

Eficacia del tratamiento con molsidomina más atenolol para el control de la hipertensión arterial

Effectiveness of combined treatment with Molsidomine and Atenolol to high blood pressure control

Haydeé Aurora del Pozo Jerez;^I Lizette Elena Leiva Suero;^{II} Aslín Gándara Reyes;^{III} y Lic. Alina Pérez Pérez;^{IV}

^I Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna Profesora Titular de Medicina Interna. Investigadora Titular.

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Titular de Medicina Interna.

^{III} Especialista de I Grado en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. 4-

^{IV} Licenciada en Farmacología.

RESUMEN

Introducción: nos propusimos evaluar la eficacia antihipertensiva de la molsidomina, vasodilatador identificado como donador directo de óxido nítrico en asociación con el atenolol a bajas dosis, en comparación con el atenolol como monoterapia e identificar posibles eventos adversos.

Método: se realizó un ensayo clínico aleatorizado, controlado y a doble ciego. Se trabajó sobre una muestra de 50 pacientes valorados en consulta especializada de hipertensión arterial, los cuales se distribuyeron en 2 grupos, uno recibió atenolol más placebo (Grupo A) y otro atenolol más molsidomina (Grupo B) bajo control semanal

durante 4 semanas e incremento de las dosis en dependencia del control tensional alcanzado.

Resultados: ambas combinaciones terapéuticas mostraron eficacia para controlar la hipertensión arterial RR 0,95. La combinación atenolol más molsidomina tuvo una mejoría atribuible del 5 % mayor. No se registraron efectos adversos significativos.

Conclusiones: la combinación de molsidomina y atenolol mostró mayor eficacia antihipertensiva en comparación con la monoterapia con atenolol. La mejoría atribuible a favor de la combinación pudiera deberse al efecto del óxido nítrico sobre el endotelio vascular lo que sugeriría que esta combinación de fármacos pudiera beneficiar a pacientes hipertensos con afecciones coexistentes que cursan con déficit de óxido nítrico. No se registraron efectos colaterales significativos.

Palabras clave: Molsidomina, Atenolol, Hipertensión arterial

Key words: Molsidomine, Atenolol, Arterial Hypertension

ABSTRACT

Introduction: The aim of present paper was to assess the antihypertensive effectiveness of Molsidomine, a vasodilator identified as direct donor of nitric oxide (NO) associated with low-doses of Atenolol compared to Atenolol as a monotherapy and also to identify the potential side effects.

Method: A double-blind controlled, clinical and randomized assay was carried out. Study sample included 50 patients assessed in the high blood pressure specialized consultation, which were distributed in two groups: Atenolol plus placebo (A group), and Atenolol plus Molsidomine (B Group) under a weekly control over four weeks increasing the dose according achieve tension control.

Results: Both therapeutical combinations showed its effectiveness to control the high blood pressure RR 0,95. Atenolol plus Molsidomine combination had an attributable improvement of 5% major. There were not significant adverse effects.

Conclusions: Molsidomine and Atenolol combination showed a greater antihypertensive effectiveness compared to Atenolol monotherapy, where the above mentioned improvement could be due to the nitric oxide (NO) effect on vascular endothelium suggesting that this drugs combination could to be of benefit for hypertensive patients presenting coexistent affections presenting a nitric oxide deficit. There were not significant side effects.

Key words: Molsidomine, Atenolol, high blood pressure

INTRODUCCIÓN

La elevada prevalencia mundial de la hipertensión arterial (HTA) y sus complicaciones, hacen necesaria y bienvenida la búsqueda permanente, entre otras, de alternativas terapéuticas farmacológicas eficaces.^{1,2}

Se evaluó en este ensayo clínico, la eficacia terapéutica antihipertensiva de la molsidomina, ³⁻⁵ vasodilatador, donador directo de óxido nítrico (ON), con reconocido efecto antianginoso, antiagregante plaquetario y antitrombótico y con efectos adversos mínimos, en asociación con el atenolol, ^{1,2,6,7} betabloqueador cardiosselectivo de probada eficacia como fármaco antihipertensivo y sobre la base del conocimiento de que en la HTA esencial existe una anomalía selectiva en la síntesis de ON, ⁸⁻¹⁴ probablemente relacionado a un defecto en la vía del fosfatidilinositol, aunque se ha señalado además que el ON endógeno determina la sensibilidad a los efectos presores del sodio y según sugiere Cockcroft ⁸ la producción basal de ON es la anormal más que la estimulada en estos enfermos.

