

■ ORIGINALES

Abordaje del problema de la hipertensión desde una oficina de farmacia: detección, educación sanitaria o seguimiento farmacoterapéutico. ¿Qué actuación muestra mayor eficiencia?

Approaching the problem of hypertension from a pharmacy: detection, health education and monitoring. Which activity shows more efficiency?

M.^a Alpuente¹, P. D'Ocón², M.J. Forner³, L. Moreno⁴

¹Farmacia Comunitaria.

²Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia.

³Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico. Valencia.

⁴Departamento de Farmacia. Universidad CEU Cardenal Herrera.

ABREVIATURAS:

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; PR: problema resuelto.

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de la hipertensión arterial en España aumenta con los años. Nos proponemos evaluar la función del farmacéutico desde la farmacia comunitaria como instrumento muy útil para mejorar el control y el manejo del paciente hipertenso, evaluando y comparando la eficiencia de las diferentes intervenciones que puede realizar para beneficiar al paciente hipertenso: detección de cifras altas de presión arterial (PA), educación sanitaria y seguimiento farmacoterapéutico.

Método: Estudio observacional, prospectivo y de intervención, llevado a cabo en una farmacia de Valencia. Se ofertaba la toma de la PA a los participantes y se les pasaba una encuesta. Los pacientes eran asignados de forma aleatoria a un tipo de intervención: consejo farmacéutico, educación sanitaria o seguimiento farmacoterapéutico. A los 6 meses se evaluó la intervención.

Resultados: Se propone la inclusión en el estudio a 220 pacientes, y aceptan participar 207, que se clasifican en 65 normotensos (31,4%), 64 prehipertensos (30,9%) y 78 hipertensos (37,7%). De los hipertensos, el 40% desconocía sus cifras elevadas de PA, y remitimos a los pacientes al médico. Se realizó un seguimiento farmacoterapéutico durante 6 meses en el grupo de pacientes con cifras de PA >140/90 mmHg, observándose diferencias en función de la actuación farmacéutica realizada.

Conclusiones: El farmacéutico comunitario puede ser un elemento clave para conseguir mejorar la salud cardiovascular. Los programas de cribado de pacientes hipertensos parecen ser más coste-efectivos que el seguimiento semanal del paciente hipertenso.

Palabras clave: Educación sanitaria, hipertensión, servicios farmacéuticos.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of hypertension in Spain is increasing over the years. In this study we evaluated the role of the community pharmacist as useful tool to improve the control and management of hypertensive patients. We evaluated and compared the effec-

Fecha de recepción: 18/10/12. **Fecha de aceptación:** 27/02/13.

Correspondencia: María Alpuente Climent. Pl. Francisco Gil, 13, 1.º. 46149 Gilet (Valencia).

Correo electrónico: mariaalpuente@yahoo.es

Abordaje del problema de la hipertensión desde una oficina de farmacia: detección, educación sanitaria o seguimiento farmacoterapéutico. ¿Qué actuación muestra mayor eficiencia?

M.^a Alpuente, P. D'Ocón, M.J. Forner, L. Moreno

tiveness of three different interventions which could be developed in the community pharmacy to benefit hypertensive patients: detection of high blood pressure, health education and pharmaceutical care.

Method: A prospective observational and intervention study was carried out in a community pharmacy from Valencia (Spain). Blood pressure determination was offered to adult people entering to the pharmacy. They answered a survey and the pharmacist acted differently depending on the day of the week: counseling, sanitary education and pharmaceutical care, at 6 months, the pharmacist intervention were evaluated.

Results: The study was proposed to 220 patients and 207 accepted. They are classified as normotensive (31.4%), prehypertensive (30.9%) and hypertensive (37.7%) depending on their arterial pressure. 40% of hypertensive patients, ignore their high levels blood pressure. In these cases, patients were referred to the doctor. In the group of patients with blood pressure above 140/90 mmHg, patients were followed for 6 months. Differences observed depending on the pharmacist actuation.

