el momento que así lo desearan, sin que ello implicara objeciones para su posterior asistencia médica o ningún otro tipo de represalia. Se les aseguró que toda la información tendría carácter confidencial y que solo se utilizaría con fines investigativos (Anexo 11). Los sujetos dispusieron de suficiente tiempo para decidir si deseaban participar o no en el estudio.

2.3.3.5 Tercera etapa

Esta etapa se llevó a cabo para determinar la eficacia y la seguridad de la microdosis de captopril en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial esencial. No hubo comparación (no controlado) con otro grupo, sino que cada paciente fue su propio control, o sea, se compararon los resultados con los parámetros de la etapa anterior. Esta etapa tuvo una duración de dos años.

2.3.4 Análisis y discusión de los resultados

2.3.4.1 La microdosis. Sus efectos en la urgencia hipertensiva

Las publicaciones sobre ensayos clínicos aleatorizados para determinar los efectos de los diferentes medicamentos o estrategias para el tratamiento de las crisis hipertensivas son aún insuficientes, a pesar de la descomunal y a menudo inabarcable literatura científica sobre la hipertensión arterial.⁹⁹ El captopril, en su modalidad convencional, es el medicamento para el tratamiento de las urgencias hipertensivas del que mayor experiencia publicada se dispone y es considerado el de elección en casi todas las guías revisadas.¹⁰⁰

La tabla 9 muestra como en el 96 % de los pacientes tratados con la microdosis de captopril se alcanzó una respuesta clínica favorable en el tratamiento de la urgencia hipertensiva, al alcanzarse el control o la mejoría clínica, con una diferencia significativa en comparación con el grupo tratado con la solución alcohólica ($p < 0,05$).

Tabla 9. Respuesta clínica al tratamiento de urgencia con ambas modalidades.

Control clínico	Microdosis de captopril		Solución alcohólica 30 %	
	Nº	%	Nº	%
Controlado	38	76	0	0
Mejorado	10	20	3	6
Sin efecto	2	4	47	94
Total	50	100	50	100

$p = 0,00$

Fuente: Registro primario.

Un elemento importante emanado de la investigación fue la rapidez del inicio del efecto de la microdosis de captopril sobre las cifras de tensión arterial, observándose ya a los diez minutos una respuesta clínica favorable en 9 pacientes, cifra que ascendió hasta 42 en los primeros 30 minutos (figura 4).

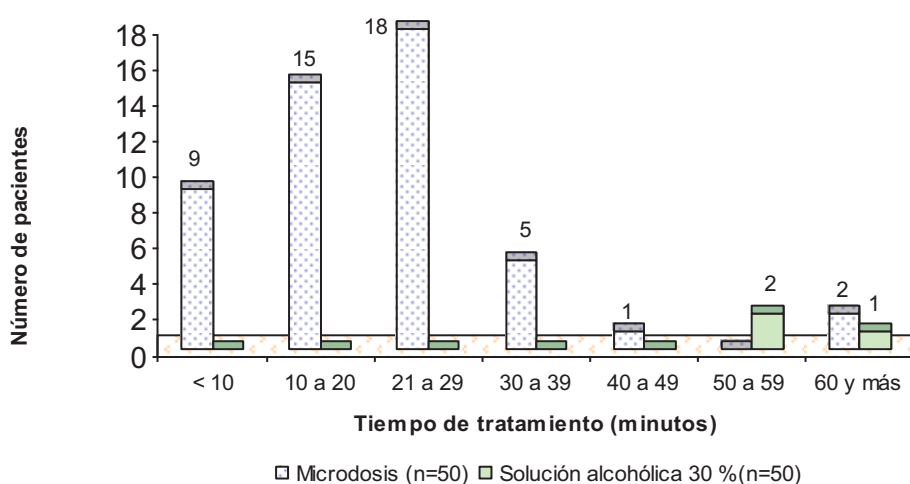


Figura 4. Cantidad de pacientes en lograr una respuesta clínica favorable al tratamiento médico.

Fuente: Registro primario.

Pérez y Musini, en un metaanálisis sobre intervenciones farmacológicas en las

urgencias hipertensivas, describieron la existencia de una reducción significativa de la tensión arterial con medicamentos en comparación con los pacientes que recibieron algún placebo. En ese estudio se constató además que el captopril era efectivo en el tratamiento de las urgencias hipertensivas.¹⁰¹

En esta etapa de la investigación no se notificaron sospechas de reacciones adversas, ni la hipotensión arterial (reacción adversa frecuente por la vía sublingual),¹⁰² lo cual estaría determinado por el uso de una menor cantidad de medicamento, justifica en parte la eficacia y seguridad de la microdosis, aún con las escasas evidencias, y muestra porqué el efecto terapéutico no está relacionado con el alcohol del preparado sino con el propio captopril.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por García Enríquez y colaboradores en un estudio en la urgencia hipertensiva que clasificaron como analítico experimental y donde compararon dos grupos de pacientes, uno tratado con microdosis (varios hipotensores) y otro tratado con captopril en tabletas. Estos autores reportaron una disminución de las cifras de tensión arterial en ambos grupos, en particular en el grupo bajo tratamiento con la microdosis, en ausencia de reacciones adversas con ella; este estudio sirve de patrón para comparar los resultados de la presente investigación.¹⁰³

Otra utilidad reportada de la microdosis en las urgencias, apareció publicada en un artículo sobre el uso de la digoxina para el tratamiento de pacientes con taquicardia, insuficiencia o arritmias cardíacas; en ese estudio se constató una respuesta favorable y rápida, con mejoría de las manifestaciones clínicas y con regularización del trazado electrocardiográfico.¹⁵

Las investigaciones realizadas hasta el momento con microdosis en el tratamiento de la urgencia hipertensiva, aún con los beneficios mostrados, tanto

por la rapidez de su acción como por su seguridad (ausencia de reacciones adversas), no han tenido suficiente rigor en los diseños metodológicos y no permiten certificar su utilidad; es por ello que la presente investigación, realizada bajo las condiciones básicas de un ensayo clínico controlado y aleatorizado, puede servir para extraer conclusiones científicamente fundamentadas.

2.3.4.2 Tratamiento con dos preparados de captopril

2.3.4.2.1 Eficacia

La necesidad de una mayor reducción de las cifras de tensión arterial en la población hipertensa está bien establecida, pues en la actualidad los índices de control clínico son muy bajos, aun cuando existen variaciones determinadas tanto por el método diagnóstico utilizado como por el ámbito donde se realice la evaluación clínica (consultorio médico o ambulatorio).¹⁰⁴

Con la microdosis de captopril se logró el control clínico en el 78,4 % de la muestra, resultado superior al constatado en el grupo control, en el que se alcanzó el mismo en el 55,2 %; datos que evidencian que los pacientes tratados con la microdosis tuvieron 3,6 veces más probabilidad de estar controlados que los tratados con las tabletas (IC 95 %:2,4-5,3) (Tabla 10).

Tabla 10. Control clínico de los pacientes hipertensos tratados con captopril en dos modalidades.

Control clínico	Control clínico			
	Microdosis		Tabletas	
	Nº	%	Nº	%
Controlados	210	78,4	148	55,2
No Controlados	58	21,6	120	44,8
Total	268	100	268	100

p=0,01. RV=3,6. (IC 95 %:2,4-5,3)

Fuente: Registro primario.

En opinión del autor de la presente investigación los resultados obtenidos tienen varias connotaciones:

- ◆ Se incrementó el porcentaje de control en comparación con la etapa pretratamiento y aunque el mismo no llega a ser el deseado, indica un avance progresivo en buena dirección.
- ◆ Se superaron los resultados de otras investigaciones y reportes, pues en general el porcentaje de la población hipertensa controlada, en tratamiento y fuera de ensayos clínicos, no suele ser superior al 50 %, con independencia del ámbito donde se realice la evaluación. ^{105,106}
- ◆ Se logró un control clínico con la microdosis de captopril superior al alcanzado con este medicamento en su modalidad convencional (tabletas), del cual se tienen abundantes reportes en la literatura. ^{94,107,108}

En la figura 5 se muestran los resultados del control clínico de la hipertensión arterial con el captopril, según los grupos de edades.

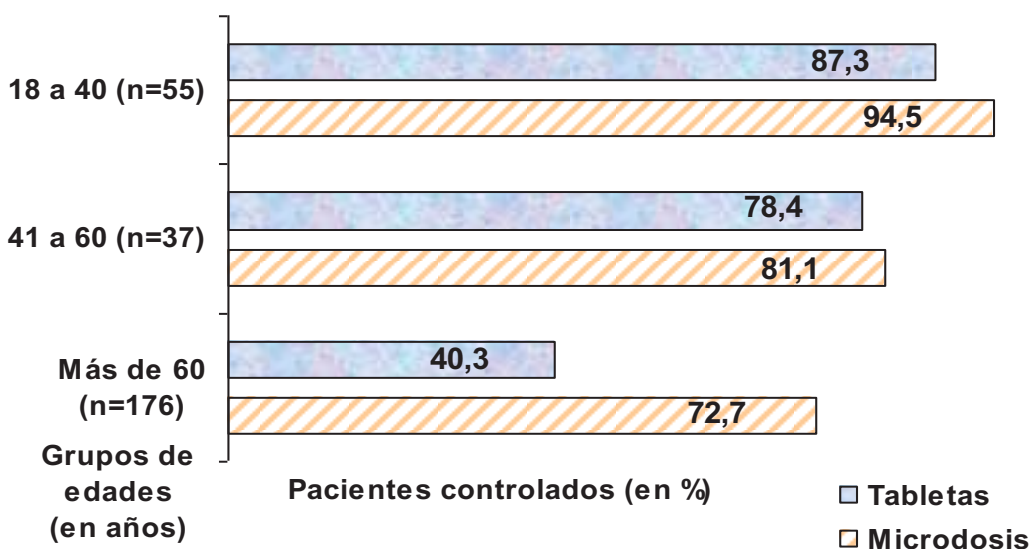


Figura 5. Control clínico alcanzado con el tratamiento con captopril según grupos de edades.

Fuente: Registro primario.

Los datos reflejan que:

- ◆ El captopril, como medicamento, permitió un mejor control clínico de la hipertensión arterial en los pacientes más jóvenes.
- ◆ Con la microdosis se logró un mejor control clínico en todos los grupos de edades al compararse con el tratamiento convencional, aunque fue más notorio en los pacientes con más de 60 años de edad.

Existen reportes imprecisos sobre los beneficios de la microdosis en el tratamiento de la hipertensión arterial, tanto con plantas medicinales como con medicamentos de patente; no encontrándose en la literatura ni los diseños ni los resultados específicos de muchos de ellos; ⁶ por lo cual, lo descrito hasta el momento es insuficiente para determinar su utilidad. Algunas investigaciones sobre efectividad, a corto o a largo plazo, de la microdosis como modalidad terapéutica en otras enfermedades crónicas o de larga evolución pudieran servir de base a comparaciones, siempre salvando las posibles diferencias.

Travieso Bello y colaboradores publicaron un estudio descriptivo aplicado en el que se administró microdosis de dipirona a 55 pacientes que sufrían diversas enfermedades del sistema osteomioarticular; se reportó una recuperación clínica (alivio del dolor) en el 94,87 %, con una mejoría que se incrementó a medida que transcurrió el tiempo de tratamiento.²⁰ Rodríguez y colaboradores publicaron los resultados de un estudio que clasificaron como caso-control, en él confirmaron un índice de compensación del asma bronquial con microdosis de Aloe vera del 77,1 %, asociado a la ausencia de reacciones adversas.¹⁰⁹ En ambos estudios la variable de eficacia es secundaria y no permiten de manera general obtener conclusiones sólidas.

González Delgado y colaboradores muestran los beneficios que pueden alcanzarse con la microdosis en el tratamiento del asma bronquial en niños: en

una investigación descriptiva utilizaron microdosis de esteroides en gotas en la lengua como único tratamiento intercrisis para esta enfermedad, hubo mejoría en el 94 % y ahorro de medicamentos; en otro estudio publicaron los resultados del tratamiento de 50 niños con microdosis de difenhidramina, comunicándose la mejoría de los síntomas en el 94 % de los pacientes.^{110,111}

Suárez Rodríguez y colaboradores realizaron un estudio prospectivo descriptivo longitudinal en 32 pacientes con enfermedades reumáticas crónicas, quienes asistieron a una consulta de Reumatología y en los que se utilizó microdosis de naproxeno como tratamiento; en el 78,1 % de los pacientes remitieron los síntomas reumáticos. Una segunda investigación de Suárez Rodríguez y colaboradores, en este caso con microdosis de esteroides en varias enfermedades, mostró mejoría clínica de los pacientes.^{21,112}

En estas dos últimas investigaciones referidas, la variable de respuesta fue secundaria (disminución de los síntomas y alivio del dolor articular), lo cual no permite confirmar los beneficios de las microdosis, aunque tampoco existieron reacciones adversas y el costo del tratamiento disminuyó.

Todos los estudios analizados muestran la eficacia del tratamiento con microdosis de varios medicamentos, así como en diversas enfermedades; sin embargo, son criticables sus diseños, así como los instrumentos evaluativos utilizados, pues ninguno de ellos ha sido un ensayo clínico realizado con la debida seriedad que amerita un estudio con medicamento. En este acápite la presente investigación ayuda a evidenciar las ventajas que pudieran ser la base para la realización de estudios con más rigor científico, lo que ampliaría la credibilidad de la comunidad científica sobre esta modalidad terapéutica.

Con el propósito de disminuir el riesgo es necesario detectar el daño precoz a determinados órganos antes de la aparición de manifestaciones clínicas; es por ello que la instauración de esquemas integrados de tratamiento (farmacológico y no farmacológico) en pacientes con riesgo permite mejorar su estado de salud en relación con la prevención de las complicaciones.

La tabla 11 muestra el control clínico de los pacientes estudiados según los grados previos de hipertensión arterial; se observa que la microdosis de captopril permitió un mejor control clínico de los pacientes incluidos en el grado II (RV = 6,5 para un IC 95 %; 3,4-12,4) y grado III (RV = 5,0 para un IC 95 %; 1,1-22,6); constatándose además una menor respuesta clínica a medida que se incrementó la severidad, con independencia de la modalidad utilizada.

Tabla 11. Control clínico alcanzado con el tratamiento con captopril según los niveles previos de hipertensión arterial.

Grado hipertensivo	Control clínico (Pacientes controlados)						
	Microdosis		Tabletas		p	RV	IC 95%
	Nº	%	Nº	%			
Grado I (n=164)	141	85,9	120	73,2	0,00	2,1	1,3-4,0
Grado II (n= 88)	59	67,1	21	23,9	0,00	6,5	3,4-12,4
Grado III (n=16)	10	62,5	4	25,0	0,00	5,0	1,1-22,6

Fuente: Registro primario.

En un estudio realizado por Páez y colaboradores se determinó que el 65 % de los pacientes estaban medicados con dosis bajas de IECAs o ARA II y el 34 % con dosis altas, de estos últimos el 58 % pertenecía a pacientes con grado II y el 42 % con grado I.¹¹³ De igual modo, Hartmann refleja la necesidad de prescribir dos o más fármacos en la mayor parte de los pacientes, incluso sugiriendo la utilización desde el primer escalón terapéutico de combinaciones si las cifras de presión exceden en 20/10 mmHg a los objetivos de control.¹¹⁴

El abordaje correcto de la prevención cardiovascular requiere una valoración conjunta de todos los factores de riesgo, pues su control ha contribuido a una importante reducción de la enfermedad cardiovascular observada en las últimas décadas, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo; de manera que la determinación del riesgo cardiovascular no solo se basa en la cifra de la presión arterial, sino además en la presencia de daño a órgano blanco, condición clínica asociada a la presencia de otros factores de riesgo.¹¹⁶

La tabla 12 presenta el control clínico de los pacientes, por grupos de riesgo estratificado, alcanzado con el captopril. Es evidente que con independencia de que la microdosis controló mejor que las tabletas a los pacientes con mayor riesgo, es decir intermedio (RV=3,4. IC 95 %; 2,1-5,4) y alto (RV=4,6. IC 95 %; 1,3-16,4), con ella ocurre similar a lo que se observa según los grados hipertensivos; o sea, a mayor riesgo menor respuesta clínica.

