



Sociedad Cubana de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular



ARTÍCULO ORIGINAL

COMPARACIÓN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL CONTROL DE LA TENSIÓN ARTERIAL Y LA ANGINA DE PECHO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA EN LA PROVINCIA DE VILLA CLARA. APÉNDICE DEL ESTUDIO INVEST*

COMPARISON OF THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE CONTROL OF BLOOD PRESSURE AND ANGINA IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE PROVINCE OF VILLA CLARA. APPENDIX OF INVEST STUDY

Dr. José Raúl Nodarse Valdivia¹, Dr. Arnaldo Rodríguez León², Dr. Francisco Luis Moreno-Martínez³, Dr. José Ignacio Ramírez Gómez⁴, Dra. Yaifa Márquez Espino⁵ y Dra. Omaidá J. López Bernal⁶

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Cardiología. Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara.
2. Especialista de I y II Grados en Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau". Santa Clara, Villa Clara. Profesor Auxiliar. UCM-VC.
3. Especialista de I y II Grados en Cardiología. Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara. Instructor. UCM-VC.
4. Especialista en I Grado en Medicina General Integral y Cardiología. Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Santa Clara, Villa Clara. Instructor. UCM-VC.
5. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico-Quirúrgico de Matanzas.
6. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara. Instructora. UCM-VC.

* Este artículo fue publicado con anterioridad en la Revista Electrónica de PortalesMédicos.com (Abril 2007, Vol II; nº 6). Para su reproducción se cuenta con la debida autorización del Dr. Alfredo López González (Director Editorial).

Resumen

Antecedentes y objetivos: El tratamiento de la hipertensión arterial y sus complicaciones constituyen un problema mundial. En nuestro país cerca del 25 % de

la población mayor de 15 años es hipertensa, y aumenta casi al doble en mayores de 60. La investigación tiene como objetivo comparar dos estrategias de tratamiento para controlar la hipertensión arterial en pacientes ambulatorios con síndrome isquémico coronario crónico. **Método:** Se incluyó un total de 150 pacientes, 73 fueron aleatorizados para recibir antago-

Correspondencia: Dr. JR Nodarse Valdivia
Gaveta Postal 350, CP 50100
Santa Clara, Villa Clara, Cuba

nista del calcio y no antagonista del calcio respectivamente, ya que 4 pacientes fueron excluidos posteriormente. A cada uno se le pidió que firmara su consentimiento, se le realizó el examen clínico y un electrocardiograma convencional de 12 derivaciones. Se evaluó la tensión arterial y los episodios de angina a los 6 meses y al año. Todas las variables se introdujeron en una base de datos y el análisis estadístico se realizó por medio de la *t de Student* y el Chi cuadrado.

Resultados: La edad media fue de 61.5 años. Predominaron las mujeres y el color de la piel blanca. A los 12 meses de tratamiento, la tensión arterial se normalizó en más del 80 % de los pacientes sin existir diferencias significativas entre ambas estrategias de tratamiento. Más del 75 % de los pacientes de ambos grupos controlaron los episodios de angina y más del 85 % manifestó que la calidad de vida era buena.

Conclusiones: Se logró el control de la tensión arterial y la angina, y no hubo diferencias significativas entre ambas estrategias de tratamiento.

Palabras clave: Hipertensión, angina pectoris, isquemia miocárdica, bloqueadores de los canales de calcio, terapia combinada

Abstract

Background and Objectives: The treatment of hypertension and its complications are a worldwide problem. In our country nearly 25 % of the population over 15

years old is hypertensive, and this figure nearly doubles in those over 60. This research aims to compare two treatment strategies for controlling hypertension in outpatients with chronic coronary ischemic syndrome. **Method:** A total of 150 patients was included, 73 were randomized to receive calcium antagonist and non-calcium antagonist respectively, as 4 patients were subsequently excluded. Each was asked to sign consent, underwent clinical examination and a 12-lead, conventional electrocardiogram. Blood pressure and episodes of angina were evaluated at 6 months and one year. All variables were entered into a database and statistical analysis was performed using Student's *t* and Chi square. **Results:** The mean age was 61,5 years. Women and white skin color were predominant. At 12 months of treatment, blood pressure normalized in more than 80 % of patients without significant differences between the two treatment strategies. Over 75 % of patients in both groups controlled the angina episodes and more than 85 % said the quality of life was good. **Conclusions:** Control of blood pressure and angina was achieved and there were no significant differences between the two treatment strategies.

