

Eficacia de la microdosis de captopril en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Effectiveness of captopril microdosing in the treatment of essential arterial hypertension

Dr. Tomás Noel Santana Téllez, Dra. C. Alina Monteagudo Canto, Dra. Angie Y. Del Águila Grandez, Lic. Antonio Vázquez Gamboa

Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Introducción: prescribir una terapéutica adecuada siempre es complejo, más aun cuando los índices de control y la seguridad de los medicamentos no satisfacen los objetivos esperados, la microdosis pudiera convertirse en una alternativa eficaz.

Objetivo: evaluar la eficacia de la microdosis de captopril en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Métodos: se realizó un ensayo clínico fase III, unicéntrico, aleatorizado y controlado, en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech", de Camagüey, entre enero de 2007 y diciembre de 2009. Se creó un formulario con las variables: control clínico, grupos etarios, grado hipertensivo, grado de riesgo cardiovascular, dosis mínima necesaria para control. La información obtenida fue sometida a un procesamiento estadístico de análisis en el programa SPSS versión 15.0. Se utilizaron técnicas estadísticas para hallar diferencias entre variables.

Resultados: la microdosis de captopril resultó ser más eficaz que las tabletas en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial, en particular en pacientes con 60 años y más de edad, en los hipertensos grados II y III y con más alto riesgo, aún con el uso de una dosis menor.

Conclusiones: la microdosis de captopril fue eficaz en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, al permitir mejor control clínico con una menor dosis de medicamento.

Palabras clave: microdosis, captopril, hipertensión arterial.

ABSTRACT

Introduction: prescribing the appropriate therapeutic treatment is always a complex task, particularly when drug control and safety indices do not accomplish the expected goals. In such a context, microdosing could be an effective alternative.

Objective: evaluate the effectiveness of captopril microdosing in the treatment of essential arterial hypertension.

Methods: a unicenter controlled randomized phase III clinical trial was conducted at Manuel Ascunce Domenech University Hospital in the province of Camagüey from January 2007 to December 2009. A form was prepared which included the following variables: clinical control, age group, hypertension grade, cardiovascular risk grade, minimum dose required for control. The information collected was subjected to statistical processing and analysis with the software SPSS versión 15.0. Statistical techniques were used to find differences between the variables.

Results: captopril microdosing was more effective than tablets for the long-term treatment of arterial hypertension, particularly in patients aged 60 and over, grade II and III hypertensives, and higher risk patients, even with the use of a smaller dose.

Conclusions: captopril microdosing was found to be effective for the treatment of essential arterial hypertension, allowing a better clinical control with a smaller dose of the medication.

Key words: microdosing, captopril, arterial hypertension.

INTRODUCCIÓN

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. Es un proceso esencial, pero no exento de errores en ninguna de sus fases, desde la realización de un diagnóstico correcto hasta el mismo momento de escoger el medicamento adecuado.¹ Meta siempre difícil de lograr, pues a pesar del desarrollo de la Farmacología, aún se reportan índices de control por debajo de lo admitido para evitar complicaciones. Otro aspecto de interés es 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}

Sin embargo, si esos medicamentos se administran en cantidades más pequeñas, desaparecerían o se atenuarían las 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 donde los medicamentos son utilizados en cantidades muy pequeñas (1 000 a 15 000 veces menores que las habituales), pues están disueltos en un vehículo hidroalcohólico y son aplicados en las

terminaciones sensoriales, principalmente de la lengua. Como método terapéutico se prepara a partir de la dosis del medicamento necesaria para cada paciente en 24 h, disuelta en 20 mL de vehículo y administrada según la respuesta clínica del paciente, se puede comenzar con una frecuencia de 2 gotas 3 o 4 veces al día.⁴

Los tratamientos con microdosis están captando cada vez más la atención del mundo, por su alta efectividad en el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas, por su seguridad y por la propiedad de reducir de manera considerable los costos de la salud pública.^{5,6}