Tuvimos como objetivo unir los efectos antihipertensivos y cardioprotectores del atenolol con el efecto antihipertensivo, vasodilatador vía ON de la molsidomina y medir la eficacia antihipertensiva de ambos grupos, atenolol solo o molsidomina + atenolol con el propósito de precisar si la eficacia antihipertensiva es mayor en el grupo tratado con atenolol y molsidomina con respecto a la monoterapia con atenolol, así como, identificar y comparar la aparición de efectos adversos en ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo. Trabajamos sobre una muestra de 50 pacientes atendidos en la consulta de HTA del Hospital «Hermanos Ameijeiras» durante un año (2005) que cumplieron los siguientes requisitos de inclusión:

Criterios de inclusión:

1. Edad entre 18 y 59 años (incluidos ambos extremos).
2. Cualquier sexo y raza.
3. Pacientes diagnosticados como hipertensos esenciales estadios I y II con criterios de tratamiento según el «VII Reporte del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure» (JNC-VII) ² vigente en el momento en que se diseñó el ensayo.
4. Que aceptaron ser incluidos en la investigación.

Criterios de exclusión:

1. Embarazo.
2. Alergia conocida a los nitritos.

3. Contraindicación para el uso de betabloqueadores.

4. Diabetes mellitus.

Salida del estudio:

1. Efectos adversos, síntomas o complicaciones que lo aconsejaron.

2. No asistir a una de las consultas programadas.

En la consulta inicial se realizó una valoración clínica integral individual de los pacientes incluidos con vista a identificar factores de riesgo cardiovascular, causas secundarias de HTA, lesión de órganos diana, comorbilidad y se valoraron los resultados de los exámenes complementarios hematócrito, glicemia, creatinina, lipidograma, ionograma, cituria, ECG, ultrasonido renal y suprarrenal.

A todos los pacientes incluidos, previo consentimiento informado, se les distribuyó en 2 grupos A y B, con 25 casos cada uno. Realizamos una organización aleatoria de los tratamientos a los pacientes por medio de una tabla de números aleatorios realizado por el programa de computación ASAL (Anexo 1). A doble ciego, se administró atenolol 50 mg más placebo a un grupo (A) y al otro grupo (B), 50 mg de atenolol más molsidomina 4 mg, esta última en tabletas de 2 mg cada 12 h, vía oral. La preparación y distribución de los medicamentos según la aleatorización prevista, fue efectuada por una Licenciada en Farmacia de nuestro hospital, única persona que conocía el contenido de cada sobre suministrado, llevando un riguroso control de cada grupo.

Al inicio de la investigación los pacientes no ingerían medicación antihipertensiva o cumplieron 7 días sin tratamiento.

Para la medición de la tensión arterial (TA), se siguieron las descripciones y recomendaciones del JNC VII.²

Una vez iniciado el tratamiento los pacientes se siguieron con frecuencia semanal durante 4 consultas, se precisaron las cifras de la TA y la aparición de efectos colaterales: cefalea, flushing, hipotensión arterial, bradicardia, rash, mareos.

La dosis inicial fue la referida según el grupo correspondiente: atenolol 50 mg + placebo y atenolol 50 mg + molsidomina 1 tableta de 2 mg c/12h. En los casos que no se logró control (cifra de control TA<140/90) después de 2 semanas de tratamiento, se incrementó la dosis de la siguiente forma:

A Grupo atenolol/placebo Atenolol 100 mg

Placebo 1 tab c/12h

B Grupo atenolol/molsidomina Atenolol 50mg

Molsidomina 1 tab 4mg c/12h (dosis total 8 mg)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos e inferenciales. Se hizo distribución de frecuencia de las variables estudiadas y se analizaron a través de medidas de resúmenes de la estadística descriptiva en dependencia del tipo de variable. Para comparar la distribución de las proporciones cuando se trataron de variables cualitativas se aplicó el *test* de chi cuadrado utilizando un nivel de significación del 95 %. Para comparar la variable principal, el valor de la TA, en ambos grupos utilizamos la prueba estadística t de student ya que son 2 muestras independientes y la variable a analizar es cuantitativa. Se empleó además el *test* de la t de student para muestras pareadas, evaluando la diferencia (TA inicial menos TA de la cuarta consulta), estas diferencias de medias se consideraron significativas cuando la probabilidad asociada al *test* fue menor de 0,05.

Se calculó el riesgo relativo RR, o razón de porcentajes de curación con los tratamientos propuestos, A fue el grupo de tratamiento convencional (monoterapia con atenolol) y B el nuevo tratamiento (tratamiento en prueba: molsidomina+atenolol) según la fórmula $RR = Ie/Ic$ (Ie: incidencia en el grupo B, nuevo tratamiento, Ic: incidencia en el grupo A, tratamiento convencional).

Se calculó, además, la mejoría atribuible al nuevo tratamiento en estudio ($MA\% = (Ie - Ic)/Ie \times 100$).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Como hemos expresado, se trata de un ensayo clínico, con pacientes distribuidos en 2 grupos, en el cual utilizamos medicamentos conocidos, cuyos efectos farmacológicos y reacciones adversas están bien determinadas y cuyo uso no implica riesgos físicos ni psicológicos a los pacientes. A cada paciente se le llenó el modelo de consentimiento informado, donde se les explicó exhaustivamente las características del ensayo, que incluía interrogatorio, examen físico y la realización de complementarios de rutina en el estudio del hipertenso y toda la información referente a los fármacos a utilizar, así como la necesidad imprescindible de una correcta adherencia al tratamiento y el seguimiento en consulta durante 4 semanas consecutivas, también se orientó observar la aparición de síntomas durante el tratamiento y comunicarlo de inmediato. Se enfatizó en la voluntariedad absoluta de incorporarse a la investigación y abandonarla en el momento que lo desearan, sugerimos su comunicación con nosotros, tanto para conocer la causa del abandono, como para imponerse tratamiento antihipertensivo convencional y el seguimiento en consulta. Al finalizar el ensayo, los pacientes tendrían la posibilidad de recibir tratamiento con el medicamento que demostrara mayor eficacia. Este ensayo recibió la aprobación del Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La muestra fue homogénea en cuanto a las características demográficas ([tabla 1](#)) y clínicas (tabla 2). Predominó en ambos grupos el estadio II de HTA, el sexo masculino (52 % y 60 %), el color blanco de la piel (64 % y 60 %) y el grupo etéreo de 50-59 años (44 % y 48 %) respectivamente, para una n= 25 en cada grupo.

Tabla 1. Características demográficas de la muestra

Características	Grupo A.		Grupo B		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sexo						
Femenino	12	48	10	40	22	44
Masculino	13	52	15	60	28	56
Grupo etáreo *						
18-28	4	16	1	4	5	10
29-39	5	20	6	24	11	22
40-49	5	20	6	24	11	22
50-59	11	44	12	48	23	46
Color de la piel						
Blanca	16	64	15	60	31	62
Mestiza	6	24	7	28	13	26
Negra	3	12	3	12	6	12
* expresado en años.						
p>0,05						

Tabla 2. Características clínicas de la muestra

Características	Grupo A		Grupo B		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Estadio HTA						
I	4	16	4	16	8	16
II	21	84	21	84	42	84
Tiempo de diagnóstico de HTA *						
menos de 1	7	28	5	20	12	24
de 1 a 5	10	40	10	40	20	40
de 6 a 10	4	16	5	20	9	18
más de 10	4	16	5	20	9	18
Antecedentes patológicos familiares						
Hipertensión arterial	21	84	19	76	40	80
Diabetes mellitus	1	4	4	16	5	10
Enfermedad cerebrovascular	2	8	4	16	6	12
Cardiopatía isquémica	2	8	8	32	10	20
Factores de riesgo						
Tabaquismo	11	44	6	24	17	34
Dislipidemia	5	20	6	24	11	22

Alcoholismo	3	12	2	8	5	10
Obesidad	12	48	14	56	26	52

* tiempo expresado en años

El antecedente patológico familiar más frecuente fue la HTA: 84 % de los casos del grupo A y 76 % del B.

El factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la obesidad 52 % (n=50), con ligero predominio en el grupo B 56 %. Se ha identificado su asociación con la HTA y se conoce que en presencia de dislipidemia aumenta exponencialmente el riesgo cardiovascular y el daño aterosclerótico, formando parte del polémico síndrome metabólico, que también tiene su repercusión en la disfunción endotelial.¹⁵⁻²⁰

El otro factor de riesgo significativo fue el tabaquismo,²¹ identificado en el 34 % de los casos del estudio, más frecuente en el grupo A (44 %). El cual tiene reconocido su papel al elevar las cifras de TA, entre otras causas, por incremento de la resistencia vascular periférica y disfunción endotelial *per sé*, debida a un déficit de ON²²⁻³ y constituye una evidencia más de la probable necesidad de corregir el déficit de ON, como parte del tratamiento de la hipertensión arterial y de la disfunción endotelial .

No hubo diferencias significativas en cuanto al número de pacientes hipertensos controlados en ambos grupos al concluir el ensayo ([tabla 3](#)). El riesgo relativo RR fue de 0,95 y permite ratificar que ambas opciones terapéuticas mostraron eficacia antihipertensiva, la mejoría es atribuible al tratamiento combinado, 5 % mayor para el Grupo B con respecto a la monoterapia, esto pudiera atribuirse al efecto favorecedor de suministrar un donador de ON (molsidomina), tomando en consideración la acción de este nivel del endotelio vascular.⁴⁻⁵

Tabla 3. Distribución de pacientes según control al concluir el ensayo

	Grupo A		Grupo B		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Controlados	20	86,9	19	82,6	39	84,8
No controlados	3	13,1	4	17,4	7	15,2
Subtotal	23	100	23	100	46	100
Abandono del tto.	2	8	2	8	4	8
TOTAL	25	100	25	100	50	100
nota: % de (n= total - abandonos).						

Hubo un descenso significativo de las cifras de TA en ambos grupos. Lo cual demuestra que existió un favorable efecto antihipertensivo e influyó en el porcentaje global de control tensional. Se quiere resaltar que aunque pequeña, fue 3 y 4 mmHg mayor el

descenso de las tensiones sistólicas y diastólicas en el grupo B que en el A ([tabla 4](#)). Resaltamos que ningún descenso es despreciable en este sentido y puede significar en algún caso migración de un grupo de severidad de HTA a otro inferior.

Tabla 4. Reducción de la tensión arterial a la 4ta semana de tratamiento. (Medias de tensión sistólica y diastólica)

	Grupo A	Grupo B	Valor de p
TA Sist. inicial	156,89 ± 12,98	159,40 ± 11,93	0,464
TA Sist. 4ta sem.de tto.	122,61 ± 12,51	122,61 ± 14,53	1
TA Diast. inicial	94,92 ± 8,77	96,20 ± 8,57	0,604
TA Diast. 4ta sem de tto	78,04 ± 9,14	75,43 ± 12,15	0,415

En cuanto al grupo de pacientes controlados semanalmente por grupos ([tablas 5 y 6](#)): el grupo B (tabla 6) tuvo un porcentaje mayor de controlados en la 1^{ra}. y 2^{da}. semanas, manteniendo el 100 % de los pacientes del estadio I control a partir de la 2^{da} semana.

Al cabo de las 2 primeras semanas de tratamiento más del 70 % en ambos grupos estaba controlado.

Tabla 5. Distribución de pacientes del grupo A según control, estadio y semanas de tratamiento.