Tabla 12. Control clínico de la hipertensión arterial alcanzado con el captopril según grupos de riesgo estratificado.

Riesgo	Control clínico (Pacientes controlados)						
	Microdosis		Tabletas		p	RV	IC 95%
	Nº	%	Nº	%			
Bajo (n=87)	75	86,2	66	75,9	0,11	-	-
Intermedio (n=159)	121	76,1	76	47,8	0,00	3,4	2,1-5,4
Alto (n= 22)	14	63,6	6	27,3	0,01	4,6	1,3-16,4

Fuente: Registro primario.

En relación con la estratificación del riesgo, estos estratos aportan no solo la mayor cantidad de casos, sino que contribuyen a una mayor mortalidad. Ong expresa la utilidad de los medicamentos que actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona, tanto para el control de la presión arterial como de

los otros factores de riesgo cardiovascular.¹¹⁷

En el estudio PRESCAP⁵⁰ se constató que solo el 41,4 % de los pacientes estaban controlados, lográndose el mayor porcentaje en pacientes con bajo riesgo (91,7 %), datos que coinciden con resultados del estudio HICAP¹¹⁸, donde las cifras de control clínico fueron muy bajas (39,3 %), en particular en pacientes con mayor riesgo, como los diabéticos (10,5 % de controlados).

Estos resultados tienen aspectos interesantes: primero se ha logrado un mejor control clínico de los pacientes con mayor severidad de la enfermedad con la microdosis de captopril y en segundo lugar, el grado de control ha disminuido a medida que se ha incrementado la severidad, con independencia del tipo de preparado, lo cual explica la necesidad del uso de una mayor dosis o la combinación de varios medicamentos en los estadios más avanzados, lo cual coincide con las guías consultadas.^{95,115}

Ninguno de estos aspectos ha sido objeto de investigación con microdosis, por lo que no es posible compararlos y será preciso replantearse algunos aspectos investigativos con el fin de lograr un nuevo modelo de tratamiento que esté presente a la hora de implementar cualquier estrategia en los pacientes hipertensos.

Las tablas 13 y 14 muestran la evolución de las cifras tensionales sistólica y diastólica, respectivamente, expresadas por las medias aritméticas. Se logró un descenso de ambas por debajo de lo que se considera control clínico (140/90 mm Hg)⁴³ con los dos tratamientos, aun cuando no se alcanzó la normalidad de ellas (menor de 120/80 mm Hg) y además con la microdosis se alcanzaron cifras tensionales sistólicas de 2,8 mm Hg y de 3,1 mm Hg la diastólica por debajo de la obtenida con las tabletas al final del tratamiento (p=0,00).

Tabla 13. Comparación de ambas modalidades de tratamiento según la evolución de la tensión arterial sistólica.

Etapa del tratamiento	Microdosis		Tabletas		p
	Media (mm Hg)	Desviación estándar	Media (mm Hg)	Desviación estándar	
Pretratamiento	160,3	13,9	159,9	16,4	0,75
Seis meses	134,6	10,1	136,2	12,7	0,03
Año	132,8	6,3	135,6	9,2	0,00

Fuente: Registro primario.

Tabla 14. Comparación de ambas modalidades de tratamiento según la evolución de la tensión arterial diastólica.

Etapa del tratamiento	Microdosis		Tabletas		p
	Media (mm Hg)	Desviación estándar	Media (mm Hg)	Desviación estándar	
Pretratamiento	93,9	9,4	93,2	9,9	0,54
Seis meses	86,8	7,2	89,7	8,7	0,00
Año	84,3	4,2	87,4	7,3	0,00

Fuente: Registro primario.

Las evidencias demuestran que las reducciones de la presión arterial sistólica y diastólica, incluso en valores pequeños, producen una disminución del índice de daño a órganos diana y de la mortalidad cardiovascular. Carter y colaboradores constataron una reducción media de la tensión arterial de 6,8/4,5 mm Hg en el grupo control y de 20,7/9,7 mm Hg en el grupo de intervención ($p < 0,05$) para la comparación de la presión arterial sistólica entre grupos; constataron además que la diferencia ajustada en la presión arterial sistólica fue de -12,0 (intervalo de confianza (IC) del 95 %, -24,0 a 0,0) mm Hg, mientras que la diferencia ajustada en la diastólica fue de -1,8 (IC 95 %, -11,9 a 8,3) mm Hg. ¹¹⁹

Heran y colaboradores constataron una disminución promedio de 8 y 5 mm Hg de la tensión arterial sistólica y diastólica, respectivamente, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, sin diferencias entre los diferentes

medicamentos de ese grupo farmacológico, con una duración de seis semanas de seguimiento.⁹⁴ Mahmud y Freely, al comparar una polipíldora y otros agentes administrados de manera individual, observaron una mayor reducción de la presión arterial media con el captopril, al comprobarse un descenso de 11 ± 1 mm Hg.¹²⁰

Los investigadores que formaron parte del estudio Pressfarm, donde se incluyó atención farmacéutica, constataron que los valores de la presión arterial sistólica (PAS) disminuyeron como promedio 11 mm Hg en el grupo control (GC) y 16,08 mm Hg en el grupo de intervención (GI) a los tres meses, así como 14,7 mm Hg en el GC y de 20,95 mm Hg en el GI a los seis meses de tratamiento. El promedio de descenso de las cifras de la presión arterial diastólica (PAD) a los tres y a los seis meses fue menor en comparación con la sistólica.¹²¹

Castillo Ferrer y colaboradores lograron una disminución significativa de la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, en el orden de 70 mm Hg y 24 mm Hg respectivamente, con el uso de combinaciones de medicamentos hipotensores, con un descenso menor con la monoterapia. En esa investigación el medicamento más utilizado fue el captopril.¹²² Gómez Marcos y colaboradores, en un estudio de intervención en pacientes hipertensos con riesgo vascular, obtuvieron una reducción de la presión arterial sistólica de 9,72 mm Hg y diastólica de 3,84 mm Hg, con cambios en su estilo de vida.¹²³

Los resultados de esta investigación muestran que descensos significativos de las cifras tensionales pueden obtenerse con el captopril, al cambiar su forma farmacéutica y la vía de administración; alcanzándose una mejoría de las cifras de tensión arterial, en particular de la sistólica, en ambos grupos de

tratamiento, lo cual pudiera explicar por qué el control clínico fue superior en pacientes con más de 60 años, donde la hipertensión arterial sistólica aislada prevalece. ¹²⁴

El uso racional de los medicamentos requiere de un diagnóstico correcto, un conocimiento adecuado de la enfermedad, la selección del medicamento idóneo y el diseño de una pauta de administración que consiga la máxima efectividad con el mínimo riesgo; es por ello que la indicación de las dosis apropiadas de los medicamentos hipotensores es uno de los recursos efectivos y comprobados para el control de la hipertensión arterial. ¹²⁵

En la tabla 15 se muestra la dosis promedio para conseguir el control clínico por niveles de riesgo cardiovascular estratificado. Con la microdosis se necesitó una menor cantidad de captopril para obtener el mismo, lo cual es beneficioso en términos de eficacia y, por supuesto, expone al paciente a un menor peligro de toxicidad secundaria al uso del medicamento, lo que asociado al mejor control clínico alcanzado permite su utilización como tratamiento hipotensor.

Tabla 15. Dosis promedio necesaria para lograr control clínico.

Riesgo cardiovascular	Modalidad	
	Microdosis *	Tabletas *
Bajo	0,0172	76,52
Intermedio	0,0189	80,59
Alto	0,021	95,83

Fuente: Registro primario.

* Expresado en miligramos (mg) de captopril por día.

Estos resultados son comparables con los obtenidos en los estudios con microdosis que han sido referidos en el transcurso de la investigación, ^{19-22, 103,109-112}; ellos deben estar en correspondencia con la vía de administración, con el tipo de preparado que se ha administrado, ¹² y a pesar de ser el tema

que más polémica ha traído en la comunidad científica, abre paso a la realización de investigaciones con el objetivo de reforzar tales planteamientos, pues muchos de los medicamentos que se utilizan en la actualidad tuvieron una dosis diferente a la actual y se han ido adecuando con el decursar del tiempo.

La posibilidad de alcanzar la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda con inhibidores de la enzima convertidora, al reducir la carga hemodinámica excesiva mediante bloqueo de los efectos de la angiotensina II y preservando intacta la función ventricular, se ha denominado cardiorreparación.¹²⁶ Estos conceptos adquieren importancia clínica, ya que al lograrse la regresión de la hipertrofia adaptativa o patológica, es posible cambiar el pronóstico de estos enfermos, pues las alteraciones en la geometría del ventrículo izquierdo se relacionan con un aumento de la mortalidad en este grupo de pacientes, mayor en aquellos con diagnóstico de hipertrofia cardíaca.¹²⁷

En la tabla 16 y en la figura 6 se evidencia el efecto del tratamiento con captopril sobre la masa ventricular izquierda. De manera general se constató una respuesta positiva con ambas modalidades, al lograrse la mejoría ecocardiográfica en el 24,2 % de la muestra (14,9 % con microdosis y 9,3 % con tabletas). No hubo pacientes con empeoramiento de la geometría ventricular.

Tabla 16. Resultados del patrón geométrico de la masa ventricular izquierda en pacientes tratados con captopril en las dos modalidades.

Patrón geométrico	Microdosis		Tabletas	
	Nº	%	Nº	%
Estable	228	85,1	243	90,7
Mejor	40	14,9	25	9,3
Total	268	100	268	100

Fuente: Registro primario.

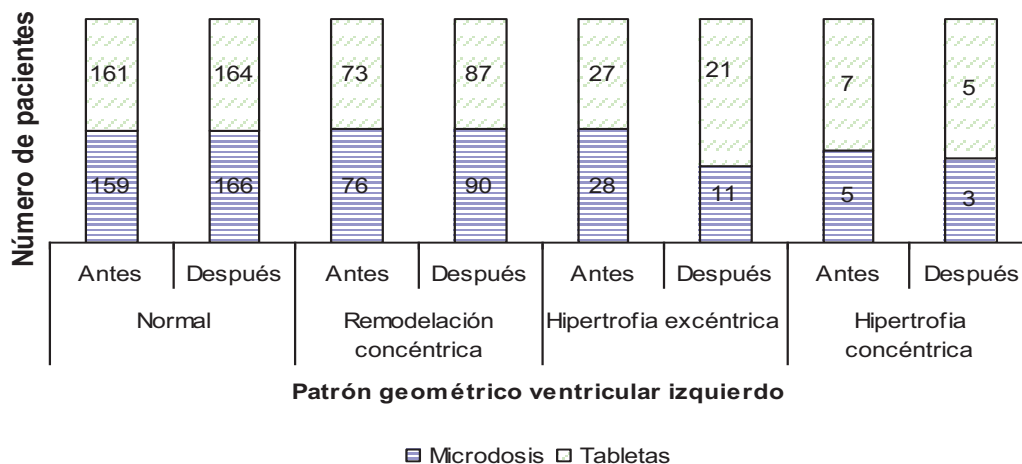


Figura 6. Comparación del patrón geométrico antes y después del tratamiento con captopril en las dos modalidades.

Fuente: Registro primario.

El valor de estos resultados consiste en que se alcanzó un efecto con la microdosis similar a las tabletas, un medicamento con una amplia evidencia en la cardiorreparación. No se han encontrado reportes en la literatura relacionados con el efecto de la microdosis de captopril sobre la geometría ventricular, por lo que los resultados de la presente investigación pudieran constituir el primer reporte sobre este tema.

El estudio ONTARGET demostró que el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona permite una regresión significativa de la hipertrofia ventricular, pues al comparar medicamentos con placebo, se comprobó que los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda presentaron una mayor mortalidad.¹²⁸ Teniente y colaboradores determinaron que el índice de masa ventricular izquierda disminuyó significativamente luego de 12 meses de tratamiento con captopril.¹²⁹

En una investigación llevada a cabo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, se obtuvo regresión anatómica del ventrículo izquierdo a corto plazo (12,83 % en seis meses);¹³⁰ datos que coinciden con la presente

investigación y que evidencian que el tratamiento de la hipertensión arterial con este medicamento logra reducir el patrón geométrico del ventrículo izquierdo.

En Camagüey, González Núñez y colaboradores, en un estudio de 178 pacientes hipertensos primarios, mayores de 18 años, con remodelación ventricular izquierda, el 12,4 % logró normalizar el patrón geométrico después del tratamiento farmacológico.¹³¹ Una investigación llevada a cabo por un equipo de trabajo, encabezado por el autor del presente estudio, constató regresión de la hipertrofia ventricular con captopril (microdosis y tabletas) en el 26 % de los pacientes tratados, lo que evidencia su efecto sobre la masa ventricular izquierda.¹³²

La eficacia de cualquier esquema terapéutico se basa en la evaluación sistemática y continua de varios parámetros clínicos y paraclínicos. En la presente investigación se evidencia que la microdosis de captopril ha sido eficaz en el control de la hipertensión arterial, lo que permite su utilización en el tratamiento de esta enfermedad, en la que los pacientes están propensos a complicaciones y en la que, con el arsenal terapéutico actual, no se logra un adecuado control clínico.

La microdosis pudiera convertirse en un arma importante para el tratamiento de esta enfermedad, aspecto que no solo influiría en su control clínico, sino que permitiría además disminuir el riesgo cardiovascular asociado, que es uno de los principales objetivos del tratamiento hipotensor. Una de las ventajas del tratamiento con la microdosis de captopril en comparación con las tabletas, fue lograr mejor control clínico con una menor cantidad del ingrediente farmacéutico activo (captopril) para su preparación y con menos concentración del medicamento utilizado para obtener el control clínico.

2.3.4.2.2 Seguridad medicamentosa

La farmacovigilancia es una actividad de la salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos. Está orientada a la toma de decisiones que permitan mantener la relación riesgo-beneficio de los medicamentos en una situación favorable o suspender su uso cuando esto no sea posible.⁹⁶ La aparición de reacciones adversas con medicamentos hipotensores tiene relevancia clínica, pues ello dificulta la adherencia al tratamiento.¹²⁹

La figura 7 muestra que con el tratamiento con microdosis se presentaron menos reacciones adversas que con las tabletas (5 en comparación con 45).

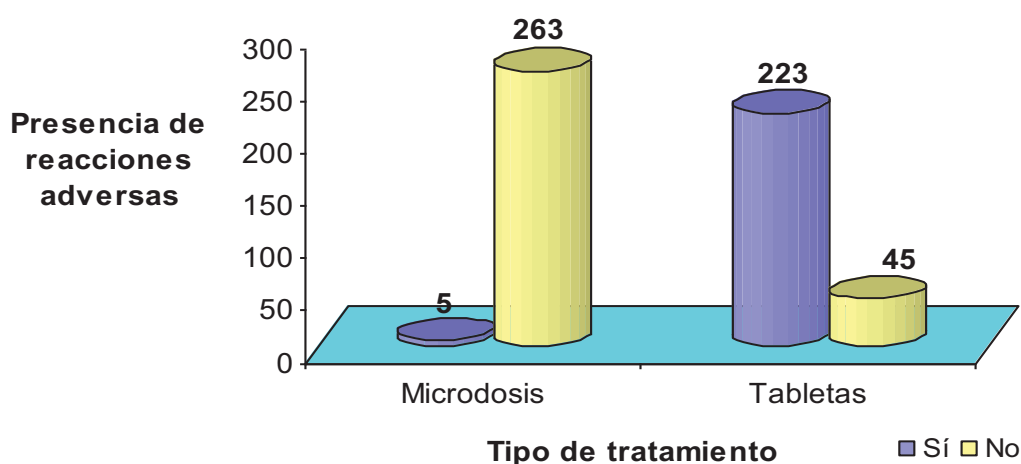


Figura 7. Cantidad de pacientes con reacciones adversas por modalidad de tratamiento.

Fuente: Registro primario.

La tabla 17 presenta las reacciones adversas que aparecieron luego del tratamiento con captopril, clasificadas según su gravedad. Se observa que:

- ◆ El captopril como medicamento produjo con mayor frecuencia reacciones adversas leves.
- ◆ En el grupo tratado con la microdosis de captopril solo aparecieron reacciones adversas leves.

Tabla 17. Frecuencia de aparición de reacciones adversas según su gravedad por modalidad de tratamiento.