El presente trabajo evalúa la eficacia de la microdosis de captoril en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, la más común de las enfermedades que afectan la salud de los individuos y de las poblaciones adultas en todo el mundo, tanto por su elevada prevalencia como por la magnitud de su repercusión y en la cual no se ha logrado un control clínico adecuado para reducir la mortalidad cardiovascular asociada.⁷

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico fase III, registro RPEC OOOOOO83, aleatorizado, unicéntrico y controlado, de eficacia de la microdosis de captoril administrada por vía oral en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. El universo estuvo constituido por los 875 pacientes que se atendieron en una consulta especializada, creada al efecto en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce" entre enero de 2004 y diciembre de 2006.

Se organizaron 2 grupos de pacientes: uno tratado con captoril en microdosis (grupo estudio) y otro, con captoril en tabletas (grupo control).

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. Para ello se tuvieron en cuenta las proporciones reportadas por estudios realizados con microdosis y con tabletas.⁸⁻¹¹ En la investigación se prefijó 70 % como criterio general de eficacia del tratamiento con microdosis. El valor del número (n) mínimo de sujetos necesarios para cada uno de los grupos de tratamiento resultó de la expresión:

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

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.

p_1 = Estimado de la proporción que se obtendrá en el grupo estudio (microdosis).

p_2 = Estimado de la proporción que se obtendrá en el grupo control (tabletas).

d = $(p_1 - p_2)$. Diferencia relevante.

Se emplearon los siguientes datos de entrada:

$p_1=70\%$; $p_2=55\%$; riesgo alfa=0,05; riesgo beta=0,05.

Prueba unilateral

Al considerarse ambos grupos con igual número de sujetos, se determinó un número necesario de 223 sujetos y, teniendo en cuenta las posibles pérdidas, el resultado final fue de 270, quienes constituyeron la muestra inicial del estudio.

Los 270 pacientes de cada grupo fueron distribuidos de manera similar en 3 estratos de riesgo cardiovascular,¹² solo se diferenciaron en el tipo de terapéutica utilizada (muestreo aleatorio estratificado): bajo riesgo (87 pacientes), riesgo intermedio (161 pacientes) y alto riesgo (22 pacientes); en ambos grupos hubo 2 pacientes con riesgo intermedio que no culminaron el estudio por razones personales (traslado a otro lugar de residencia o problemas familiares) que no les permitió asistir sistemáticamente a las consultas de seguimiento, por lo que el análisis se realizó a 268 hipertensos por grupo, quienes cumplieron los siguientes criterios establecidos.

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.¹²

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Que cumplieron con los criterios diagnósticos de hipertensión arterial esencial.
- Con indicación para el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II.
- Que brindaron su consentimiento luego de ser informados de los objetivos y características de la investigación.

Criterios de exclusión

- Pacientes con contraindicaciones a los IECAs.
- Pacientes que se encontraban controlados con otro tratamiento médico.

Criterios de interrupción o de salida del tratamiento

- Inasistencia a 3 consultas durante el tratamiento.
- Pacientes que durante el tratamiento desarrollen alguna de las condiciones descritas en los criterios de exclusión.
- Pacientes que por voluntad propia decidan no seguir en la investigación.
- Pacientes en quienes el no control clínico ponga en peligro su vida.

Grupo control

Se le indicó captopril en tabletas de 25 mg (producto de referencia) de los laboratorios Novatec, de Cuba, el esquema inicial planteado dependió del riesgo y el medicamento fue administrado por la vía oral.

Grupo de estudio

Consideraciones farmacéuticas relacionadas con la microdosis

Forma farmacéutica: Solución.

Solución madre

Frasco de color ámbar de 20 mL con:

- Dosis necesaria para el paciente en el tratamiento convencional, ejemplo 75 mg de captopril equivalente a 3 tabletas de 25 mg (dosis más frecuente).
- Vehículo hidroalcohólico: 20 mL.