Conclusions: The community pharmacist can be a key element in achieving better results in cardiovascular health. The implementation of screening programs in hypertensive patients appears to be more cost/effective than weekly monitoring of hypertensive patients.

Keywords: Health education, hypertension, pharmaceutical services.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) presenta una prevalencia considerable en los países desarrollados, ya que afecta a casi el 40% de los adultos^{1,2}, y esta prevalencia continúa aumentando en el mundo, constituyendo actualmente una pandemia global. Algunos expertos han previsto que, en el año 2025, habrá aumentado un 24% en los países desarrollados y hasta un 80% en los países en vías de desarrollo³.

Las farmacias comunitarias son establecimientos sanitarios sujetos a una planificación de acuerdo con la Ley del Medicamento⁴. Esta planificación supone una distribución geográfica y un horario de atención al público que garantiza la accesibilidad de la población a un profesional sanitario que debe desempeñar un papel importante en atención primaria, lo que convierte a las farmacias comunitarias en lugares ideales para hacer campañas de detección masiva, así como para realizar educación sanitaria. En este sentido, y dada la elevada prevalencia de la HTA en España, la farmacia comunitaria puede ser un instrumento sanitario de primer orden en el control de la población hipertensa³.

Sin embargo, cuando hablamos de población hipertensa, no sólo nos referimos a los pacientes que están diagnosticados de HTA, sino también a los no diagnosticados. Nuestro objetivo no es sólo el control de los pacientes con HTA conocida y tratada, sino también el cribado de esta patología tan prevalente en una población determinada. La oficina de farmacia puede ser un lugar ideal para el cribado de la HTA, pero el farmacéutico debe estar entrenado en la toma correcta de la presión arterial (PA) y usar aparatos adecuados para tal medida⁵.

Otra de las funciones del farmacéutico en el control de la HTA será proporcionar al paciente hipertenso una información básica sobre su patología, que debe incluir recomendaciones sobre medidas higiénico-dietéticas, incluida la pérdida de peso, la restricción salina, el abandono del tabaco y el alcohol, y la práctica de ejercicio aeróbico regular. Es fundamental concienciar al paciente de su enfermedad, pues al ser una patología casi siempre asintomática el tratamiento debe prescribirse de forma indefinida; los incumplimientos son frecuentes, por lo que, de hecho, suponen una de las principales causas de fracaso terapéutico en nuestro país⁶.

Teniendo en cuenta la accesibilidad, la formación y la buena predisposición de los farmacéuticos comunitarios, el Sistema Nacional de Salud debería integrarlos en programas específicos de prevención y promoción de la salud. También hay que destacar el buen grado de aceptación de los usuarios de las oficinas de farmacia, explicable, entre otras circunstancias, por la relación personal de los farmacéuticos con sus pacientes y por la percepción que éstos tienen de sus farmacias, hecho que debería aprovecharse para estas actividades de prevención y promoción de la salud.

El objetivo del presente trabajo es comparar 3 tipos de intervención desde la oficina de farmacia para beneficiar a los pacientes hipertensos: cribado, educación sanitaria y seguimiento del buen control de las cifras de PA.

Metodología

El estudio se presenta con un diseño observacional, prospectivo y de intervención. Se realizó en una farmacia de la Comunidad Valenciana, ubicada en Valencia capital, y se desarrolló durante 6 meses. Se ofertaba la toma de la PA a todas las personas mayores de 18 años que entraban en la farmacia desde las 9:00 a las 21:00 h de lunes a viernes. Fueron excluidos del estudio los menores de 18 años, las mujeres embarazadas y los discapacitados psíquicos, aunque se les tomó la PA y se les proporcionó un tríptico informativo. A las personas que aceptaban participar se las pasaba a una sala con las condiciones ambientales adecuadas para la toma de la PA⁷. La medida de la PA se realizó con el esfigmomanómetro de columna de mercurio. Se hicieron 3 tomas de PA, separadas cada una de ellas 5 minutos⁸. Entre toma y toma se le pasó al paciente una encuesta. Se registró la media de las 3 determinaciones y la actuación del farmacéutico, en función del día, que fue la siguiente:

- Primer día: toma de PA, encuesta de cumplimiento terapéutico (test de Morisky-Green)⁹ y tríptico informativo. Los pacientes que se incluyen en el estudio siguiendo este protocolo constituyen el grupo I.
- Segundo día: toma de PA, encuesta, tríptico y explicación oral. Estos pacientes se incluyen en el grupo II.
- Tercer día: toma de PA, encuesta, tríptico, explicación oral, tabla de alimentos recomendados; a los pacientes con cifras de PA >140/90 mmHg, se les ofrecía volver semanalmente para controlar su PA, valorar el cumplimiento farmacológico, y revisar la medicación y las medidas higiénico-dietéticas. Estos pacientes se incluyen en el grupo III.
- Cuarto día y sucesivos: se repite el ciclo, y estos pacientes se incluyen en el grupo correspondiente.

A los 6 meses se llamó por teléfono a todos los pacientes de los grupos I y II con cifras de PA >140/90 mmHg (hipertensos¹⁰), para una nueva toma de la PA. El grupo III está en seguimiento farmacoterapéutico, de control de la PA y adherencia al tratamiento de manera semanal. En los casos de detección de cifras de PA persistentemente elevadas, el farmacéutico interviene remitiendo al paciente al médico para iniciar o revisar el tratamiento farmacológico. Con todos los datos obtenidos se realizaron las gráficas con las variables relacionadas.

Resultados

De todos los pacientes a los que se les propuso el estudio (n= 220), aceptaron participar 207. Después de realizar la encuesta y tras la toma de la PA, 65 pacientes presentaban cifras de PA <120/80 mmHg, 64 pacientes cifras entre 120/80 y 140/90 mmHg, y 78 (37,7%) cifras >140/90 mmHg. De los hipertensos, el 40% (un 15% del total de pacientes incluidos en el estudio) desconocía sus cifras elevadas de PA, por lo que el cribado en la farmacia ha permitido detectar esta situación (figura 1).

Se llevó a cabo un seguimiento durante 6 meses en el grupo de pacientes hipertensos detectados en la farmacia, o previamente diagnosticados como hipertensos pero con mal control de la PA, distribuyéndolos en 3 grupos según el nivel de intervención del farmacéutico, y cuyos resultados fueron los siguientes:

- Grupo I. Se incluyeron en este grupo 22 pacientes que recibían únicamente un folleto informativo. De ellos, 10 pacientes (45%) desconocían sus cifras elevadas de PA y fueron remitidos al médico. Se les llamó de nue-

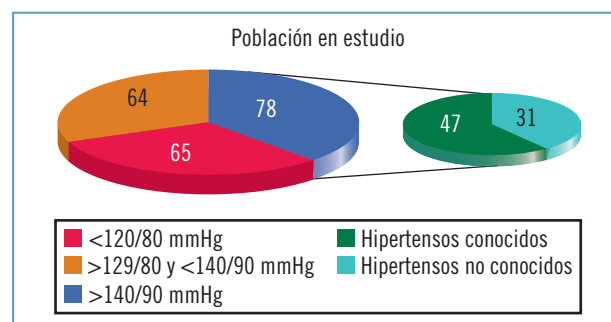


Figura 1. Distribución de los participantes en el estudio en función de sus cifras de presión arterial

Abordaje del problema de la hipertensión desde una oficina de farmacia: detección, educación sanitaria o seguimiento farmacoterapéutico. ¿Qué actuación muestra mayor eficiencia?

M.^a Alpuente, P. D'Ocón, M.J. Forner, L. Moreno

Originales

vo a los 6 meses y regresó el 60% de ellos (figura 2), repitiendo la medida de la PA. Encontramos que el 61% de los que regresaron tenían cifras de PA <140/90 mmHg, lo que interpretamos como un buen control. Estos pacientes bien controlados suponen un 36% del total del grupo I que ha recibido únicamente un folleto informativo (figura 2).