Gravedad de la reacción adversa	Microdosis		Tabletas	
	Nº	%	Nº	%
Leve	5	100	37	82,2
Moderada	0	0	7	15,6
Grave	0	0	1	2,2
Total	5	100	45	100

Chi²: 56,69. p=0,00

Fuente: Registro primario.

En España, en un metaanálisis realizado por Puche y Luna, donde se incluyeron 52 977 pacientes, el porcentaje global de reacciones adversas medicamentosas fue del 3 %, siendo mayor entre los pacientes que visitaron un hospital general.¹³³

García Milián y colaboradores publicaron los resultados de un estudio en hipertensos inscritos por algún medicamento hipotensor en farmacias comunitarias seleccionadas en ocho provincias de Cuba. El captopril fue el medicamento más utilizado (31,9 %), en el que hubo un mayor porcentaje de incumplidores y el que produjo más eventos adversos. Las reacciones que causaron abandono terapéutico fueron la tos y las reacciones cutáneas.¹³⁴

En una investigación realizada por Santos y Martínez se encontró que el captopril fue el medicamento con mayor número de reacciones adversas (7,7 %), por lo que lo convierte en objeto de estudio y seguimiento en todas las latitudes.¹³⁵ En Camagüey, en el año 2009, el captopril fue el medicamento con más reacciones adversas reportadas: un total de 55 pacientes, de los cuales 50 presentaron tos. ^φ

Las reacciones adversas relacionadas con la acción farmacológica del captopril

^φ Datos tomados de las estadísticas del Buró farmacoterapéutico provincial de la Dirección provincial de salud de Camagüey, no publicados.

fueron las más frecuentes, al presentarse en el 7,5 % de los pacientes tratados con tabletas y en el 1,9 % con la microdosis. La tos fue la más frecuente y la hipotensión arterial observada con la microdosis desapareció con la disminución de la frecuencia de administración. (Tabla 18)

Tabla 18. Frecuencia de las principales reacciones adversas al tratamiento con captopril según el mecanismo de su producción por modalidades.

Reacción adversa	Microdosis (n=268)		Tabletas (n=268)	
	Nº	%	Nº	%
Relacionadas con su acción farmacológica	5	1,9	20	7,5
Tos	3	1,1	16	6,0
Hipotensión arterial	2	0,8	4	1,5
Relacionadas con su estructura química	0	0	10	3,7
Disgeusia	0	0	7	2,6
Rash cutáneo	0	0	3	1,1
No específicas	0	0	15	5,7
Mareos	0	0	10	3,7
Congestión nasal	0	0	2	0,8
Diarreas	0	0	2	0,8
Hipoglucemia	0	0	1	0,4

Fuente: Registro primario.

Es evidente que la microdosis de captopril produce el mismo tipo de reacciones adversas que con las tabletas, lo que tiene relevancia, pues confirma que la microdosis no modifica la acción farmacológica del captopril, sino que sus ventajas se producen por el uso de una menor dosis en este tipo de preparado, en este caso una solución administrada por una vía, bucal y sublingual, que ha sido utilizada para los preparados en tabletas y en esta ocasión se utiliza para esta modalidad terapéutica.

La totalidad de las reacciones adversas con el uso de la microdosis aparecieron en la primera hora, a diferencia de aquellas secundarias al uso de tabletas, las que se presentaron más tardíamente, lo que puede deberse a la rapidez con que se establece la acción de las microdosis (tabla 19).

Tabla 19. Principales reacciones adversas según el tiempo de aparición en ambas modalidades terapéuticas.

Tiempo de aparición	Modalidad terapéutica			
	Microdosis (n=268)		Tabletas (n=268)	
	Nº	%	Nº	%
Minutos	2	40	2	5,6
Horas	3	60	2	8,3
Días	0	0	21	30,5
Semanas	0	0	19	52,8
Meses	0	0	1	2,8
Total	5	100	45	100

Fuente: Registro primario.

La tabla 20 muestra la fuerza de causalidad entre el medicamento y la aparición de reacciones adversas. Con la microdosis todas las sospechas tuvieron una causalidad dudosa.

Tabla 20. Reacciones adversas clasificadas según su causalidad en ambas modalidades terapéuticas.

Causalidad	Modalidad terapéutica			
	Microdosis (n=268)		Tabletas (n=268)	
	Nº	%	Nº	%
Definida	0	0	28	62,2
Probable	0	0	16	35,6
Posible	0	0	1	2,2
Dudosa	5	100	0	0
Total	5	100	45	100

Fuente: Registro primario.

En relación con el preparado en microdosis, no se han encontrado reportes en la literatura sobre reacciones adversas, aunque sí coincide con lo reportado para el captopril como medicamento, pues las reacciones adversas descritas para el captopril en tabletas aparecen descritas en la literatura, son conocidas, no así para la microdosis de captopril (no conocidas).

Si este análisis se realiza con el captopril como medicamento, entonces la

mayoría serían clasificadas como definidas, pues no han aparecido reacciones adversas nuevas (no conocidas) con la microdosis de captopril. En este caso se ha preferido realizar la evaluación a partir de la novedad de la microdosis como modalidad terapéutica en la hipertensión arterial, reafirmando lo planteado con anterioridad.

En el presente estudio se demuestra que la microdosis de captopril, para el tratamiento de la hipertensión arterial, brinda seguridad al paciente, ya que el número de manifestaciones indeseables ha disminuido en la medida en que se han reducido las dosis necesarias para obtener un efecto terapéutico. Se manifiesta que la microdosis de captopril ha sido segura para el tratamiento de la hipertensión arterial, al producir menos reacciones adversas; aspecto que debe estar relacionado con las pequeñas cantidades del medicamento que se administran a cada paciente y cuyos resultados coinciden con otras investigaciones realizadas, tanto con microdosis de medicamentos de patente como de plantas medicinales.^{6, 19-22, 109-112}

2.3.4.2.3 Adherencia al tratamiento farmacológico

La adherencia a la terapéutica es parte del comportamiento humano y expresión de la responsabilidad de los individuos con su cuidado y el mantenimiento de su salud; así pues, es un problema central en la hipertensión arterial, de ahí que se haya dirigido la búsqueda de las variables de interés hacia la comprensión de la conducta de adherencia, cuyo análisis desde el punto de vista funcional está ofreciendo interesantes alternativas.¹³⁶

La adherencia al tratamiento es un proceso complejo en el que participan diversos factores biológicos, sociales y emocionales, así como barreras de orden práctico y logístico, como administrar en el horario y con la adecuada

posología cada uno de los medicamentos, el tipo de dieta, el equilibrio entre actividad y descanso, el monitoreo de la presión arterial, el aprendizaje de alternativas, entre otras acciones, que son tareas dinámicas, complejas y al mismo tiempo desafiantes.¹³⁷

La figura 8 muestra la adherencia al tratamiento con captopril. Se observa que:

- ◆ Se mejoró el porcentaje de pacientes con adherencia total al compararse con la etapa antes de iniciar el tratamiento.
- ◆ Con la microdosis se obtuvo una mejor adherencia que con las tabletas, al alcanzarse un 69,6 % de pacientes con adherencia total al tratamiento al final del año.

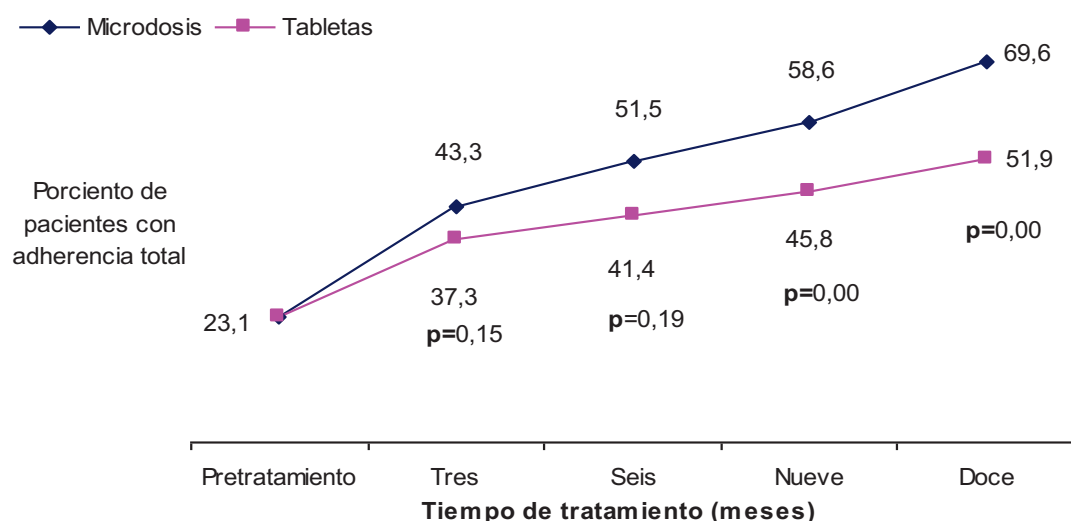


Figura 8. Comportamiento de la adherencia total de los pacientes al tratamiento con captopril en ambas modalidades durante un año.

Fuente: Registro primario.

Estudios aislados sobre adherencia al tratamiento muestran que el control de la hipertensión arterial permanece entre el 20 y el 40 %, debido a una tasa creciente de abandono después del inicio de la terapéutica.¹³⁸ La Rosa y colaboradores determinaron que las creencias que tiene el paciente acerca del tratamiento como beneficio para su salud, los conocimientos adecuados sobre las características de la enfermedad, así como la capacidad para cumplir el

tratamiento con autodisciplina son los que más se asocian a la correcta adherencia terapéutica.¹³⁹

Los trabajos realizados en los últimos años, tanto en el ámbito nacional como internacional, revelan que cerca del 50 % de los pacientes hipertensos son incapaces de cumplir un régimen higiénico-sanitario y de llevar, de manera correcta, un tratamiento farmacológico, en especial cuando este se extiende por más de un año.¹⁴⁰

Herrera y colaboradores muestran que la adherencia al tratamiento farmacológico en su estudio fue de 56,2 %.¹⁴¹ Llibre y colaboradores, determinaron que solo entre el 47 y el 68 % de la muestra que formó parte de su investigación tuvo una buena adherencia al tratamiento hipotensor, lo que se asoció a un bajo control clínico.¹⁴²

La magnitud del incumplimiento del tratamiento en la hipertensión arterial alcanza cifras relevantes, aunque ha disminuido en los estudios realizados en los últimos cinco años. Gómez Marcos, en un análisis sobre cumplimiento del tratamiento, constataron que el 32,53 % de los pacientes estudiados fueron incumplidores.¹⁴³

Agámez Paternina y colaboradores encontraron que la presencia de algún efecto adverso se relacionó con la falta de adherencia a la toma de sus medicamentos, aspecto que en la literatura es considerado de vital importancia, aunque no constituye el más relevante; de igual manera reportan que ningún paciente presentó problemas económicos para la adquisición del tratamiento hipotensor y que solo 40 pacientes no consiguieron su medicamento regularmente en la farmacia (17,39 %).¹⁴⁴

Una de las estrategias en la actualidad para mejorar la adherencia al tratamiento es la utilización de preparados que permitan la administración una vez al día o que contengan varios principios activos, con el objetivo de evitar al paciente una mayor carga terapéutica; sin embargo, como se ha referido, la adherencia es un proceso multifactorial, donde no solo influye la frecuencia en que es administrado el medicamento, sino que está asociado a otros elementos, como son: el grado de bienestar que se produzca en el paciente, lo cual depende del grado de control clínico que se alcanza, la seguridad, la interrelación que se establezca entre el médico y el paciente, el costo de la medicación, entre otros.

En esta investigación muchos de estos factores han sido modificados y, por lo tanto, el paciente ha percibido los beneficios; pues a pesar de que pudiera ser un inconveniente transportar el frasco que contiene el preparado de microdosis, de igual manera se debe hacer con cualquier otro medicamento que se expendan en este tipo de envase, es decir no ha sido este aspecto una causa de falta de adherencia al tratamiento.

Otro aspecto a tener en cuenta es que en la actualidad la mayoría de los medicamentos aprobados en Cuba para el tratamiento de la hipertensión arterial tienen una frecuencia de administración de al menos dos o tres veces al día y, además, no se cuenta con preparados de acción prolongada ni con parches, entre otras variantes;¹⁴⁵ por lo que estos factores en Cuba no deben ser los determinantes para censurar o determinar la mayor calidad de un medicamento, pues lo más importante es el grado de bienestar que obtenga el paciente ante el esquema terapéutico científicamente planteado por su médico.

2.3.4.2.4 Costo del tratamiento con microdosis

La eficiencia implica que la elección de los tratamientos se realice de forma tal que se logre el beneficio máximo con los recursos a disposición de la comunidad; por lo tanto, medir el impacto es una necesidad, con el objetivo de evaluar el beneficio tangible y la repercusión del resultado; es decir, la elección dependerá tanto de los resultados como de los costos relativos.¹⁴⁶

La hipertensión arterial requiere de una actuación de liderazgo y coordinación, pues para que se logre una mejoría en el tratamiento y en el control de la presión arterial, es necesaria la cooperación multisectorial (pacientes, profesionales sanitarios, industria, medios de comunicación social, educadores para la salud, planificadores sanitarios y gobiernos) y de una manera especial la familia de cada uno de los pacientes hipertensos, que tienen la obligación de contribuir con su tratamiento.¹⁴⁷

Por tales razones, es necesario estructurar y aplicar políticas sanitarias específicas, a mediano y a largo plazo, que promuevan el abordaje de este grave problema de salud pública, pues aunque es cierto que los medicamentos son en muchos casos caros, también lo es que en la actualidad se cuenta con diversas opciones de tratamiento.¹⁴⁸

En la tabla 21 se describen los resultados del cálculo del costo del tratamiento con captopril por modalidades, sobre la base de la dosis media necesaria para alcanzar el control clínico, mediante el cálculo promedio en los tres estratos (ver tabla 13). Por lo que si una tableta de 25 mg tiene un costo aproximado de 0,02 pesos en moneda nacional, entonces se demuestra que la microdosis de captopril:

- ◆ Permite un ahorro notable de recursos monetarios que sobrepasan los 64 000 pesos en moneda nacional por año de tratamiento al compararse con el tratamiento en tabletas.
- ◆ Permite un ahorro de recursos materiales por concepto de captopril utilizado para el tratamiento de 81 26735,52 mg lo que equivale a 325 069,4 tabletas de captopril de 25 mg.

Tabla 21. Descripción del costo del tratamiento con captopril en ambas modalidades.

Costo promedio del tratamiento	Captopril microdosis		Captopril tabletas	
	Dosis promedio §	Costo *	Dosis promedio §	Costo *
Por paciente/día	0,076	0,0000608	84,31	0,067
Por paciente/mes	2,28	0,001824	2529,3	20,1
Por paciente/año	27,36	0,021888	30351,6	241,2
Por 268 pacientes/año	7332,48	5,86594	8134068	64641,6

§ mg de captopril.

* Pesos moneda nacional.

De esta manera se puede concluir que el posible impacto económico se hace tangible en ahorro de recursos, tanto para los pacientes como para el Estado.

2.3.4.3. Tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial esencial con microdosis de captopril. Estudio de tres años

2.3.4.3.1. Eficacia

El control de la tensión arterial a largo plazo es un factor determinante de la progresión del daño cardiovascular en el paciente hipertenso, lo cual es muy difícil de lograr en las condiciones actuales, en particular por los diversos y engorrosos esquemas terapéuticos que se proponen. Los resultados de la presente investigación evidencian como mejoró el control clínico de los pacientes a medida que transcurrió el tiempo, llegándose a alcanzar un 85 % en el tercer año (2009) (Figura 9).