Cálculo de la concentración

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 μ g/gota.

Solución terapéutica (producto en estudio)

Frasco de color ámbar de 20 mL con:

- Seis gotas de la solución madre.
- Vehículo hidroalcohólico a completar 20 mL.

Cálculo de la concentración

En caso del uso de 75 mg de captopril, 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 μ g/gota.

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 d en condiciones de hasta 25,6 °C.

Enmascaramiento

No hubo enmascaramiento, la administración se hizo de manera abierta. No se consideró adecuada la utilización de placebo por seguridad para el paciente, pues el no control clínico produce complicaciones, a corto o a largo plazo, que pudieran comprometer la vida de los pacientes tratados con este tipo de preparado.

Evaluación de la eficacia

Se tuvo en cuenta como variable de respuesta el control clínico de las cifras tensionales en ambos grupos, con la emisión de un criterio de eficacia (controlado o no controlado) en cada año de tratamiento.

La variable *control clínico* se refiere al logro de las cifras (tanto sistólica como diastólica) consideradas como normales; para ello se utilizó lo aprobado por la guía nacional de hipertensión arterial, de Cuba.¹¹

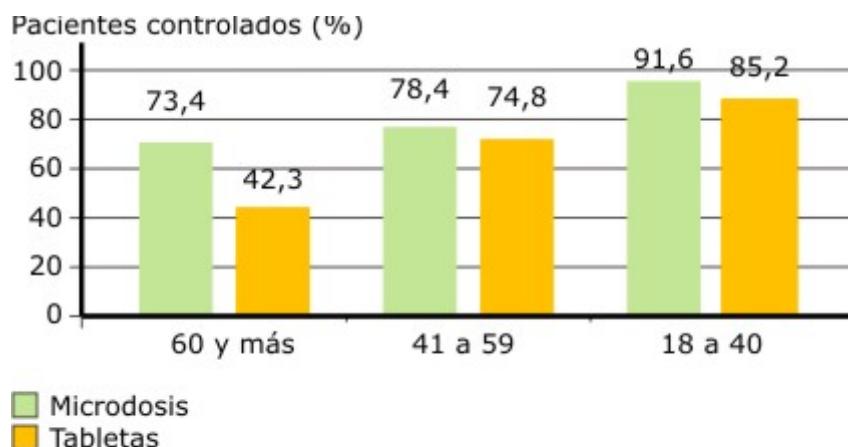
Recolección y procesamiento de los datos

Se creó y se aplicó un formulario (registro primario) que contenía las variables a estudiar en correspondencia con los objetivos de la investigación: control clínico, grupos etarios, cifras tensionales, dosis mínima necesaria, grupos de riesgo.

La información obtenida mediante la aplicación del formulario fue sometida a un procesamiento estadístico de análisis en el programa SPSS versión 15.0 para hallar diferencias estadísticas entre las diferentes variables cualitativas, se utilizó el test de Chi² que permitió trabajar con una confiabilidad del 95 %. Cuando $p < 0,05$ se concluyó que existió significación estadística entre las variables. Se tuvieron en cuenta los aspectos éticos establecidos para la realización de ensayos clínicos.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observa que con la microdosis de captopril se logró el control clínico en el 84,7 % de los pacientes tratados y con las tabletas, en el 64,2 % (IC 95 %: 2,7-3,6), con la microdosis hubo mejor respuesta clínica con independencia de la edad del paciente (fig.).

**Fig. 1.** Control clínico según grupos etarios.**Tabla 1.** Control clínico de la hipertensión arterial

Control clínico	Captopril microdosis		Captopril tabletas	
	No.	%	No.	%
Controlados	228	84,7	172	64,2
No Controlados	40	15,3	96	35,8
Total	268	100	268	100

p=0,03. RV=3,1. (IC 95 %; 2,27-3,6)

Los pacientes clasificados como grado II y III tuvieron mayor probabilidad de estar controlados con la microdosis de captopril (RV = 20,8 para un IC 95 %; 19-22,6) (tabla 2).