- Grupo II. En este grupo se incluyeron 28 pacientes con cifras de PA elevadas y que recibieron un folleto informativo más una explicación oral personalizada. De ellos, 11 pacientes desconocían sus cifras elevadas de PA y fueron remitidos al médico. Se les llamó de nuevo a los 6 meses y regresó el 57% de ellos (figura 2). Encontramos que en esta segunda visita, el 69% de los que regresaron tenían cifras de PA <140/90 mmHg, lo que interpretamos como un buen control. Los pacientes bien controlados suponen un 39% del total del grupo II (figura 2).
- Grupo III. En este grupo se incluyeron 28 pacientes, sobre los que se realizó un seguimiento semanal, además de proporcionarles la misma información que a los pacientes del grupo II. A pesar del esfuerzo y la dedicación del farmacéutico, un 64% de los pacientes incluidos en el seguimiento semanal abandonaron el estudio antes de las 6 semanas. Sólo un 36% de ellos (10 pacientes) se mantuvo en el programa un mínimo de 6 semanas, y el 40% consiguió normalizar sus cifras de PA, lo que supone un 14% del total de pacientes incluidos en el grupo III (figura 2).

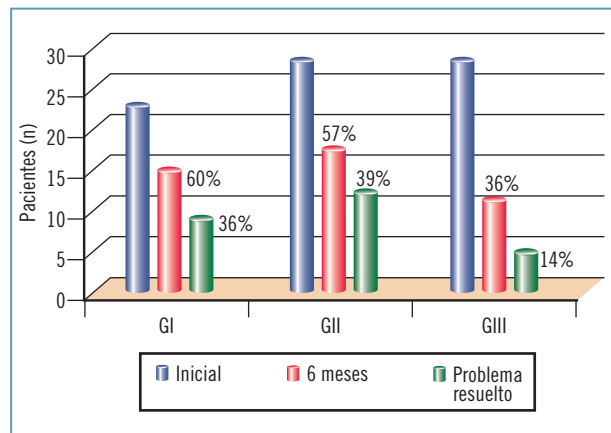


Figura 2. Número de pacientes hipertensos (y porcentaje respecto al total del grupo) en cada grupo de intervención. Inicial (en lila), en los que vuelven a los 6 meses (rojo) y con el problema resuelto (verde)

Cuando analizamos los resultados de los pacientes que desconocían sus cifras elevadas de PA y fueron remitidos al médico, observamos en cada grupo los siguientes datos:

- Grupo I. De los 10 pacientes remitidos al médico regresó el 60%, y comprobamos que en todos los casos el médico aceptó la intervención y les había instaurado tratamiento (farmacológico o medidas higiénico-dietéticas). En el 83,3% de los casos se había resuelto su problema de salud (figura 3).
- Grupo II. Si consideramos los 11 pacientes que fueron remitidos al médico en este grupo, cuando regresaron a los 6 meses (el 54%) observamos que en el 66,7% de los casos el médico había aceptado la intervención, había instaurado tratamiento (farmacológico o no) y se había resuelto su problema de salud. El médico no había aceptado la intervención en el 33% de los pacientes remitidos, y éstos eran los que mantenían sus cifras elevadas de PA al regresar a los 6 meses. En el resto se había resuelto su problema de salud, lo que supone un 36% del total de pacientes incluidos en el grupo (figura 3).
- Grupo III. Dentro de este grupo, 10 pacientes desconocían su condición de hipertensos y se les remitió al médico para su confirmación. El médico aceptó la in-