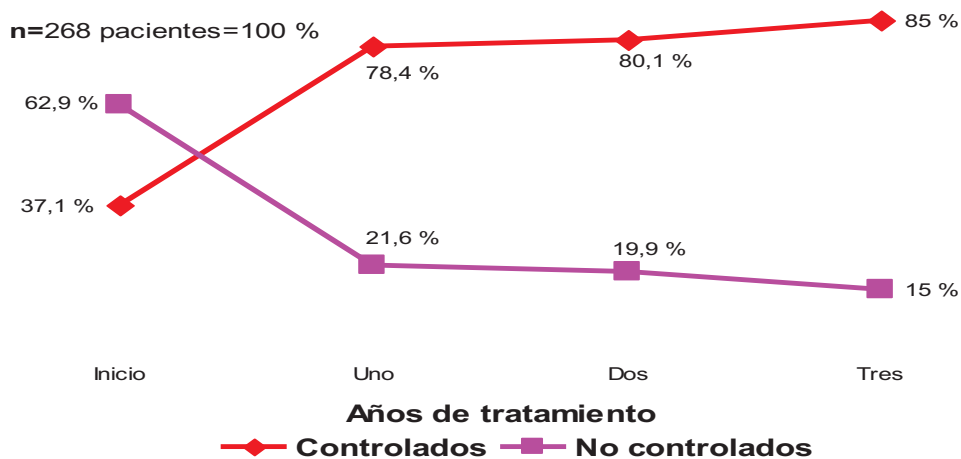


Figura 9. Control clínico a largo plazo de los pacientes tratados con microdosis de captopril.

Fuente: Registro primario.

La figura 12 muestra la evolución de la tensión arterial en los pacientes tratados con la microdosis de captopril. Se evidencian los siguientes resultados:

- ◆ Reducción de $35 \pm 7,3$ mm Hg de la tensión arterial sistólica.
- ◆ Reducción de $21,4 \pm 0,4$ mm Hg de la tensión arterial diastólica.
- ◆ Reducción de $13,9 \pm 0,8$ mm Hg de la tensión arterial media.

Los resultados reflejan un importante descenso de las cifras de tensión arterial, lo cual supera lo obtenido en estudios con medicamentos convencionales.¹⁵⁰

No se encontraron en la literatura reportes de investigaciones con microdosis que permitan comparar los resultados.

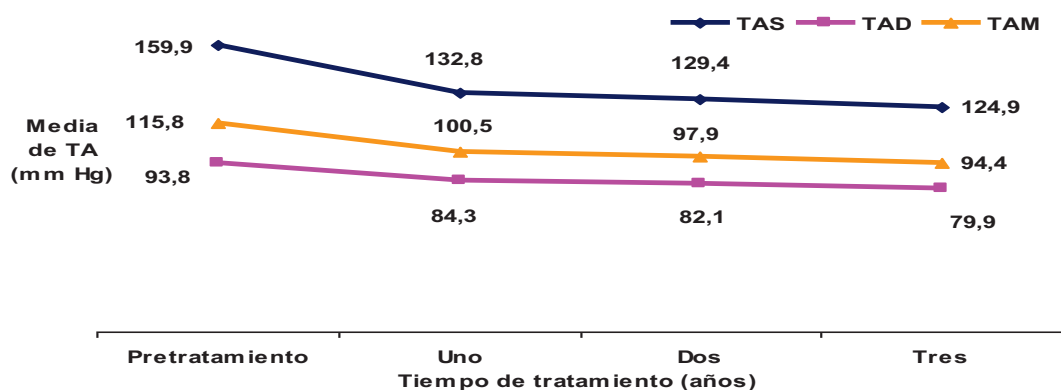


Figura 12. Evolución de la tensión arterial luego del tratamiento con la microdosis de captopril.

Fuente: Registro primario.

Mantener una presión arterial normal tiene un impacto significativo en la reducción de la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular.¹⁴⁹ Una reducción de la presión arterial media en la población entre 5 y 6 mmHg, como promedio, puede reducir la mortalidad cerebrovascular en un 35 a 40 % y la enfermedad isquémica del corazón en un 15 a 20 %.⁴³

En la tabla 22 se relacionan las principales complicaciones vasculares que aparecieron durante el tiempo que duró la investigación; obsérvese que solo se produjeron cuatro (1,5 % de los pacientes), de ellas ninguna con compromiso para la vida del paciente.

Tabla 22. Complicaciones vasculares sufridas por los pacientes durante el tiempo del tratamiento con la microdosis de captopril.

Complicaciones	Nº	% contra el total de pacientes (268)
Ataque transitorio de isquemia cerebral	2	0,7
Angina de pecho	1	0,4
Insuficiencia arterial periférica	1	0,4
Total	4	1,5

Fuente: Registro primario.

Estos resultados son alentadores, pues una variable “dura” que define la eficacia de cualquier intervención sanitaria es la mejoría de las cifras de morbi-mortalidad y está relacionado con la cantidad de pacientes que logran alcanzar el control clínico sin complicaciones asociadas al tratamiento y en el caso de la hipertensión arterial por el descenso progresivo, tanto de la tensión arterial sistólica como diastólica, hasta cifras consideradas como normales.

Los beneficios en la prevención de la enfermedad coronaria y del ictus son debidos a la reducción de la presión arterial, porque las complicaciones de la hipertensión arterial empeoran el pronóstico del enfermo, mucho más si el tiempo de evolución de la enfermedad progresa.¹⁵¹

Diversos ensayos clínicos han mostrado el beneficio de la reducción de la presión arterial en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, lo cual está en relación directa con el descenso de la presión arterial conseguido con los distintos medicamentos hipotensores de primera línea,¹⁵² y esto fue observado en todos los grupos de edades, incluso en los pacientes mayores de 80 años, como se demostró en el estudio HYVET.¹⁵³

En una reciente revisión sistemática y en un meta análisis, ambos publicados por Rothwell y colaboradores, que incluyeron 389 (28 %) de los 1 272 estudios en los que se disponía de la media y la desviación estándar, los autores observaron que un 12,7 % de la variabilidad de la presión arterial durante el seguimiento era atribuida a los pacientes y a las características del ensayo clínico, mientras que un 67,6 % sería atribuido al tipo de medicamento hipotensor al cual fueron asignados. Los efectos del tratamiento sobre la variación interindividual de la presión arterial se correlacionaron con los efectos sobre el riesgo de ictus, con independencia de las diferencias en la presión arterial sistólica media.^{154,155}

Estudios de observación han demostrado que la relación de la elevación de la presión arterial con el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular es de tipo continua, a partir de niveles de presión arterial por encima de 115/75 mmHg.¹⁵⁶

La disminución de las complicaciones observada en este estudio debe estar relacionada con el control clínico del grupo de pacientes tratados con la microdosis, así como con la disminución mantenida de las cifras tensionales, tanto sistólicas como diastólicas, alcanzadas durante el transcurso de la investigación.

2.3.4.3.3 Seguridad medicamentosa

Uno de los aspectos novedosos de la investigación es la evolución temporal de las reacciones adversas durante el tratamiento con la microdosis. Hubo una disminución del número de reacciones adversas en el segundo y tercer años (tres y dos respectivamente); aspecto que evidencia la seguridad que se logra con esta modalidad terapéutica y los resultados que se presentan abren las puertas a futuras investigaciones sobre las reacciones adversas en pacientes hipertensos.

No han sido encontrados en la literatura estudios, nacionales o internacionales, que reporten resultados similares a los alcanzados con este preparado, es decir con captopril en microdosis. En el caso de investigaciones con captopril en tabletas, en un metaanálisis realizado en España por Puche y Luna, se observó que los IECAs ocupan el cuarto lugar entre todos los medicamentos responsables de reacciones adversas.¹³³ Lo constatado en la investigación coincide con otros estudios realizados con microdosis de medicamentos de patente o de plantas medicinales.^{19-22, 109-112}

2.3.4.3.3. Adherencia terapéutica

El incumplimiento del tratamiento o mala adherencia terapéutica es una de las principales razones del fracaso de algunas estrategias que, por otra parte, han demostrado su efectividad en el tratamiento y control de diversas enfermedades, como las que conciernen al área cardiovascular. El impacto potencial del incumplimiento terapéutico en resultados de tratamiento y costos es elevado. Se ha estimado que de las más de 2 000 millones de prescripciones anuales realizadas en Estados Unidos, solo la mitad se cumplen de manera adecuada y muchos expertos afirman que el incumplimiento es responsable de una proporción importante del gasto sanitario.¹⁵⁸

Uno de los principales motivos, por el cual los beneficios obtenidos en los ensayos clínicos con hipotensores en la reducción de la morbi-mortalidad no se observan en la práctica clínica habitual, es el incumplimiento del tratamiento farmacológico. Es evidente que si el paciente no toma la medicación, esos beneficios no se obtendrán.¹⁵⁷

La figura 11 evidencia que la adherencia al tratamiento se incrementó a medida que los pacientes fueron tratados con la microdosis de captopril, alcanzándose el 74,6 % de pacientes con adherencia total y desapareciendo los pacientes sin adherencia.

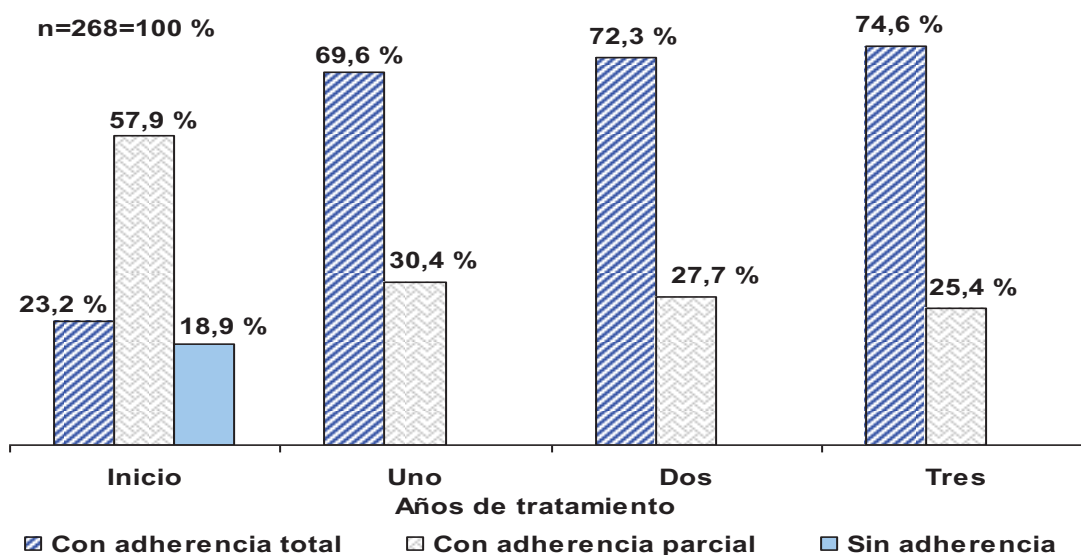


Figura 11. Comportamiento de la adherencia al tratamiento a largo plazo con microdosis de captopril.

Fuente: Registro primario.

Existen escasos reportes publicados con cualquier tratamiento convencional que muestren cifras de adherencia que se acerquen a los resultados de la presente investigación, solo Fernández y colaboradores constataron que el 97 % de los pacientes tomaban entre el 80 y el 100 % de las dosis, es decir que tampoco lo hacían de manera continua.¹⁶⁶ En España, la prevalencia del incumplimiento farmacológico en enfermedades crónicas oscila entre el 16 y 75 %, con una importante variabilidad en cuanto al método de medida.¹⁵⁹

Es conocido que un 25 % de los pacientes que siguen un tratamiento crónico tienen problemas de cumplimiento, lo que representa un importante desafío en la práctica clínica. La falta de adherencia se relaciona con un peor grado de control, de manera que una buena adherencia terapéutica sería un marcador indirecto de comportamiento saludable sobre otros aspectos no farmacológicos como la dieta, el ejercicio físico, y otras variantes.¹⁶⁰

La falta de cumplimiento es uno de los principales factores responsables en las diferencias entre los resultados de los ensayos clínicos y la efectividad real encontrada en la práctica clínica diaria, y contribuye a un control insuficiente de los factores de riesgo cardiovascular; por lo tanto, el incumplimiento terapéutico a largo plazo es uno de los problemas más importantes que se enfrenta en el tratamiento de las enfermedades crónicas en la práctica clínica; puesto que disminuye la eficiencia sanitaria, con una falta de consecución de los objetivos de tratamiento y un aumento de los costos sanitarios asociados.¹⁶¹

La adherencia disminuye a medida que la terapia se alarga, por lo tanto, los tratamientos curativos y rehabilitadores producen tasas más altas de cumplimiento que los preventivos. Las enfermedades agudas con síntomas molestos producen mayor grado de cumplimiento, mientras que las enfermedades crónicas y las asintomáticas lo presentan en un menor grado.¹⁶²

En un estudio realizado por Sicras y colaboradores, se reportó una adherencia del 82,4 % en pacientes hipertensos sin dislipidemia, superior al 79 % en los dislipidémicos sin HTA y aquellos donde se combinaron ambos factores de riesgo fue de 81,2 %.¹⁶³

Varios autores, encabezados por Simpson, en un metaanálisis de 21 estudios (ocho ensayos clínicos y 13 estudios de cohorte) con una muestra de 46 847

individuos, de los cuales 19 633 habían estado asignados a grupos placebo, sobre asociación entre adherencia terapéutica y mortalidad cardiovascular, constataron que una buena adherencia terapéutica se asoció a una menor mortalidad [Odds ratio 0,56 (IC 95%: 0,50-0,63)].¹⁶⁴ Arce y Monge observaron una adherencia al tratamiento hipotensor en menos del 70 % de los pacientes, superior en el sexo femenino.¹⁶⁵

Como causa de la escasa adherencia a un tratamiento crónico se destaca la ausencia de síntomas, el temor a las reacciones adversas y el desconocimiento de los riesgos derivados de la propia enfermedad. Se han identificado diversas estrategias que mejoran la adherencia; la microdosis forma parte de este conjunto de estrategias, que en ocasión de la presente investigación ha evidenciado la utilidad como modalidad terapéutica y ha reafirmado que un tratamiento menos complejo, seguro y con un menor costo ha permitido incrementar el grado de cumplimiento del tratamiento a largo plazo.

Se ha evidenciado tanto la eficacia, como la seguridad y el bajo costo del tratamiento con microdosis de captopril; lo que constituye en sí, una novedad en la clínica luego de haberse evaluado de manera integral al paciente hipertenso. Se reportan cifras superiores a las que se han encontrado en la literatura para el tratamiento con captopril en tabletas.

2.3.5 Validez del estudio

2.3.5.1 Validez interna del estudio

Se considera que el estudio tuvo validez interna ya que se efectuó una correcta selección de la muestra a estudiar, con criterios bien establecidos y con un adecuado diseño del tamaño muestral. El estudio fue conducido cumpliendo los requisitos de las buenas prácticas clínicas y fueron realizadas visitas de

monitoreo a los pacientes por parte de un miembro del equipo de investigación. La microdosis demostró ser eficaz en el control de las cifras tensionales, piedra angular en el tratamiento de la hipertensión arterial, pues es la única forma de modificar su curso.

2.3.5.2 Validez externa

Los resultados obtenidos en la investigación permiten valorar la generalización de esta modalidad terapéutica a toda la población adulta que padezca de hipertensión arterial. Además, debe tenerse en cuenta a la hora de indicarla los mismos criterios del estudio, como contraindicaciones para la administración de las microdosis y de los IECAs. Y, por supuesto, debe ser indicada por un personal médico con la calificación necesaria.