	1 ^{ra} . Semana		2 ^{da} . semana		3 ^{ra} . Semana		4 ^{ta} . semana		Totales	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Estadio I HTA										
Controlados	2	50	4	100	4	100	4	100	4	100
No controlados	2	50	0	0	0	0	0	0	0	0
Subtotal	4	100	4	100	4	100	4	100	4	100
Estadio II HTA										
Controlados	11	52,3	15	71,4	15	71,4	16	76,2	16	76,2
No controlados	10	47,7	6	28,6	5	23,8	3	14,3	3	14,3
Subtotal	21	100	21	100	20	100	19	100	19	100
controlados	13	52	19	76	19	79,1	20	86,9	20	86,9
no controlados	12	48	6	24	5	20,9	3	13,1	3	13,1
Total	25	100	25	100	24	100	23	100	23	100
nota: % de (n= 25 - abandonos)										

Tabla 6. Distribución de pacientes del grupo B según control, estadio y semanas de tratamiento.

	1 ^{ra} . Semana		2 ^{da} . Semana		3 ^{ra} . Semana		4 ^{ta} . Semana		TOTALES	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Estadio I HTA										
Controlados	4	100	4	100	4	100	4	100	4	100
No controlados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subtotal	4	100	4	100	4	100	4	100	4	100
Estadio II HTA										
Controlados	12	60	15	75	13	68,4	15	78,9	15	78,9
No controlados	8	40	5	25	6	31,6	4	21,1	4	21,1
Subtotal	20	100	20	100	19	100	19	100	19	100
Controlados	16	66,6	19	79,1	17	73,9	19	82,6	19	82,6
No controlados	8	33,4	5	20,9	6	26,1	4	17,4	4	17,4
Total	24	100	24	100	23	100	23	100	23	100
nota: % de (n% - abandonos)										

Sólo 4 pacientes en el Grupo A requirieron aumentar la dosis, (atenolol 50mg a 100mg) y 5 pacientes en el Grupo B, (atenolol 50mg- molsidomina de 4 a 8 mg); 17,4 y 21,7 %, n=23 respectivamente.

Cuatro pacientes de los 50 pacientes incluidos, salieron de la investigación, 2 de cada grupo por no presentarse a las consultas de seguimiento.

No hubo efectos adversos estadísticamente significativos, sólo se registró ocasionalmente, ligera cefalea esporádica en 5 casos del grupo B, que fue autolimitada en tiempo e intensidad, sin repercusión clínica ni estadística.

Considerando que: no existieron efectos adversos clínica ni estadísticamente significativos, el efecto beneficioso del ON sobre el endotelio vascular, ^{12,3,5,24} el beneficio potencial de aportar un donador directo de ON (molsidomina) ³⁻⁴ según las evidencias de que existe una disminución de su producción basal en hipertensos esenciales ¹³ y habiéndose demostrado con este ensayo su eficacia como antihipertensivo en humanos, con una mejoría atribuible al tratamiento del 5 %; este ensayo clínico deja abierto el camino con vista a profundizar en el conocimiento y aportar nuevas evidencias sobre el papel de los donadores de ON en el tratamiento y control de la hipertensión arterial esencial y su conveniencia en el uso de estos pacientes con enfermedades asociadas que cursan con disfunción endotelial por déficit de ON.

CONCLUSIONES

- _ La combinación de molsidomina y atenolol mostró mayor eficacia antihipertensiva.
- _ La mejoría atribuible a favor de la combinación de molsidomina y atenolol pudiera deberse al efecto del ON sobre el endotelio vascular.
- _ No se registraron efectos colaterales significativos.
- _ Los resultados sugieren profundizar en la conveniencia de que esta combinación de fármacos pudiera beneficiar a pacientes hipertensos con afecciones coexistentes que cursan con déficit de ON