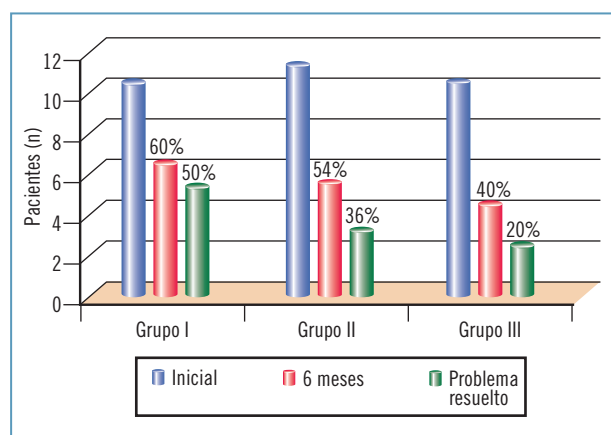


Figura 3. Número de pacientes hipertensos (y porcentaje respecto al total del grupo) detectados en la farmacia y remitidos al médico en cada grupo de intervención. Inicial (en lila), en los que vuelven a los 6 meses (rojo), y con el problema resuelto (verde)

intervención en todos los casos e instauró tratamiento, pero sólo se consiguió resolver el problema de salud en el 50% de los pacientes remitidos, un 20% del total.

En resumen, el farmacéutico detectó 31 pacientes con cifras de PA elevadas y los envió al médico. A la citación de los 6 meses, acudieron 16 pacientes y el médico había aceptado la intervención en 14, resolviendo su problema 11 de ellos.

Analizando en conjunto el éxito de la intervención en los tres grupos, observamos, como muestra la figura 4, que a los 6 meses de iniciar la intervención, del total de pacientes que regresaron un 59% ha conseguido resolver su problema de salud y ya presenta cifras de PA <140/90 mmHg. Sin embargo, si analizamos por separado el grupo de pacientes que ya conocían su estado hipertensivo, constatamos que el porcentaje de éxito es menor, pues sólo un 52% ha resuelto su problema. Por el contrario, entre los pacientes detectados como hipertensos en la oficina de farmacia, un 69% ha resuelto su problema, porcentaje que aumenta si consideramos el grupo de pacientes en que el médico ha aceptado la intervención, entre los cuales un 78% tiene controlada la PA, ya sea por la instauración del tratamiento o por las medidas higiénico-dietéticas (figura 4).

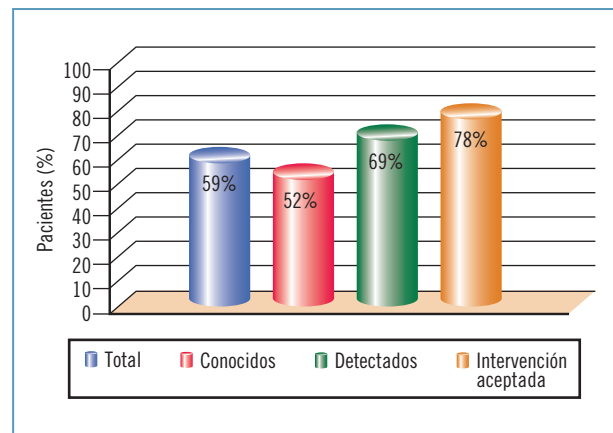


Figura 4. Porcentaje de pacientes hipertensos que han logrado controlar sus cifras de presión arterial tras la intervención, considerando el total de pacientes incluidos en el estudio (*lila*), los pacientes que ya conocían su condición de hipertensos (*rojo*), los pacientes detectados en la farmacia y remitidos al médico (*verde*) y, de éstos, los pacientes en que el médico ha aceptado la intervención (*ocre*)

Discusión

La mayoría de los pacientes hipertensos, aun recibiendo tratamiento tras una intervención médica, no mantienen sus cifras de PA dentro de los valores de normalidad. Los datos disponibles sobre el control de la HTA proceden de diversos ámbitos (encuestas poblacionales nacionales o locales, encuestas clínicas y otros). No obstante, la información más completa y global es la procedente de encuestas realizadas en la población general, porque permiten evaluar el control en el conjunto de la población, en tanto que los estudios en muestras más concretas de pacientes hipertensos permiten conocer la situación en la práctica clínica, e indagar las diversas causas del escaso control. La situación del control ha mejorado algo en los últimos años, pero no sustancialmente, por lo que es necesario aunar esfuerzos en este ámbito.