2.3.6 Conclusiones del capítulo II

La microdosis de captopril resultó ser:

- Eficaz y rápida para el tratamiento de la urgencia hipertensiva.
- Más eficaz que las tabletas de captopril para el control clínico de la hipertensión arterial esencial, en especial en pacientes con más de 60 años de edad, de grado hipertensivo II-III y con mayor riesgo cardiovascular asociado.
- Tan eficaz como las tabletas de captopril en sus efectos sobre el patrón geométrico ventricular izquierdo.
- Segura para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial al producir un menor número de reacciones adversas, con una causalidad dudosa y por los mismos mecanismos que las producidas por las tabletas.
- Menos costosa que las tabletas para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

3. CONCLUSIONES

- ◆ En la muestra del estudio la hipertensión arterial fue más frecuente en pacientes con más de 60 años de edad, del sexo femenino, con riesgo cardiovascular intermedio, con escaso control clínico y con una baja adherencia a los esquemas de tratamiento.
- ◆ La microdosis de captopril resultó ser:
 - Eficaz y rápida para el tratamiento de la urgencia hipertensiva.
 - Más eficaz que las tabletas de captopril para el control clínico de la hipertensión arterial esencial, en especial en pacientes con más de 60 años de edad, de grado hipertensivo II-III y con mayor riesgo cardiovascular asociado.
 - Tan eficaz como las tabletas de captopril en sus efectos sobre el patrón geométrico ventricular izquierdo.
 - Segura para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial al producir un menor número de reacciones adversas, con una causalidad dudosa y por los mismos mecanismos que las producidas por las tabletas.
 - Menos costosa que las tabletas para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

4. RECOMENDACIONES

- ◆ Sugerir se valore la generalización de la microdosis de captopril para el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial esencial.
- ◆ Realizar estudios con terapias combinadas de hipotensores en microdosis para aquellas condiciones clínicas donde no se hayan obtenido resultados positivos en la presente investigación.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canciano Chirino E, Cruz Suárez D, Rapado Vera M. Prescripción terapéutica razonada y método clínico, un problema a resolver desde las actuales universidades municipales. *Revista de Ciencias Médicas La Habana* [serie en Internet]. 2010 Jun [citado 22 jun 2010]; 16 (1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://www.cpicmha.sld.cu/hab/Vol16_1_10/hab04110.html
2. Zapatero Gaviria A, Barba R, Ruíz Giardin JM, Losa García JE, Marcos Martínez J, Plaza Canteli S, et al. Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna. *Rev Clin Esp.* 2010: 1-7.
3. De Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care.* 2008;17:216–23.
4. Martínez Bravo E. Farmacología, medicina tradicional y microdosis. Cuaderno de trabajo N ° 9. México: Herbal; 1997.
5. Estrada Urroz R. La dosimetría y su pasajera presencia en la medicina mexicana. *Elementos: ciencia y cultura.* 2006; 13(062):43-55.
6. Ávila Guethón J, Méndez Hernández E. Experiencias en el uso de microdosis de medicamentos [monografía en Internet]. *Alta alegremía. com.* ar: editorial; 2009 [citado 3 Ago 2009]. Disponible en:
http://www.altaalegremia.com.ar/contenidos/Experiencias_uso_Microdosis_Medicamentos.html
7. Moglia JC, Castiglione MC. Microdosis de plantas medicinales: Una alternativa para la utilización sustentable de los recursos vegetales del Bosque Chaqueño. *Comunicación. Quebracho.* 2008; 15:64-67.
8. Martínez Bravo E, Villalta M. La microdosis en Cuba. *Multimed.* 1997; 1(1): 1-6.
9. Borzecki AM, Kader B, Berlowitz DR. The epidemiology and management of severe hypertension. *Journal of Human Hypertension.* 2010; 24: 9–18.
10. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA.* 2010; 303:2043-50.
11. Vega Alonso AT, Lozano Alonso JE, Álamo Sanz R, Lleras Muñoz S, Escribano Hernández A, De la Iglesia Rodríguez P. Diseño de un estudio

- poblacional del riesgo cardiovascular en Castilla y León a través de los equipos de atención primaria. *Gac Sanit.* 2007; 21:84-7.
12. Martínez Bravo E. Descubrimiento de una vía sensorial. Hipotálamo-Cortical-Efectores de curación. Universidad autónoma de Zacatecas, México, 1997. p. 9-14.
 13. Arce Bustabad S. Inmunología clínica y estrés: En busca de la conexión entre el cuerpo y el alma. La Habana: Ecimed; 2007.
 14. Alvarado Alva JC. Farmacodinamia. En: *Farmacología*. Perú: Ed. AMP, 2009: p. 48-59.
 15. Galano AC. Desarrollo y aplicación clínica de la microdosis en Cuba. Series monográficas. Santiago de Cuba, 1995.
 16. Martínez Bravo E. Microdosis: medicina para un nuevo milenio. México: Ed. Universidad autónoma de Zacatecas; 2000: p. 124.
 17. Alvarado Alva JC. Farmacocinética. En: *Farmacología*. Perú: Ed. AMP, 2009: p. 16-47.
 18. Martínez Bravo E. Tratamiento con microdosis en enfermedades de la Mujer. México: Ed Ace, 2001: p. 34-40.
 19. Travieso Bello E, Castro Castro ZE, Planelles Roque JM. Cefaleas tratadas con microdosis de Ginkgo Biloba. *Rev méd electrón [serie en Internet]*. 2007 [citado 16 Ene 2009]; 29 (1):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol1%202007/tema05.htm>
 20. Travieso Bello E, Varela Rodríguez A, Castro Morillo E, Gómez Sotolongo Z. Microdosis de dipirona. Una nueva propuesta farmacéutica. *Rev méd electrón [serie en Internet]*. 2008 [citado 16 Ene 2009]; 30(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol1%202008/tema08.htm>
 21. Suárez Rodríguez B, Rivas Suárez S, Oramas O. Resultado del tratamiento con microdosis de naproxen en enfermos reumáticos. *Revista Cubana de Reumatología [serie en Internet]*. 2001 [citado 16 Ene 2009]; 3(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en:
http://www.socreum.sld.cu/bvrmlg_revista_electronica/v3_n2_2001/cartel_01.pdf

22. More Chang JK. Efectividad terapéutica de microdosis de indometacina en la reducción del dolor lumbosacro. [monografía en Internet]. Investigaciones; 2006 [citado 3 May 2007]. Disponible en:
<http://usua.50megs.com/Investigaciones.htm>
23. Dueñas Herrera A. La hipertensión arterial. Revista Cubana de Medicina [serie en Internet]. 2011 [citado 16 Ago 2011]; 50(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol50_03_11/med01311.htm
24. Sellén Crombet J. Definición y diagnóstico de la hipertensión arterial. En: Sellén Crombet J. Hipertensión arterial: diagnóstico, tratamiento y control. La Habana: Editorial Universitaria; 2008: p. 7-9.
25. Alcocer DBL, Parra CJZ, Hernández HH. Una versión minimalista sobre el tratamiento de la hipertensión arterial. Esquemas de tratamiento antihipertensor. Rev Mex Cardiol. 2008; 19 (1):3-6.
26. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ. 2010;340:c1693.
27. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Van DV, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. JAMA. 2010; 303:1841-7.
28. González-Juanatey JR, Mazón Ramos P. Prevención primaria farmacológica en hipertensión arterial y dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2008; 61:861-79.
29. López Menchaca R, Suárez Fernández C. Nuevos fármacos hipotensores. FMC: Nefrología e Hipertensión. 2007; 3(9):26-40.
30. Lenfant C. Funciona la prevención en la hipertensión?. En: Hernández-Hernández R, Velasco M, Armas-Padilla MJ, editores. Hipertensión arterial para el clínico. ESPAXS; 2008. p. 351-360.
31. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009; 338:b1665.
32. Chobanian AV. The Hypertension Paradox—More Uncontrolled Disease despite Improved Therapy. N Engl J Med. 2009; 361:878–87.

33. De la Sierra A. Aplicaciones del estudio ONTARGET a la práctica clínica. Hipertensión (Madr.). 2008; 25(4):137-40.
34. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med. 2008; 148:16-29.
35. Tigerstedt R, Bergman P. Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol. 1898; 8: 223-271.
36. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca. Br J Pharmacol. 1965;24: 163-169.
37. Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. Hypertension. 1991; 17:589-92.
38. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, Davis PB, Grob CH, Riehle JF, et al. Plasma renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. Am J Hypertens. 2009; 22:792–801.
39. Morón Rodríguez FJ. Hipertensión arterial. En: Cruz Valdés L, editora. Farmacología clínica. Ecimed; 2010. p. 133-158.
40. Rodríguez Gómez R, López de Castro García O, Álvarez Plasencia A, Guevara Chaviano E. Inhibidores enzimáticos de la angiotensina II (2da parte). Usos clínicos: actualidad y futuro. Gaceta Médica Espirituana [serie en Internet]. 2007 [citado 6 Ago 2008]; 9(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.9.\(2\)_21/p21.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.9.(2)_21/p21.html)
41. Torrado Durán S, Torrado Durán JJ, Escribano García MJ. Estudio de estabilidad de soluciones acuosas de captopril en concentración de 1mg/ml. Farmacia hospitalaria. 2005; 29 (1):30-36.
42. Mulla H, Hussain N, Tanna S, Lawson G, Manktelow BN, Tuleu C et al. Assessment of liquid formulations used in children. Arch Dis Child. 2011; 96:293-6.
43. Pérez Caballero MD, Dueñas Herrera A, Alfonso Guerra JP, Vázquez Vigoa A, Navarro Despaigne D, Hernández Cueto M, et al. Guía cubana para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. [monografía en Internet]. Infomed; 2008 [citado 3 Ago 2009]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/hipertension_arterial/indice_p.htm

44. Devereaux R. Cardiac involvement in essential Hypertension, prevalence, pathophysiology and prognostic implications. *Med clin North Am.* 1987; 5: 813-25.
45. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci.* 1939; 191: 332.
46. Martín Alfonso L, Bayarre Veá HD, Grau Ábalo JA. Validación del cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau) para evaluar la adherencia terapéutica en hipertensión arterial. *Rev Cubana Salud Pública [serie en Internet].* 2008 [citado 14 Mayo 2009]; 34 (1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34_1_08/spu12108.htm
47. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:xxx-xx.
48. Márquez Contreras E, Martín de Pablos JL, Gil Guillén V, Martel Claros N, Motero Carrasco J, Casado Martínez JJ. La inercia clínica profesional y el incumplimiento farmacológico: ¿cómo influyen en el control de la hipertensión arterial? Estudio CUMAMPA. *Hipertensión.* 2008; 25:187-93.
49. Castiñeira MC, González C, Ríos MT, Moliner JR, Crespo J, Domínguez M. ¿Sabemos tomar correctamente la presión arterial?. *Hipertens riesgo vasc.* 2009; 26(1):7-13.
50. Alonso-Moreno FJ, Llisterri Caro JL, Rodríguez-Roca GC, Ferreiro Madueño M, González-Segura Alsina D, Divisón Garrote JA, et al. [Primary care physicians behaviour on hypertensive patients with poor blood pressure control. The PRESCAP 2006 study]. *Rev Clin Esp.* 2008; 208(8):393-9.
51. Boyero Fernández I, Darromán Montesino I, Rodríguez Carrasco BB, Martínez Pérez R. La hipertensión arterial en el adulto mayor, una amenaza en la calidad de vida. *Revista de Ciencias Médicas La Habana [serie en Internet].* 2009 Ago [citado 22 jun 2010]; 15(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.cpicmha.sld.cu/hab/Vol15_2_09/hab04110.html
52. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico del 2009. [monografía en Internet]. MINSAP; 2010 [citado 3 Ene 2011]. Disponible en: <http://www.one.cu/aec2009.htm>

53. Delgado Vega M, García López V, Valdés González G, Flores Delgado M. Hipertensión arterial en la comunidad. (metaanálisis de 82 estudios). Arch. méd. Camagüey [serie en Internet]. 2002 Ago [citado 22 jun 2007]; 6 (Supl 3):[aprox. 12 p.]. Disponible en:
<http://www.amc.sld.cu/amc/2002/v6supl3/609.htm>
54. Romero Sánchez MC, Delgado Vega M, Ferrer Herrera I, Manchola Padrón E, Ferrer Tan I. Remodelación cardiovascular en el paciente hipertenso en un área de salud. Arch. méd. Camagüey. [serie en Internet]. 2007 [citado 26 jun 2010]; 11 (5):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.amc.sld.cu/amc/2007/v11n5-2007/2241.htm>
55. Álvarez Aliaga A, Rodríguez Blanco L, Chacón Parada T. Factores de riesgo de la miocardiopatía hipertensiva. Rev cubana med. 2007; 46 (1):1-11.
56. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Martínez, Martínez-González MA, Forga L. Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España, 1997-2003. Med Clin (Barc). 2007; 129(11):405-8.
57. Schargrotsky H, Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Aycaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med. 2008;121:58-65.
58. Paramio Rodríguez A. Comportamiento de la tensión arterial en dos barrios del municipio Independencia. Estado Táchira. Venezuela. Junio 2004 – Febrero 2005. Revista Portales Medicos.com [serie en Internet]. 2007 [citado 26 jun 2010]; II (14):[aprox. 11 p.]. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v9n2/rhcm16210.pdf>
59. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. J Human Hypertens. 2009; 23:363–84.
60. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexdore KM, et al. Long term of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow up of trials of hypertension prevention (TO HP). BMJ. 2007; 334:885-892.
61. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. Nature medicine. 2011; 17 (11):1402-09.

62. Lieb W, Pencina MJ, Wang TJ, Larson MG, Lanier KJ, Benjamin EJ, et al. Association of parental hypertension with concentrations of select biomarkers in nonhypertensive offspring. *Hypertension*. 2008; 52:381-6.
63. Macía J, Robles NR, Herrera J. Recomendaciones para la detección y el tratamiento del anciano con hipertensión arterial. *Nefrología*. 2007; 27: 270-8.
64. Régulo Agusti C. Epidemiología de la hipertensión Arterial en el Perú. *Acta méd peruana*. 2006; 23 (2):1-19.
65. Mejía-Rodríguez O, Paniagua-Sierra R, Valencia-Ortiz MR, Ruiz-García J, Figueroa-Núñez B, Roa-Sánchez V. Factores relacionados con el descontrol de la presión arterial. *Salud pública de México*. 2009; 51 (4):291-97.
66. Mazón-Ramos P, Bertomeu-Martínez V, Palma-Gámiz JL, Quiles-Granado J, Guindo-Soldevilla J, González-Juanatey JR. Tratamiento global del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(Supl 1):79-91.
67. Coll de Tuero G, Rodríguez Poncelas A, Faixedas Brunsoms D, Cadena Calderó A. Aplicación práctica de la retinografía en los hipertensos. *Hipertensión*. 2007; 24 (2):61-69.
68. Gudmundsdottir H, Taarnhoj B, Strand AH, Kjeldsen SE, Hoiegggen A, Os I. Blood pressure development and hypertensive retinopathy: 20-year follow-up of middle-aged normotensive and hypertensive men. *Journal of Human Hypertension*. 2010; 24: 505–513.
69. Osorios Illas L, Paisán Rizo WM. Caracterización de las alteraciones del fondo de ojo en pacientes hipertensos en una comunidad venezolana. *Rev Cubana Med Gen Integr [serie en Internet]*. 2006 [citado 22 En 2006]; 22(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol22_1_06/mgi17106.htm
70. Álvarez-Aliaga A, Rodríguez-Blanco LH, Correa Bárzaga K, Berdú Saumell Y. Factores de riesgo de la retinopatía hipertensiva. *Rev Cubana med*. 2007; 46(2):1-9.
71. Dimitroula H, Damvopoulou E, Giannakoulas G, Dalamanga E, Dimitroulas T, Sarafidis PA, et al. Effects of Renin–Angiotensin System Inhibition on Left

- Atrial Function of Hypertensive Patients: An Echocardiographic Tissue Deformation Imaging Study. *Am J Hypertens*. 2010; 23(5):556-561.
72. Hare JM. The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia, Pa; Saunders Elsevier; 2007: p. 345-56.
73. Cuspidi C, Negri F, Giudici V, Capra A, Muiesan ML, Agabiti-Rosei E, et al. Echocardiography in clinical practice: the burden of arterial hypertension. A multicenter Italian survey. *Journal of Human Hypertension*. 2010; 24: 395–402.
74. Luque M, Galgo A, Abad E, Egocheaga I, de la Cruz JJ, Cea-Calvo L, et al. Hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma o ecocardiograma y complicaciones cardiovasculares en hipertensos tratados de la Comunidad Autónoma de Madrid. Estudio MAVI-HTA. *Hipertensión*. 2008; 25 (3):99-107.
75. Viciano Garófano D, Rando Nájera E, Garvía Carmona E, del Río Martín R, Martínez Gómez MJ, Morales Martínez IM. Estratificación del riesgo cardiovascular en población hipertensa de una zona rural[CD-ROM]. Almería: SAMF; 2006.
76. Navarrete S, Huertas D, Rozo LE, Ospina JE. Prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en una muestra de pacientes con hipertensión arterial esencial: estudio descriptivo. *Rev. Colom. Cardiol*. 2009; 16 (2):1-9.
77. Meliá Pérez D, Castañeda Abascal IE, Pulles Cuervo JC. Caracterización de pacientes hipertensos no dispensarizados que acuden a un servicio de urgencias. *Rev Cubana Salud Pública*. serie en Internet]. 2009 [citado 26 Ene 2010]; 35(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol35_4_09/spu12409.htm
78. Licea López Y, Ferrer Herrera I, Báez Medina RA, Llanes Rodríguez A, Ferrer Tan I. Estratificación del riesgo cardiovascular en hipertensos atendidos por médicos de la familia. *Arch. méd. Camagüey*. [serie en Internet]. 2006 [citado 26 Ene 2010]; 10 (3):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.amc.sld.cu/amc/2006/v10n3-2006/2076.htm>