Tabla 2. Respuesta clínica, según grado de hipertensión

Hipertensión	Control clínico (pacientes controlados)						IC 95 %	
	Microdosis		Tabletas		p	RV		
	No.	%	No.	%				
Grado I (n=162)	149	91,9	134	82,7	0,50	2,3	0,1-1,5	
Grado II (n= 88)	66	75,0	36	40,9	0,01	4,3	0,6-2,1	
Grado III (n=18)	13	72,2	2	11,1	0,01	20,8	19-22,6	

La microdosis de captopril fue efectiva para el control clínico en el 93,1 %, 82,4 % y 77,3 % de los pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente (tabla 3).

Tabla 3. Grado de control clínico al tratamiento, según grupos de riesgo

Riesgo cardiovascular	Control clínico (Pacientes controlados)						
	Microdosis		Tabletas		p	RV	IC 95 %
	No.	%	No.	%			
Bajo (n=87)	79	93,1	75	86,2	0,81	-	
Intermedio (n=159)	131	82,4	91	55,3	0,03	3,4	2,0-5,6
Alto (n= 22)	18	77,3	6	40,9	0,04	12	2,4-3,5

En la tabla 4 se muestra la dosis mínima media para conseguir el control clínico, calculada de acuerdo con el riesgo cardiovascular individual, esa dosis fue de 0,00172 mg/d, 0,0189 mg/d y 0,021 mg/d en los pacientes con los riesgos bajo, intermedio y alto, respectivamente, a diferencia de los 76,52 mg/d, 80,59 mg/d y 95,83 mg/d necesarios en el caso de iguales estratos para los pacientes tratados con las tabletas.

Tabla 4. Dosis media 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

Expresada en miligramos de captopril por día.

DISCUSIÓN

Haberse logrado un mejor control clínico con la microdosis tiene, en opinión de los autores, dos connotaciones importantes: la primera, se superan 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 superar el 50 %, con independencia del ámbito donde se realice la evaluación.^{13,14} La segunda es haberse logrado 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.^{15,16}

Los beneficios de la microdosis en el tratamiento de la hipertensión arterial han sido reportados tanto con plantas medicinales como con medicamentos de patente; sin embargo, no se han encontrado en la literatura sus diseños ni sus resultados específicos;⁶ por lo cual lo descrito hasta el momento no es suficiente como para determinar si existe utilidad o no. 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.

Rodríguez y otros publicaron los resultados de un estudio clasificado por ellos como caso-control, donde constataron un índice de compensación con microdosis de aloe vera del 77,1 %, asociado a la ausencia de reacciones adversas.⁸

González Delgado y otros, en un estudio descriptivo realizado en niños diagnosticados y tratados en una consulta municipal de asma bronquial, a quienes se les administró microdosis de esteroides en gotas en la lengua como único tratamiento intercrisis para esta enfermedad, los autores reportan que el 94 % de los niños mejoraron con el tratamiento, además del ahorro de medicamentos.⁹ Estos mismos autores trataron 50 niños asmáticos con microdosis de difenhidramina y observaron una mejoría de los síntomas en el 94 % de los pacientes, pero esta investigación adolece de rigor científico en su proyección.¹⁰

Suárez Rodríguez y otros realizaron un estudio prospectivo descriptivo longitudinal en 32 pacientes con enfermedades reumáticas crónicas en quienes utilizaron microdosis de naproxeno y constataron que en 78,1 % de los pacientes hubo remisión de los síntomas reumáticos.¹¹ En esa investigación, la variable de respuesta fue el 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; tanto sus diseños como los instrumentos evaluativos utilizados no nos permiten extraer conclusiones más sólidas, pues no se corresponden con ensayos clínicos realizados como se necesita para evaluar el uso de un nuevo medicamento. La presente investigación ayuda a evidenciar mejor estas ventajas y pudiera ser la base para la realización de estudios con un mayor rigor científico, que permitan mejorar la credibilidad de esta modalidad terapéutica en la comunidad médica.