El control de la PA sólo se consigue en el 40% de los pacientes tratados en atención primaria en España y en el 25% de la población general³. Por tanto, el grado de control en la población general es insuficiente, aunque con una leve tendencia a mejorar, por lo que, además de la detección de los pacientes hipertensos que desconocen serlo, es necesario mejorar la eficiencia en el control de la HTA conocida y tratada¹¹.

En nuestro estudio encontramos un elevado porcentaje de pacientes (un 38% respecto al total de la población) con un inadecuado control de la PA; por este motivo, se diseñan distintas actuaciones para mejorar dicho control. Encontramos también un porcentaje remarcable (un 15% respecto a la población total incluida) que desconocen sus cifras elevadas de PA, lo que impide su adecuado control.

Por ello, planteamos realizar un análisis comparativo de la eficiencia de una intervención simple, como es el cribado y la información más o menos personalizada, y una intervención más compleja que requiere una dedicación elevada por parte del farmacéutico y del paciente, como es el seguimiento farmacoterapéutico semanal durante 6 meses en la oficina de farmacia.

Abordaje del problema de la hipertensión desde una oficina de farmacia: detección, educación sanitaria o seguimiento farmacoterapéutico. ¿Qué actuación muestra mayor eficiencia?M.^a Alpuente, P. D'Ocón, M.J. Forner, L. Moreno

En conjunto, en nuestro estudio observamos que, de los 78 pacientes hipertensos, sólo un 50% regresó a los 6 meses, y de ellos un 59% ha conseguido normalizar sus cifras de PA. Aunque no se puede hacer una valoración cuantitativa relevante, pues el porcentaje de abandonos ha sido elevado, sí podemos afirmar que la intervención del farmacéutico ha resultado positiva en todos estos casos. Nuestros resultados coinciden, al menos cualitativamente, con otro estudio realizado en 6 oficinas de farmacia de Andalucía, en el que participaron 576 sujetos, de los que 203 recibieron intervención farmacéutica, que fue positiva en 67 pacientes. El 55,8% mejoró en al menos una categoría sus valores de PA¹².

Si desglosamos estos resultados según el nivel de intervención, midiendo el grado de control en cada grupo, observamos que en el grupo en que el farmacéutico interviene de una forma más personalizada, explicando el problema y aconsejando al paciente, el grado de control a los 6 meses de la intervención es ligeramente superior al del grupo I, que sólo recibía información escrita. Llama la atención que precisamente en el grupo de seguimiento semanal es en el que encontramos un nivel de abandono mayor, por lo que el porcentaje de control respecto a población total es bajo, pero también es menor respecto al resto de grupos (el 40% en el grupo III, frente al 61 y 69% en los grupos I y II, respectivamente). Estos resultados indican que un seguimiento semanal de los pacientes hipertensos puede resultar una intervención poco eficiente, que requiere un gran esfuerzo por parte del farmacéutico y del propio paciente, lo que puede facilitar el abandono de la misma.

Sin embargo, nuestro estudio pone de manifiesto que el farmacéutico tiene un papel importante para detectar nuevos casos de HTA, lo que coincide con los resultados de estudios anteriores que demuestran la necesidad de realizar cribados en las oficinas de farmacia para la detección de pacientes hipertensos que desconocen serlo. En concreto, en un estudio realizado en 69 farmacias de Guipúzcoa con 5.164 medidas de PA, el 55,9% de los pacientes (n= 2.889) presentaba cifras de PA elevada, y de éstos al menos 1.371 (47,1%) no habían sido diagnosticados previamente, por lo que se concluye que los farmacéuticos comunitarios podrían desempeñar un importante papel siempre que existiera una mejor colaboración de los agentes sanitarios de atención primaria con la red de farmacias¹³.