79. Furberg CD. Treatment of hypertension: a failing report card. *Am J Hypertens* 2009; 22:1–2.
80. Fogari R, Zoppi A. Los beneficios clínicos de la terapia combinada en el tratamiento de la hipertensión. *Hipertensión*. 2010; 27(3):108-16.
81. Bernztein RG, Drake I. Uso de medicamentos en hipertensión arterial en el primer nivel de atención pública Argentina. La experiencia del Programa Remediar. *Rev Argent Cardiol*. [serie en Internet]. 2009 [citado 2 Ago 2010]; 77(3): [aprox. 13 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482009000300006
82. Barbosa Linarelli MC, Massarotto AC, Guimarães Mendes de Castro Andrade AM, Joaquim AP, Corrêa Meyer LG, Guimarães L, et al. Análise do uso racional de medicamentos anti-hipertensivos utilizados em hospital-escola. *Rev. Ciênc. Méd Campinas*. 2009; 18(4):193-200.
83. Backes DS, Koerich MS, Erdmann AL Humanizing care through the valuation of the human being: resignification of values and principles by health professionals. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2007, 5(1):34-41.
84. Jesus ES, Augusto MAO, Gusmão J, Mion Júnior D, Ortega K, Pierin AMG. Perfil de um grupo de hipertensos: aspectos biossociais, conhecimentos e adesão ao tratamento. *Acta Paul Enferm*. 2008; 21(1):59-65.
85. Morgado M, Rolo S, Macedo AF, Pereira L, Castelo-Branco M. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. *Cardiovasc Dis Res*. 2010; 1(4):196-202.
86. Munger MA, Van Tassell BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *Med Gen Med*. 2007; 9(3):58.
87. Brugos A, Guillén F, Díez J, Buil P, Ciáurriz M, Fernández C, et al. Efectividad de la atención primaria de salud en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Anales Sis San Navarra*. 2008; 31 (2):2-11.
88. Sanchis Domenech C, Llisterri Caro JL, Palomo Sanz V, Aranda Lara P, Sánchez Zamorano MÁ, Lázaro y de Mercado P. Estudio “Objetivo Kontrol”: inercia terapéutica en hipertensión arterial. Diseño y metodología. *Hipertensión*. 2009; 26 (3):98-104.

89. Ong KL, Cheung BMY, Man YB, Lam KSL. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007; 49:69-75.
90. Orduñez P, Barcelo A, Bernal JL, Espinosa A, Silva LC, Cooper RS. Risk factors associated with uncontrolled hypertension: Findings from the baseline CARMEN survey in Cienfuegos, Cuba. *J Hypertension*. 2008; 26:663-671.
91. Dueñas Herrera AF, Hernández O, Armas Rojas N, Sosa E, Noval García R de la, Aguiar J. Manejo Comunitario de la Hipertensión arterial en el municipio Jagüey Grande, Matanzas. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. [serie en Internet]. 2010 [citado 26 Ene 2011]; 16(3): [aprox. 7 p.].
Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/car/vol16_3_10/car04310.html
92. Ministerio de Salud Pública. Proyecciones de la salud pública en cuba para el 2015. [monografía en Internet]. MINSAP; 2006 [citado 13 Ene 2008].
Disponible en:
<http://www.saludplaza.sld.cu/Notas/Proy2015.htm>
93. Bendersky M. Foro argentino de expertos en hipertensión arterial 2010. [monografía en Internet]. Infomed; 2011 [citado 3 Mayo 2011]. Disponible en:
http://www.fac.org.ar/1/revista/11v40n1/exclusivo_online/exclusivo_online.php
94. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD003823. DOI: 10.1002/14651858.CD003823.pub2
95. Chobanian Aram V, Bakris GL, Black HR, Cushman WG, Green Lee I, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289 (21): 2560-71.
96. Furones Mourelles JA. Reacciones adversas, farmacovigilancia e interacciones medicamentosas. En: Pacheco Pérez YS, editora. *Farmacología en el proceso de atención a enfermería*. La habana. Ecimed. 2009. p: 52-88.
97. Karch FE, Lasagna L. Toward the operacional identificación of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21:247-54.

98. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [monografía en Internet]. 1993 [citado 3 Mayo 2009]. Disponible en:
<http://www.uchile.cl/bioetica/doc/helsink.htm>
99. Piedra-León M, García Gómez MC, Velilla Mendoza N, Fernández-Fresnedo G, Arias M. Análisis clínico de las crisis hipertensivas tratadas en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Hipertensión*. 2007; 24:185–6.
100. Curbelo Serrano V, Quevedo Freitas G, Leyva Delgado L, Ferrá García BM. Comportamiento de las crisis hipertensivas en un centro médico de diagnóstico integral. *Rev Cubana Med Gen Integr*. [serie en Internet]. 2009 [citado 26 Mayo 2010]; 25(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252009000300015&script=sci_arttext
101. Pérez MI, Musini VM. Intervenciones farmacológicas para las urgencias hipertensivas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:
<http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008).
102. Caldevilla Bernardo D, Martínez Pérez J, Artigao Rodenas LM, División Garrote JM, Carbayo Herencia JA, Massó Orozco J. Crisis Hipertensivas. *Rev Clin Med Fam*. 2008; 2 (5): 13-24.
103. García Enríquez ME, Serra Delgado A, Guerra Marrero Y, Olivera Hernández A. Microdosis. Tratamiento alternativo de la crisis hipertensiva[CD-ROM]. Santa Clara; 2006.
104. Gómez Marcos MA, García Ortiz L, Sánchez Rodríguez A, Parra Sánchez J, García García A, González Elena LJ. Control de la presión arterial, concordancias y discrepancias entre diferentes métodos de medida utilizados. *Hipertensión (Madr.)*. 2008; 25(6):231-9.
105. Aguiar García C, Artacho Pino F, Leiva Fernández F, García Ruiz A, Prados Torres D, Carrión de la Torre MT. Control tensional de pacientes hipertensos en Atención Primaria. *Med fam Andal*. 2008; 1: 26-36.
106. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Martí-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, et-al, The Prevención de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) Study. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain. *Hypertension*. 2007; 49:799-805.

107. Strippoli Giovanni FM, Bonifati Carmen, Craig Maria E, Navaneethan Sankar D, Craig Jonathan C. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257.pub4.
108. Blackburn Rachel C, Parke Claire L, Sharma Pawana, McCullough Keith, Black Corri. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1-3) non-diabetic chronic kidney disease (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 12, 2010.
109. Rodríguez Pérez J, Sarduy Ramos CM, Vázquez Gamboa A, Pérez Cabargos N, Ferrer Murgas G. Uso de microdosis de aloe vera L. en el asma bronquial. *Medicina naturista*. 2009; 3(2):66-71.
110. González Delgado JB. Experiencias y resultados con el uso de microdosis de esteroides en el tratamiento del asma bronquial[CD-ROM]. México: Herbal; 2002.
111. González Delgado JB, Aeiglie Rebollar MA. Microdosis. Una alternativa de salud para todos en el año 2000. Uso de difenhidramina en microdosis en niños asmáticos[CD-ROM]. México: Herbal; 2002.
112. Suárez Rodríguez BL, Rivas Suárez S, Rodríguez Cuellar D. Esteroides y microdosis[CD-ROM]. México: Herbal; 2002.
113. Paez O, Cusa A, Che Kenny G, Iannicelli A, Piovano JC, monteamore P, et al. Estudio observacional de corte transversal, sobre el control de la hipertensión arterial en adultos mayores tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina en la Ciudad de Buenos Aires. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2009; 38:193-99.
114. Hartmann M, Dias-da-Costa JS, Anselmo Olinto MT, Pattussi MP, Tramontini A. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados: um estudo de base populacional em mulheres no Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2007; 23 (8):1857-66.
115. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension

- management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27:2121-58.
116. Burgers JS, Simmoons ML, Hoest AW, Stehouwer CD, Staman WA. Guideline "Cardiovascular Risk Management". *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007; 12; 151(19):1068-74.
117. Ong HT. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers especially useful for cardiovascular protection?. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22(6):686-97.
118. Márquez Contreras E, De Rivas Otero B, Divisón Garrote JA, Sobrevuela Blázquez E, Luque Otero M. ¿Evaluamos y controlamos adecuadamente a los hipertensos atendidos en atención primaria?. *Estudio HICAP. An Med Interna (Madrid)*. 2007; 24(7):312-316.
119. Carter BL, Ardery G, Dawson JD, James PA, Bergus GR, Doucette WR, et al. Physicians and pharmacist collaboration to improve blood pressure control. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1996-2002.
120. Mahmud A, Freely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination. More efficacious than individual agents. A preliminary report. *Hypertension*. 2007; 49:272-5.
121. Torres A, Fité B, Gascón P, Barau M, Guayta-Escolies R, Estrada-Campmany M, et al. Efectividad de un programa de atención farmacéutica en la mejora del control de la presión arterial en pacientes hipertensos mal controlados. *Estudio PressFarm. Hipertensión y riesgo vascular*. 2010; 27(1):13-22.
122. Castillo Ferrer A, Castillo Mayedo JA, Aguilera Serrano Y, García Céspedes MA, Benítez Rodríguez G, Gafas González C. Digitopresión y masaje para el tratamiento de la hipertensión arterial. *MEDISAN*. [Serie en Internet]. 2007 [citado 2 Ago 2007]; 11 (4): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol11_4_07/san08407.pdf
123. Gómez Marcos MA, García Ortiz L, González Elena LJ, Sánchez Rodríguez A. Efectividad de una intervención de mejora de calidad en la reducción del riesgo coronario y del riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos. *Aten Primaria*. 2006; 37(9):498-503.

124. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (20): 3-81.
125. Drug facts comparisons. Pocket Version. USA: Facts and Comparisons. 2006: p. 272-79.
126. Guadalajara Boo JF. Entendiendo la hipertrofia ventricular izquierda. *Arch Cardiol Mex.* 2007; 77:175-180.
127. Puchades R, Ruiz-Nodar JM, Blanco F, Rodríguez F, Gabriel R, Suárez C. Análisis del remodelado cardíaco en población anciana. Estudio EPICARDIAN. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(8):989-91.
128. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens.* 2009; 27:1360 –69.
129. Teniente-Valente R, Solorio S, Vargas-Salado E, Aguirre-Vázquez C, Hernández-González MA, Olvera-Lopez JA, Rodríguez-Mariscal L, Luna-Ruiz MA, Guillén CJM, Murillo OBO. Mejora de la función diastólica tras regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. *Arch Cardiol Mex.* 2008; 78 (4):12-23.
130. Rocha WA, Lunz W, Baldo MP, Pimentel EB, Dantas EM, Rodrigues SL et al. Kinetics of cardiac and vascular remodeling by spontaneously hypertensive rats after discontinuation of long-term captopril treatment. *Braz J Med Biol Res.* 2010; 43(4): 390-396.
131. González Núñez H, García López V, Medina A, Herrera Cruz N. Hipertensos primarios. Evolución de la remodelación cardíaca según tratamiento. *Arch. méd. Camagüey.* [Serie en Internet]. 2009 [citado 2 Ago 2010]; 13 (1): [aprox. 17 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552009000100008&script=sci_arttext
132. Santana Téllez TN, Monteagudo Canto A, Segura Pujal L, del Águila Grandez AY. Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda con el uso del captopril. *Arch. méd. Camagüey.* [Serie en Internet]. 2010 [citado 2 Dic 2010]; 14 (6): [aprox. 6 p.]. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552010000600006&script=sci_arttext
133. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna (Madrid)*. 2007; 24 (12):1-11.
134. García Milián AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P, Yera Alós I, Ruiz Salvador AK, Blanco Hernández N. Reacciones adversas a medicamentos como causa de abandono del tratamiento farmacológico en hipertensos. *Rev Cubana Med Gen Integr*. [Serie en Internet]. 2009 [citado 2 Ago 2010]; 25 (1): [aprox. 10 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252009000100005&script=sci_arttext
135. Santos Muñoz L, Martínez Padrón LM. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Matanzas. 2005-2009. *Rev Méd Electrón* [serie en Internet]. 2011 Jun-Jul [citado 2 de Ago 2011]; 33(4): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol4%202011/tema04.htm>
136. Cramer JA, Roy A, Burell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11:44-7.
137. Beaglehole R, Ebrahim S, Reddy S, Voute J, Leeders S. Prevention of chronic diseases: a call to action. *Lancet*. 2007;370:2152-7.
138. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev Argent Cardiol*. 2007;75:20-9.
139. La Rosa Matos Y, Martín Alfonso L, Bayarre Veá H. Adherencia terapéutica y factores psicosociales en pacientes hipertensos. *Rev Cubana Med Gen Integr*. [serie en Internet]. 2007 [citado 2 Ago 2010]; 23 (19): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000100005&lng=en&nrm=iso&ignore=.html
140. Granados Gámez G, Gil Roales-Nieto J, Moreno San Pedro E, Ybarra Sagarduy JL. Creencias en síntomas y adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2007; 7(3):697-707.
141. Herrera R, Badiel M, Zapata H. Factores asociados al no control de la presión arterial en pacientes inscritos al programa de hipertensión de una

- entidad promotora de salud en Cali-Colombia, 2004. Rev. colomb. cardiol. 2009; 16(4):143-152.
142. Llibre Rodríguez J, Laucerique Pardo T, Noriega Fernández L, Guerra Hernández M. Prevalencia de hipertensión arterial, adhesión al tratamiento y su control en adultos mayores. Rev Cubana Medicina. [serie en Internet]. 2011 [citado 2 Ago 2011]; 50 (3): [aprox. 10 p.]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol50_03_11/med03311.htm
143. Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Martell Claros N, de la Figuera M, Casado Martínez JJ, Marín de Pablos JL. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la HTA en España entre los años 1984 y 2005. Aten Primaria. 2006; 38:325-32.
144. Agámez Paternina AP, Hernández Riera R, Cervera Estrada L, Rodríguez García Y. Factores relacionados con la no adherencia al tratamiento antihipertensivo. Arch. méd. Camagüey. [serie en Internet]. 2008 [citado 2 Ago 2010]; 12 (5): [aprox. 11 p.]. Disponible en:
<http://www.amc.sld.cu/amc/2008/v12n5/amc09508.htm>
145. Colectivo de autores. Medicamentos cardiovasculares. En: Cheping Sánchez N, Díaz Antúnez ME, editoras. Formulario nacional de medicamentos de Cuba. CDF. MINSAP. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p.260-300.
146. Rodríguez-Pimentel L, Silva-Romo R, Wachter-Rodarte N. Estudios económicos y análisis de decisiones en la autogestión de recursos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007; 45 (3):297-304.
147. Trogdon JG, Finkelstein EA, Nwaise IA, Tangka FK, Orenstein D. The economic burden of chronic cardiovascular disease for major insurers. Health Promot Pract. 2007; 8:234–242.
148. Briggs A, Sculpher M, Dawson J, Fitzpatrick R, Murray D, Malchau H. The use of probabilistic decision models in technology assessment: the case of total hip replacement. Appl Health Econ Health Policy. 2008; 3:79-89.
149. Morales RJ, Acebo F, Achiong F, Garrote I, Bello B, Bermúdez CL. Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares. Matanzas 1989-2002.