Tanto los pacientes con 60 años y más, así como los estadios más severos y los riesgo intermedio y alto son los parámetros donde existe una mayor prevalencia de la hipertensión arterial y donde se recomienda el uso de combinaciones de medicamentos, con el fin de lograr un adecuado control clínico y evitar así el riesgo de complicaciones, elemento que tiene un gran significado, pues con dosis menores e incluso con monoterapia se alcanzan resultados positivos en el control clínico de los pacientes con mayor riesgo. Este aspecto no ha sido objeto de investigación con microdosis, por lo que no es posible compararlos.

Todo lo anterior conlleva replantearse algunos aspectos investigativos con el fin de lograr un nuevo modelo de tratamiento en estos niveles y hace que se tenga presente a la hora de implementar cualquier estrategia de tratamiento en ellos.

Las bajas dosis necesaria para lograr el control definen la denominación de esta modalidad y además es provechoso en términos de eficacia, pues se expone al paciente a un peligro menor de reacciones adversas mediadas por el medicamento, lo que asociado al mejor control clínico, en opinión de los autores, permite su utilización en esquemas de tratamiento antihipertensivo. Estos resultados son comparables con los emanados de otros estudios con microdosis, algunos ya referidos en el transcurso del estudio,^{8-11,17-20} los que deben estar en correspondencia con la vía de administración y con el tipo de preparado utilizado para la microdosis.

Se concluye que la microdosis de captopril fue eficaz en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, al permitir, en este estudio, un mejor control clínico con una menor dosis.

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 [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 o. 9. México: Herbal; 1997.
5. 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.
6. Martínez Bravo E, Villalta M. La microdosis en Cuba. Multimed. 1997;1(1):1-6.
7. Borzecki AM, Kader B, Berlowitz DR. The epidemiology and management of severe hypertension. J Hum Hypert. 2010;24: 918.
8. 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.
9. González Delgado JB. Experiencias y resultados con el uso de microdosis de esteroides en el tratamiento del asma bronquial[CD-ROM]. México: Herbal; 2002.
10. 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.
11. Suárez Rodríguez B, Rivas Suárez S, Oramas O. Resultado del tratamiento con microdosis de naproxen en enfermos reumáticos. Rev Cubana Reumatol. [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
12. 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

13. Tuesca-Molina R, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Graciani-Pérez Regadora A. Factores asociados al control de la hipertensión arterial en personas mayores de 60 años en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80(3):233-42.
14. 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.
15. 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*. En: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257.pub4.
16. 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). En: *The Cochrane Library*, Issue 12, 2010.
17. Suárez Rodríguez BL, Rivas Suárez S, Rodríguez Cuellar D. Esteroides y microdosis[CD-ROM]. México: Herbal; 2002.
18. Ávila Guethón J, González Fonte P. Salud Ecológica. La Habana: Ciencias Médicas; 2004. p.110-9.
19. Travieso Bello E, Varela Rodríguez A, Castro Morillo E, Gómez Sotolongo Z. Microdosis de dipirona. Una nueva propuesta farmacéutica. *Rev méd electrón [Internet]*. 2008 [citado 16 Ene 2009]; 30(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol1%202008/revista%20medica%20vol1%202008.htm>
20. Martínez Bravo E. Descubrimiento de una vía sensorial. Hipotálamo-cortical-efectores de curación. México: Universidad Autónoma de Zacatecas; 1997. p. 9-14.

Recibido: 4 de agosto de 2011.

Aprobado: 19 de enero de 2012.

Dr. Tomás N. Santana Téllez. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Carretera Central Oeste km 4. Camagüey, Cuba. tst@finlay.cmw.sld.cu