Además, es interesante señalar que, en el grupo de pacientes hipertensos detectados en la oficina de farmacia y que fueron remitidos al médico, éste acepta la intervención en el 88% de los casos, consiguiendo resolver el problema en la mayoría de ellos. Así, cuando analizamos la eficacia de la intervención en este grupo de pacientes, observamos que un 69% ha resuelto su problema (frente al 52% de hipertensos conocidos o el 59% del total de la población). Este nivel de éxito es aún mayor (un 78%) en el grupo de pacientes detectados en la farmacia y en los que el médico ha aceptado la intervención.

Con estos resultados se constata que los esfuerzos dirigidos a la detección de pacientes hipertensos mediante cribado en la oficina de farmacia y, sobre todo, la colaboración entre el médico y el farmacéutico, han demostrado una mayor efectividad para conseguir un mejor control de la PA desde la farmacia comunitaria.

No parece tan coste-efectivo el seguimiento semanal del paciente hipertenso, ya que consume muchos recursos humanos y, por tanto, desmotiva al farmacéutico en su labor asistencial, por lo que el paciente termina abandonándolo por cansancio o falta de interés.

Conclusiones

Considerando el escaso grado de control de la HTA en España, los datos del presente trabajo demuestran que el farmacéutico comunitario puede ser un elemento clave a la hora de conseguir mejores resultados en salud cardiovascular. Su intervención, determinando el grado de control y la adecuación del tratamiento o proporcionando información personalizada al paciente hipertenso, puede incluirse dentro de los protocolos de actuación de la farmacia como una actividad complementaria a la dispensación activa. Además, la realización de programas de cribado de pacientes hipertensos en la oficina de farmacia parece ser un método muy eficiente en el control de la PA, potenciando las actividades anteriores.

Abordaje del problema de la hipertensión desde una oficina de farmacia: detección, educación sanitaria o seguimiento farmacoterapéutico. ¿Qué actuación muestra mayor eficiencia?

M.^a Alpuente, P. D'Ocón, M.J. Forner, L. Moreno

Bibliografía

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*. 2003; 289: 2.363-2.369.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217-223.
3. Banegas JR, Jovell A, Abarca B, Aguilar-Diosdado M, Aguilera L, Aranda P, et al. Hipertensión arterial y política de salud en España. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132(6): 222-229.
4. Boletín Oficial del Estado. Artículo 88. Ley del Medicamento 2006.
5. Carrión L, Carballo JA, Garrote JA, Massó J, Artigao LM, Sanchis C. La oficina de farmacia puede mejorar el grado de conocimiento de la hipertensión arterial. *Hipertensión*. 2002; 19(7): 299-304.
6. Martell N, Márquez E, Gil Guillén V. El incumplimiento terapéutico es una de las principales barreras para controlar la hipertensión arterial. *Jano On-line y Agencias*. 2003.
7. Coca A, Aranda P, Redón J. Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica. Buenos Aires/Madrid: Médica Panamericana, 2009; 1-68.
8. Llisterri Caroa JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsinae D, Lou Arnalf S, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(18): 681-687.
9. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24: 67-74.
10. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The sixth report of The Joint National Committee on Prevention, Detection and Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med*. 1997; 157: 2.413-2.446.
11. Martín JC, Simal F, Carretero JL, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, et al. Prevalencia, grado de detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial en la población general. Estudio Hortega. *Hipertensión*. 2003; 20(4): 148-154.
12. Martínez SR, Sánchez FJ, Baena MI. Efectos de la intervención farmacéutica en pacientes con presión arterial elevada sin tratamiento farmacológico. *Seguim Farmacoter*. 2004; 2(3): 181-188.
13. Gastelerrutia MA, Larrañaga B, Ortega B, Garai A. Educación sanitaria y detección de hipertensos ocultos en las oficinas de farmacia de Guipúzcoa. *Pharm Care Esp*. 1999; 1: 244-250.