Rev Med Electron. [serie en Internet]. 2008 [citado 2 Ago 2010]; 30(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202009/vol2%202009/tema07.htm>

150. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A et al; Cardio-Sis investigators. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 Years. *Lancet*. 2009; 374:525-33.
151. Bell Santos H. Hipertensión arterial conducente a enfermedad cerebrovascular por incumplimiento medicamentoso. *MEDISAN*. 2011; 15 (2): 204-8.
152. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from the prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338; b1665.
153. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887-98.
154. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., Dobson J.E., Dahlöf J.E., Sever P.S., et-al. Prognostic factor significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375:895-905.
155. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375:938-48.
156. Armario P, Sierra C. Control de la hipertensión arterial, variabilidad de la presión arterial e ictus. *Hipertensión*. 2010; 27:135-7.
157. Márquez Contreras E. Evaluación del incumplimiento en la práctica clínica. *Hipertensión (Madr.)*. 2008; 25(5):205-13.
158. Espinoza C. Adherencia a las Terapias Anti hipertensivas. [monografía en Internet]. Infomed; 2008 [citado 26 Ago 2009]. Disponible en: http://www.sochicar.cl/index.php?option=com_content&task=view&id=1158&Itemid=221
159. Martín Carbonell M, Riquelme Marín A, Lechuga Pallá M. Factores psicológicos asociados al reporte de cumplimiento terapéutico en

- pacientes con múltiples enfermedades somáticas crónicas. *Psicología y salud*. 2007; 17 (001):63-68.
160. Agyemang C, C van Hooijdonk W, Wendel-Vos J, Ujic-Voortman E, Lindeman K, Stronks K, et al. Ethnic differences in the effect of environmental stressors on blood pressure and hypertension in the Netherlands. *BMC Public Health*. 2007:7-118.
161. Rivas J, Gutiérrez C, Rivas J. Tratamiento y costos farmacológicos de la Hipertensión Arterial no complicada en un hospital regional. *Rev. Peruana Cardiología*. 2008; 34:181-190.
162. Martín Alfonso L, Bayarre Vea H, La Rosa Matos Y, Orbay Araña MC, Rodríguez Anaya J, Vento Iznaga F, Acosta González M. Cumplimiento e incumplimiento del tratamiento antihipertensivo desde la perspectiva del paciente. *Rev Cubana Salud Pública*. [serie en Internet]. 2007 [citado 2 Ago 2010]; 33(3): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol33_3_07/spu13307.htm
163. Sicras Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Rejas Gutiérrez J, García Vargas M. Patrón de cumplimiento terapéutico de antihipertensivos y/o hipolipemiantes en pacientes hipertensos y/o dislipémicos en Atención Primaria. *An Med Interna (Madrid)*. 2006; 23(8):1-17.
164. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333:15-20.
165. Arce Espinoza I, Monge-Nájera J. Género y niveles de adherencia al tratamiento antihipertensivo en el personal de la Universidad Estatal a Distancia de Costa Rica. *Cuadernos de Investigación UNED*. 2009; 1(2):163-170.
166. Fernández López L, Guerrero Llamas L, Gutiérrez Villaplana JM, Estrada Reventos D, Casal García MC, Andugar Hernández J, et al. Programa de intervención mixta sobre el cumplimiento y calidad de vida en pacientes hipertensos. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2007; 10(2):12-23.

6. ANEXOS

Anexo 1. Modelo General de la etapa pretratamiento.

1. No consecutivo:

2. Grupos de edades:

2.1. 18-40 años: ____.

2.2. 41-60 años: ____.

2.3. Más de 60 años: ____.

3. Sexo:

3.1. Masculino: ____.

3.2. Femenino: ____.

4. Factores de riesgo cardiovascular asociados a hipertensión arterial:

4.1. Tabaquismo: ____.

4.2. Dislipidemia: ____.

4.3. Diabetes mellitus: ____.

4.4. Historia familiar de enfermedad cardiovascular (mujeres por debajo de 65 años y hombres por debajo de 55 años): ____.

4.5. Sedentarismo: ____.

4.6. Filtrado glomerular < 60 ml/min: ____.

4.7. Obesidad (IMC = o > 30 Kg/m²SC): ____.

4.8. Ingestión excesiva de sal (> 6 g/día): ____.

5. Años de evolución de la hipertensión arterial.

5.1. Menos de 5 años: ____.

5.2. 5-9 años: ____.

5.3. 10-14 años: ____.

5.4. 15 y más años: ____.

6. Clasificación clínica inicial de la hipertensión arterial por grados:

6.1. Grado I: ____.

6.2. Grado II: ____.

6.3. Grado III: ____.

7. Hallazgos al fondo de ojo.

7.1. Normal: ____.

7.2. Retinopatía grado I: ____.

7.3. Retinopatía grado II: ____.

7.4. Retinopatía grado III: ____.

7.5. Retinopatía grado IV: ____.

8. Patrón Geométrico cardíaco inicial.

8.1. Normal: ____.

8.2. Remodelado concéntrico: ____.

8.3. Hipertrofia excéntrica: ____.

8.4. Hipertrofia concéntrica: ____.

9. Riesgo cardiovascular:

9.1. Bajo: ____.

9.2. Intermedio: ____.

9.3. Alto: ____.

10. Tratamiento hipotensor previo:

10.1. Si: ____.

10.1.1. Monoterapia:

10.1.1.1. No farmacológico: ____.

10.1.1.2. Farmacológico: ____.

10.1.1.2.1. Monoterapia con captopril: ____.

10.1.1.2.2. Monoterapia con otros hipotensores: ____.

10.1.2. Combinado: ____.

10.2. No: ____.

11. Adherencia al tratamiento médico:

11.1. Con adherencia total: ____.

11.2. Con adherencia parcial: ____.

11.3. Sin adherencia: ____.

12. Causa (s) de no adherencia:

12.1.1. Falta de tiempo: ____.

12.1.2. Olvido: ____.

12.1.3. Efectos indeseables: ____.

12.1.4. Razones económicas: ____.

12.1.5. Desconfianza: ____.

12.1.6. Dificultades para conseguirlo: ____.

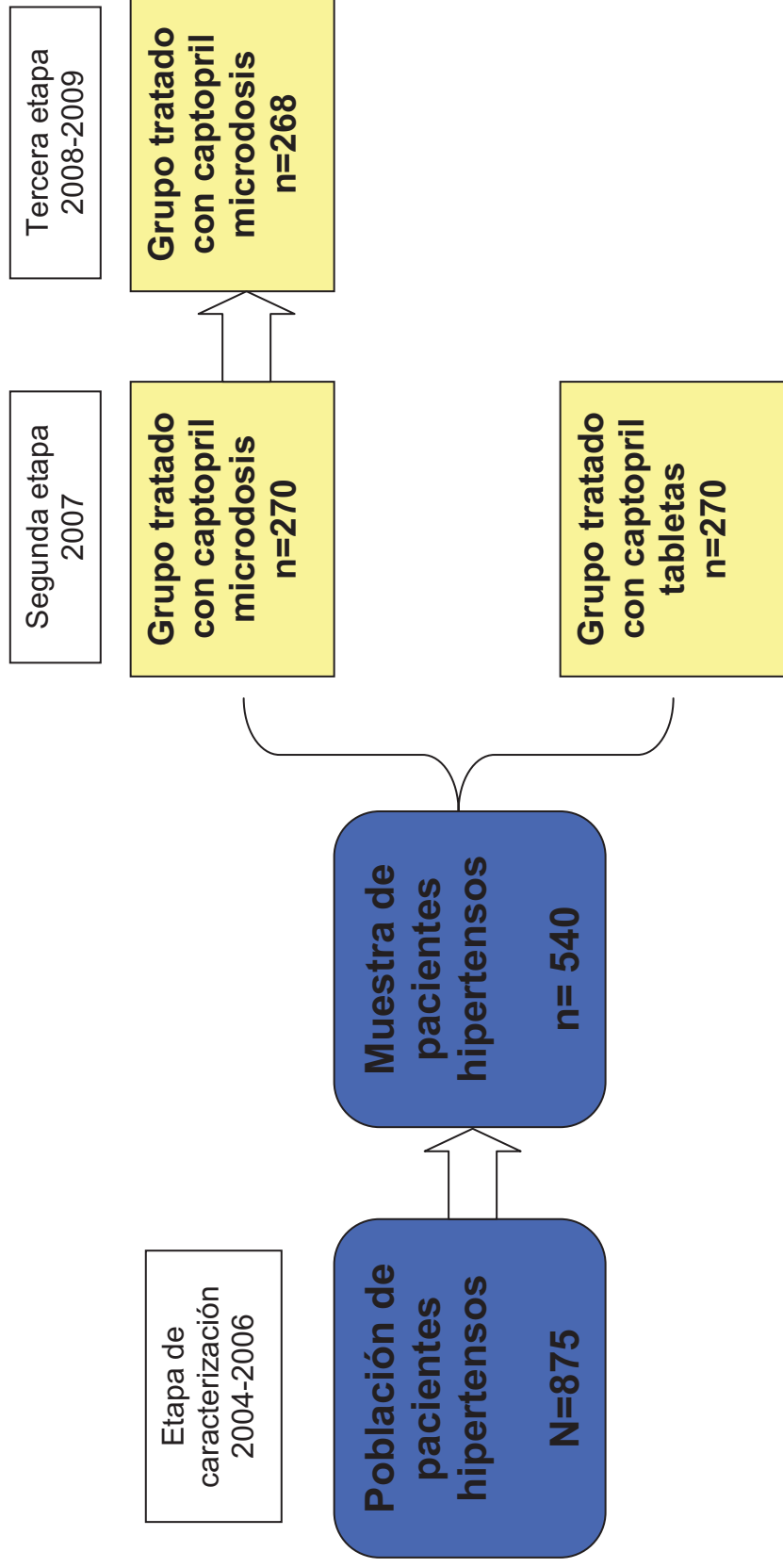
12.1.7. Otros: ____ Cual (es): _____, _____.

13. Control clínico.

13.1. Controlado: ____.

13.2. No Controlado: ____.

Anexo 2. Cronología de la investigación (por etapas).



Anexo 3. Cálculo de la cantidad de captopril en los preparados de microdosis.

Solución base: Cada frasco de 20 ml contiene:

Volumen de la solución con vehículo hidroalcohólico	Cantidad de captopril (mg)
20 ml = 400 gotas	75 (3,75 mg/ml)
1 gota	0,1875 \approx 0,19

Solución microdosis: Cada frasco de 20 ml contiene seis gotas de la solución madre (0,19 mg x 6 = 1,14 mg):

Volumen de la solución con vehículo hidroalcohólico	Cantidad de captopril (mg)
20 ml = 400 gotas	1,14 (0,057 mg/ml)
1 gota	0,00285

Cantidad de captopril por gotas a administrar

Cantidad de gotas de la solución de microdosis	Cantidad de captopril (mg)	Cantidad de captopril (μ g)
1	0,00285	2,85
2	0,0057	5,7
3	0,00855	8,55
4	0,0114	11,4
5	0,01425	14,25
6	0,0171	17,1
7	0,01995	19,95
8	0,0228	22,8
9	0,02565	25,65
10	0,0285	28,5

Anexo 4. Definiciones.

◆ **Urgencias hipertensivas:** Subida tensional brusca en hipertensos moderados o severos que no se acompaña de lesión de órgano diana inmediata, pero que si pueden aparecer de forma lenta y progresiva si no se introduce la terapéutica adecuada. La presión arterial debe reducirse en las siguientes 24 horas, para lo cual se pueden utilizar fármacos por vía oral. En muchos casos se debe a la suspensión o inobservancia del tratamiento.⁴³

◆ **Fuerza de causalidad entre las RAM y el fármaco**⁹⁶

Definida: Evento clínico que incluye pruebas patológicas de laboratorio y ocurre en un tiempo plausible en relación con la administración del medicamento, y el cual no puede ser explicado por la enfermedad subyacente, otros medicamentos o químicos. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser clínicamente adecuada. El evento puede ser definitivamente farmacológico usando un procedimiento de reexposición si es necesario.

Probable: Se diferencia del anterior en que es improbable de atribuirse a la enfermedad subyacente u otros medicamentos y que no se requiere la reexposición para completar el concepto.

Posible: El hecho clínico puede explicarse por la enfermedad subyacente u otros medicamentos. La información al suprimir el medicamento puede faltar o no ser clara

Dudosa: La relación temporal con la administración del medicamento hace improbable una relación causal y en la cual otros medicamentos o la enfermedad subyacente pueden proporcionar una explicación plausible.

Tratamiento no farmacológico indicado durante la investigación

- ◆ Dieta: Según riesgo luego de la evaluación por parte de una especialista en dietética del hospital.
- ◆ Ejercicio físico: Se tuvo en cuenta el estado físico del paciente, de modo que se fueron dosificando progresivamente las cargas toleradas.
- ◆ Control del peso: Con el objetivo de lograr un índice de masa corporal (IMC)[†] entre 18,5 y 24,9 Kg/m² SC.

[†] Permite la valoración ponderal de cada paciente. Se calcula con la fórmula $IMC = Kg / m^2$ SC.

Anexo 5. Modelo de Consentimiento Informado primera etapa.

Las urgencias hipertensivas son un importante problema de salud por la cual acuden gran cantidad de pacientes a los servicios de urgencias en busca de lograr el control de sus cifras tensionales. Sobre la base de estos aspectos se han desarrollado nuevas estrategias de intervención sanitaria con el fin de lograr un tratamiento eficaz y seguro. El presente estudio, en el que usted participará, si así lo decide, tiene el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad, que se conoce como microdosis, el cual cuenta con todos los requisitos de calidad exigidos.

Después de una cuidadosa evaluación clínica, el médico que le atiende ha decidido que la prescripción del tratamiento con microdosis en su caso, debe ser eficaz. Muchos pacientes mejoran con este tratamiento y no tienen necesidad de otra medicación. Otros, pudieran obtener poco o ningún beneficio del mismo, por lo que si el tratamiento no es eficaz, es posible que deba ser utilizado otro medicamento. No obstante, esta entidad no le ofrece peligro inminente para su vida en caso de ser adecuadamente tratada.

Es importante que usted tenga conocimientos generales de las características del estudio y del tratamiento. Es por eso que deberá leer esta información cuidadosamente y discutir con su médico cualquier duda o problema que pudiera presentársele.

Primero que todo, debe conocer que en este estudio se seleccionarán al azar algunos pacientes a los que se le administrará la microdosis, mientras que a otros se les administrará una solución alcohólica al 30 %, con el propósito de determinar la eficacia de la microdosis. Al finalizar la primera hora, si se demuestra la eficacia de la microdosis, todos los pacientes, si así lo desean, recibirán la misma y se beneficiarán con su utilización.

El tratamiento, ya sea con microdosis o con la solución alcohólica, será administrado por el médico que lo atiende. En muy contados casos y muy raramente pueden aparecer reacciones adversas; incluyendo la tos, hipotensión arterial y lesiones cutáneas, entre otras. Todos los síntomas que aparezcan durante el estudio deberán ser reportados de inmediato.

La decisión de participar en este estudio y someterse al tratamiento es absolutamente voluntaria. Acepte solo cuando haya entendido bien esta información y esté en disposición de acatar la disciplina de este tratamiento. El abandono del tratamiento antes de su conclusión implicará que el mismo no será eficaz por completo y su problema de salud no logrará controlarse. No obstante, el abandono por las causas que usted estime pertinente, de ninguna forma interferirá en su relación con el médico, el cual continuará prestándole atención médica.

Si está de acuerdo en participar en el estudio y recibir el tratamiento, tenga la bondad de firmar el presente documento como constancia de la información recibida y de su consentimiento:

Nombre del Paciente: _____.

Firma: _____ Fecha: _____.

Nombre del Médico: _____.

Firma: _____ Fecha: _____.

ANEXO 6. Modelo General. Tratamiento de la urgencia hipertensiva.

1. Número consecutivo: ____.

2. Código de identificación: ____.

3. Grupo de tratamiento:

3.1. Microdosis: ____.

3.2. Solución alcohólica 30 %: ____.

4. Tiempo de respuesta clínica:

4.1. Menos de 10 minutos: ____.

4.2. 10-20 minutos: ____.

4.3. 21-30 minutos: ____.

4.4. 31-40 minutos: ____.

4.5. 41-50 minutos: ____.

4.6. 51-60 minutos: ____.

4.7. 61 y más minutos: ____.