Anexo 1. Asignación aleatoria según programa ASAL

1 B 11 A 21 B 31 B 41 B

2 A 12 A 22 A 32 B 42 A

3 B 13 B 23 B 33 B 43 B

4 A 14 A 24 B 34 B 44 B

5 A 15 B 25 A 35 A 45 A

6 B 16 A 26 A 36 A 46 A

7 B 17 B 27 B 37 A 47 B

8 A 18 A 28 A 38 A 48 A

9 B 19 A 29 B 39 A 49 B

10B 20 B 30 A 40 A 50 B

BIBLIOGRAFÍA

1. Hipertensión Arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. 2008. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros_texto/hipertensión_arterial/completo.pdf.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC-7 Report. JAMA. 2003; 289:(doi:10.1001/jama.289.19.2560).
3. Laboratorios Hoechst, Información médica. Presse med, 1995, 24(6).
4. Combis JM, Vinel JP, Badia P, Barange K, Payen JL, Combis F. Haemodynamic effects of molsidomine and propranolol in patients with cirrhosis. Br J Clin Pharmacol. 1996; 41 (5): 409-13.
5. Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, Ponikowski P. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. Kardiol Pol. 2008; 66(6): 642-9.
6. Pérez Fernández GA, García Jacomino H, Reyes Hernández LM, Llanes Camacho MC. Nuevas consideraciones de aspectos clásicos del uso de betabloqueadores en la hipertensión arterial. MAPFRE MEDICINA. 2004; 15(2):141-7.
7. Ong HT. B Blockers in hypertension and cardiovascular disease. Clinical Review BMJ. 2007; 334: 946-9.
8. Cockcroft JR. Preserve endothelium dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. N Engl J Med. 1994; 330:1036-40.
9. Loscalzo J. Nitric Oxide and vascular disease. N Engl J Med. 1995; 333(4):251-53.
10. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. Clin Cardiol. 1997; 20(11 suppl 2):1126-1133.
11. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Canon RO, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. Circulation. 1998; 97(9): 851-6.
12. Leiva L. Estrés oxidativo e hipertensión arterial esencial. Rev Cubana Med. 2000; 39 (1): 3-6.

13. Leiva L, Pozo H, Pérez D. Óxido nítrico y su relación con la Hipertensión Arterial. Rev Cubana Med. 2000; 39 (3):174-8.
14. Gail D Th, Weigno Zh, Ronald V. Nitric Oxide Deficiency as a cause of Clinical Hypertension. JAMA. 2001; Vol 286:2055-7.
15. Jadraque LM, Mostaza JM. Disfunción endotelial y síndrome metabólico. Rev Esp Cardiol. 1998; 51(Supl 4):19-23.
16. Zakharieva S. Arterial hypertension and obesity, a dangerous combination. Vutr Boles. 1999; 31(1):28-32.
17. XXII Congress of the European Society of Cardiology. Amsterdam. August 26-30, 2000. Round Table focused on the role of arterial vascular endothelium in pathogenesis of atherosclerosis disease. Disponible en: <http://www.athero.org>.
18. Sartori-Valinotti JC, Iliescu R, Fortepiani LA, Yanes LL, Reckelhoff JF. Sex differences in oxidative stress and the impact on blood pressure control and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007; 34(9):938-45.
19. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. Verh K Acad Geneeskde Belg. 2008; 70(3):193-219.
20. Carletti L, Rodríguez AN, Pérez AJ, Vasallo DV. Blood pressure response to physical exertion in adolescents: influence of overweight and obesity. Arq Bras Cardiol. 2008; 91(1):24-30.
21. Altallaa Rached A, Estrada Saiz RV, Jaber Ismael A. Epidemiologic study of cardiovascular risk factors in Alcala de Henares, Madrid. An Med Interna. 1997; 14(5):226-30.
22. Sitio Web en Internet. Disponible en: <http://fcmfajardo.sld.cu/jornada/conferencias/tabaquismo/tabaquismo.htm>.
23. Duarte Noguera D. Capítulo 2. Sustancias provenientes de la combustión del tabaco. En: El hábito de fumar es nocivo a la salud. El tabaco enemigo público del ser humano. Editorial de la Universidad de Zulia, Maracaibo. 1991:17-36
24. Daniel A. Popowich, Vinit Varu, Melinda R. Kibbe. Nitric Oxide: What a vascular Surgeon Needs to Know. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/569812>

Recibido: 07-02-09
Aprobado: 05-03-09

DraC. *Haydée A del Pozo Jerez*. Hospital Clinicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras». San
Lázaro # 701, Centro Habana, Ciudad Habana, CP 10600, Cuba. E
mail: hadpojez@infomed.sld.cu