5. Reacciones adversas:

5.1. No: ____.

5.2. Si: ____.

5.2.1. Tos: ____.

5.2.2. Disgeusia: ____.

5.2.3. Angioedema: ____.

5.2.4. Rash cutáneo: ____.

5.2.5. Congestión nasal: ____.

5.2.6. Hipotensión arterial: ____.

5.2.7. Mareos: ____.

5.2.8. Cefalea: ____.

5.2.9. Diarreas: ____.

5.2.10. Otras: ____ . Cuál (es): _____, _____,
_____.

6. Evaluación final:

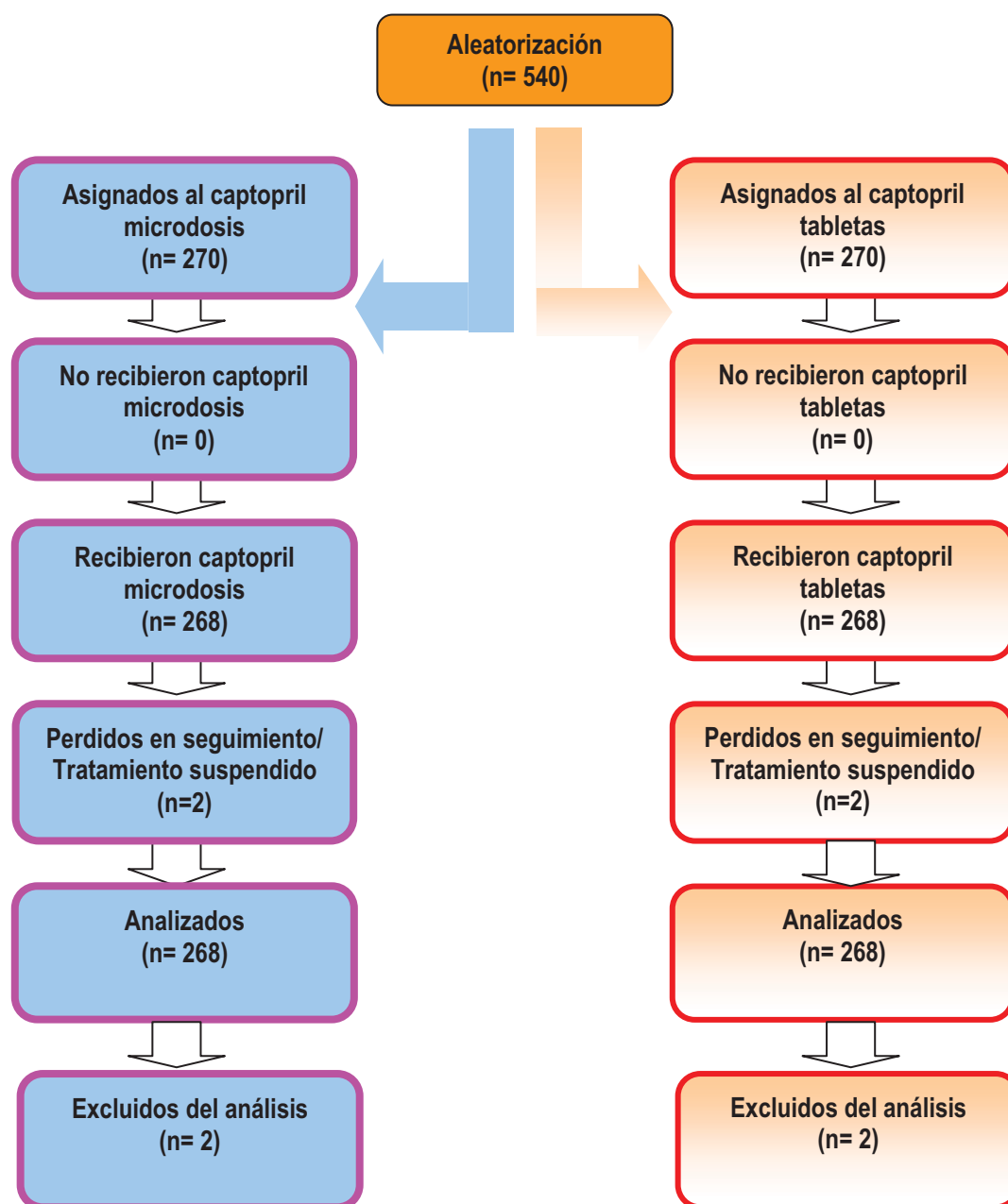
6.1. Controlado: ____.

6.2. Mejor: ____.

6.3. Sin efecto: ____.

6.4. Peor: ____.

Anexo 7. Flujo de los sujetos durante el estudio.



Pacientes excluidos del ensayo.

Paciente	Modalidad	Causa
Vladimir Cárdenas de la Cruz	Microdosis	Problemas familiares
Roberto Interián Ruíz	Microdosis	Problemas familiares
Alexei Lezcano Guerra	Tabletas	Problemas personales
René Matías Arboleas	Tabletas	Problemas personales

Anexo 8. Modelo de recogida de sospechas de reacciones adversas medicamentosas.

1. Nº consecutivo en la investigación:

2. Código de identificación: ____.

3. Presenté una reacción adversa:

3.1.No: ____.

3.2.Sí: ____.

Cuál?

3.2.1. Tos: ____.

3.2.2. Disgeusia: ____.

3.2.3. Cefalea: ____.

3.2.4. Hipotensión arterial: ____.

3.2.5. Rash cutáneo: ____.

3.2.6. Angioedema: ____.

3.2.7. Vómitos y náuseas:

3.2.8. Congestión nasal: ____.

3.2.9. Mareos: ____.

3.2.10. Hipoglucemia: ____.

3.2.11. Diarreas: ____.

4. Presencia de una reacción adversa conocida:

4.1.Sí: ____.

4.2.No: ____.

5. Clasificación de reacciones adversas según severidad.

5.1.Leve: ____.

5.2.Moderada: ____.

5.3.Grave: ____.

5.4.Fatal: ____.

6. Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas según el desenlace.

6.1.Finaliza: ____.

6.2.Mejora: ____.

6.3.Persiste: ____.

6.4.Empeora: ____.

6.5.Fallece: ____.

6.6.Desconocido: ____.

7. Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas según la secuencia temporal (tiempo de aparición)

7.1. Minutos: ____.

7.2. Horas: ____.

7.3. Días: ____.

7.4. Semanas: ____.

7.5. Meses: ____.

7.6. Años: ____.

8. Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas según la conducta del médico.

8.1. Ninguna: ____.

8.2. Suspensión del tratamiento: ____.

8.3. Reexposición: ____.

8.4. Otras: ____.

Anexo 9. Miembros del equipo de investigación.

Investigadores	Profesión	Responsabilidad en el proyecto
Dr. Tomás N. Santana Téllez	Médico especialista en Medicina Interna	Jefe de proyecto
Dra. C Alina Monteagudo Canto	Médico especialista en Medicina Interna	Sustituta del Jefe de proyecto. Miembro.
Lic. Antonio Vázquez Gamboa	Licenciado en ciencias Farmacéuticas	Productor de la microdosis.
Dr. Leandro Segura Pujals	Médico especialista en Cardiología	Ecocardiografista.
Dr. Regino Rodríguez Acosta	Médico especialista en Medicina Interna	Miembro.
Dra. Angie Yohana del Aguila Grandez	Médico especialista en Medicina General Integral	Miembro.

Anexo 10. Consentimiento informado para participar en la segunda etapa.

La hipertensión arterial constituye un importante problema de salud a nivel mundial. Estudios científicos recientes han permitido profundizar y esclarecer los mecanismos fisiológicos que explican el efecto del tratamiento. Sobre la base de estos avances se han desarrollado nuevas estrategias de intervención sanitaria con el fin de lograr un tratamiento efectivo y seguro. El presente estudio, en el que usted participará, si así lo decide, tiene el objetivo de establecer la eficacia y seguridad de una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento de esta enfermedad y que se conoce como microdosis, el cual cuenta con todos los requisitos de calidad exigidos.

Después de una cuidadosa evaluación clínica de su hipertensión arterial a través de su historia clínica y de exámenes complementarios, el médico que le atiende ha decidido que la prescripción del tratamiento con microdosis en su caso, debe ser efectivo. Muchos pacientes mejoran con este tratamiento, incluso, pasan a estar controlados y sin necesidad de otra medicación. Otros, pudieran obtener poco o ningún beneficio del mismo, por lo que si el tratamiento no es efectivo, es posible que deba ser interrumpido.

Es importante que usted tenga conocimientos generales de las características del estudio y del tratamiento. Es por eso que deberá leer esta información cuidadosamente y discutir con su médico cualquier duda o problema que pudiera presentársele.

Primero que todo, debe conocer que en este estudio se seleccionarán al azar algunos pacientes a los que se le administrará la microdosis, mientras que a otros se les administrará el tratamiento convencional, con el propósito de determinar la efectividad de la microdosis. Al finalizar el primer año de estudio, si se demuestra la efectividad de la microdosis, todos los pacientes, si así lo desean, recibirán la misma y se beneficiarán con su utilización. No obstante, incluso los pacientes que reciban tratamiento convencional, se beneficiarán del estudio, al mantener un control sistemático de su enfermedad con consultas periódicas con el especialista y además ambos grupos de pacientes recibirán otro tratamiento para el control de la hipertensión arterial, en caso de ser necesario.

El tratamiento, ya sea con microdosis o convencional, usted mismo se lo aplicará, según prescripción de su médico. En muy contados casos y muy raramente pueden aparecer reacciones adversas; incluyendo tos, hipotensión arterial y lesiones cutáneas, entre otras. Por lo tanto, la primera administración de la microdosis deberá ser administrada por un médico o bajo la supervisión directa del mismo. Todos los síntomas que aparezcan durante el estudio deberán ser reportados de inmediato. Raramente ocurren reacciones graves, usted deberá acudir de inmediato al médico si éstas aparecieran. En cada visita el médico registrará los detalles de las posibles reacciones que hayan seguido a la aplicación, y a su evolución clínica desde entonces.

Usted deberá comprender que este tratamiento es sólo uno de los métodos utilizados para tratar su enfermedad y puede necesitar otra terapia prescrita por su facultativo. No obstante, es importante que usted no tome otros medicamentos aparte de los prescritos.

La decisión de participar en este estudio y someterse al tratamiento es absolutamente voluntaria. Acepte solo cuando haya entendido bien esta información y esté en disposición de acatar la disciplina de este tratamiento prolongado. El abandono del tratamiento antes de su conclusión implicará que el mismo no será efectivo por completo y su hipertensión arterial no logrará controlarse y por lo tanto pudieran aparecer complicaciones precoces y/o tardías. No obstante, el abandono por las causas que usted estime pertinente, de ninguna forma interferirá en su relación con el equipo médico del estudio, el cual continuará prestándole atención médica.

Si está de acuerdo en participar en el estudio y recibir el tratamiento, tenga la bondad de firmar el presente documento como constancia de la información recibida y de su consentimiento:

Nombre del Paciente: _____.

Firma: _____ Fecha: _____.

Nombre del Médico: _____.

Firma: _____ Fecha: _____.

Anexo 11. Modelo general para la segunda etapa.

1. N° consecutivo: ____.

2. Código de identificación: ____.

3. Grupo de tratamiento.

3.1. Microdosis: ____.

3.2. Tabletas: ____.

4. Control clínico.

4.1. Controlado: ____.

4.2. No controlado: ____.

5. Dosis necesaria para control clínico.

5.1. Una aplicación 2 veces al día: ____.

5.2. Una aplicación 3 veces al día: ____.

5.3. Una aplicación 4 veces al día ____.

6. Necesidad de tratamiento de urgencia.

6.1. Si: ____.

6.1.1. ¿Cuántas veces?: ____.

6.1.1.1. Menos de 2 veces: ____.

6.1.1.2. Entre 2-4 veces: ____.

6.1.1.3. Más de 4 veces: ____.

6.2. No: ____.

7. Estado de la masa ventricular izquierda al año del tratamiento.

7.1. Mejor: ____.

7.2. Igual: ____.

7.3. Peor: ____.

8. Reacciones adversas.

8.1. No: ____.

8.2. Si: _____. Cuáles?

8.2.1. No conocidas. Cuáles?

9. Gravedad de la reacción adversa.

9.1. Leve: ____.

9.2. Moderada: ____.

9.3. Grave: ____.

10. Tipo de reacción adversa.

10.1. Tos: ____.

10.2. Disgeusia: ____.

10.3. Angioedema: ____.

10.4. Rash cutáneo: ____.

10.5. Congestión nasal: ____.

10.6. Hipotensión arterial: ____.

10.7. Mareos: ____.

10.8. Cefalea: ____.

10.9. Diarreas: ____.

11. Adherencia al tratamiento.

11.1. A los 6 meses.

11.1.1. Si: ____.

11.1.2. No: ____.

11.2. Doce meses.

11.2.1. Si: ____.

11.2.2. No: ____.

11.3. Al finalizar el segundo año.

11.3.1. Si: ____.

11.3.2. No: ____.

11.4. Al finalizar el tercer año.

11.4.1. Si: ____.

11.4.2. No: ____.

12. Comportamiento de la tensión arterial.

12.1. Inicio.

12.1.1. TAS: ____.

12.1.2. TAD: ____.

12.2. Tres meses.

12.2.1. TAS: ____.

12.2.2. TAD: ____.

12.3. Seis meses.

12.3.1. TAS: ____.

- 12.3.2. TAD: ____.
- 12.4. Nueve meses.
 - 12.4.1. TAS: ____.
 - 12.4.2. TAD: ____.
- 12.5. Año.
 - 12.5.1. TAS: ____.
 - 12.5.2. TAD: ____.
- 12.6. Segundo año.
 - 12.6.1. TAS: ____.
 - 12.6.2. TAD: ____.
- 12.7. Tercer año:
 - 12.7.1. TAS: ____.
 - 12.7.2. TAD: ____.

13. Complicaciones aparecidas durante la investigación:

- 13.1. No: ____.
- 13.2. Si: ____.
 - 13.2.1. Cual?:
 - 13.2.1.1. Vasculares:
 - 13.2.1.1.1. Insuficiencia cardíaca: ____.
 - 13.2.1.1.2. Infarto agudo miocárdico: ____.
 - 13.2.1.1.3. Enfermedad vascular periférica: ____.
 - 13.2.1.1.4. Enfermedad cerebrovascular: ____.
 - 13.2.1.2. Otras:
 - 13.2.1.2.1. Insuficiencia renal: ____.
 - 13.2.1.2.2. Ceguera: ____.

Anexo 12. Comité de Ética para la investigación clínica del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech.

El Comité de ética para la investigación clínica del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech que tuvo a su cargo la evaluación, aprobación, seguimiento y control de esta investigación fue:

Nombres y apellidos	Cargo
Dr. Odrey Rabelo Gutiérrez	Presidente
Lic. Adela Artola Guerra	Secretaria
Dr. José Luis Abello Sánchez	Miembro
Dr. Francisco Ávila Riopedre	Miembro
Dr. Víctor Alfonso Sam	Miembro
Dr. Justo de Lara Abad	Miembro
Dra. María Cebrián Rodríguez	Miembro
Dr. Eugenio de Zayas Alba	Miembro
Dra. Matilde Landín Sorís	Miembro
Dra. Guadalupe López Lastre	Miembro
Lic. Nilda Villalobos López	Miembro

Anexo 13. Miembros del Consejo Científico Hospital Universitario Manuel
Ascunce Domenech.

Presidente: Dr. Raúl Koelig Padrón.

Vicepresidente: Dr. Pedro Pablo Vejarano García.

Miembros:

- 1.- Dr. Roberto Cuán Corrales.
- 2.- Dr. Rafael Pila Pérez.
- 3.- Dr. Henry Ronda Marisy.
- 4.- Dr. Ramón Romero Sánchez.
- 5.- Dr. José L. Reguero Muñoz.
- 6.- Dr. Pedro Rojas Martínez.
- 7.- Dr. Félix González González.
- 8.- Dr. Roberto Álvarez Hidalgo.
- 9.- Dr. Roberto Medrano García.
- 10.-Dr. René Báez Medina.
- 11.- Dra. Alina Monteagudo Canto.
- 12.- Dr. Julio Aguilar Álvarez.
- 13.- Dr. Ariel Varela Hernández.
- 14.- Dr. Pedro Ley Argilagos.
- 15.- Dr. Fernando Fernández Marichal.
- 16.- Dr. Ángel Hernández Díaz.
- 17.- Dra. María Teresa Díaz Renón.
- 18.- Dr. Héctor Pereira Recio.
- 19.- Dra. Adelaida Mesa López.
- 20.- Dra. Ana Isabel Carvajales León.
- 21.- Dr. Osmando Quintero Estenós.
- 22.- Dra. Dania de Jesús Rodríguez Bencomo.
- 23.- Lic. Adalberto Ávila Rodríguez.