Key words: Hypertension, angina pectoris, myocardial ischemia, calcium channel blockers, combined modality therapy

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la hipertensión arterial y las complicaciones de origen aterosclerótico en el paciente hipertenso constituyen un problema mundial¹. En nuestro país se estima que alrededor del 25 % de la población mayor de 15 años es hipertensa², y aumenta casi al doble en mayores de 60 años².

La hipertensión arterial constituye un factor de riesgo para la enfermedad coronaria isquémica^{1,3}. El estudio Framingham⁴ mostró que el riesgo de todas las complicaciones por enfermedad arterial coronaria, es aproximadamente el doble en presencia de hipertensión arterial. El riesgo de muerte súbita, insuficiencia cardíaca y mortalidad total también es significativamente mayor en los pacientes hipertensos^{1,5}.

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) aparecieron como hipotensores en el año 1962^{6,7}. Estos se clasifican atendiendo a su estructura química en tres grupos: fenilalquilaminas (verapamilo), dihidro-

piridinas (amlodipino, nifedipina, felodipino y otras) y las benzotiazepinas (diltiazem). En la década del 70, los bloqueadores de los canales de calcio se aceptaron como antianginosos¹. En la década de los 80 y principios de los 90, los bloqueadores de los canales de calcio fueron los medicamentos más usados en el tratamiento de los pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica^{1,6,8}; aunque diversas publicaciones han cuestionado su uso^{1,9}.

El objetivo de la terapia antihipertensiva no es sólo la reducción de la tensión arterial sino la prevención del daño en órganos diana que produce³. La investigación INVEST es un estudio aleatorizado, prospectivo, que compara dos estrategias de tratamiento para el control de la hipertensión en pacientes ambulatorios con síndrome isquémico coronario crónico. Una estrategia, con bloqueadores de los canales de calcio, se centra en un medicamento perteneciente a este grupo: el verapamilo de liberación prolongada, escalonado a un

inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (trandolapril) y luego, a un diurético (hidroclorotiazida), según sea necesario, para controlar las cifras elevadas de tensión arterial. La otra estrategia, sin antagonista del calcio, utiliza un betabloqueante (atenolol), seguido por hidroclorotiazida y por último, trandolapril. El objetivo terapéutico es lograr una tensión arterial inferior a 140/90 mmHg y menos de 130/85 mmHg, en diabéticos. El estudio se organizó en 15 regiones internacionales de 10 países, con más de 1500 investigadores participantes e incluyó 22000 pacientes de 50 años o más, tratados durante un tiempo mínimo de 2 años^{10,11}. Nuestro trabajo muestra los datos de la provincia de Villa Clara, Cuba y el objetivo fundamental fue valorar el efecto de las estrategias terapéuticas utilizadas sobre el control de la tensión arterial y los episodios de angina de pecho; además se valora, mediante autoevaluación, la calidad de vida de los pacientes.

MÉTODO

Se realizó un estudio clínico, aleatorizado y prospectivo, donde se compararon dos estrategias de tratamiento para el control de la hipertensión arterial en pacientes ambulatorios con síndrome isquémico coronario crónico.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Tener 50 años o más.
- Hipertensión arterial documentada de acuerdo al VI Reporte Nacional para la Prevención, Detección, Pronóstico y Tratamiento de la hipertensión arterial (VI Reporte)¹².
- Hipertensión arterial sistólica (≥ 160 / <90 mmHg).
- Además de la hipertensión, los pacientes debían presentar un síndrome isquémico crónico caracterizado por una de las siguientes condiciones:
 1. Angina de esfuerzo estable crónica, clásica de Heberden.
 2. Dos pruebas de esfuerzo positivas de isquemia miocárdica transitoria (ergometría, gammagrafía, ecocardiografía de estrés).
 3. Angiografía coronaria con estenosis mayor o igual de 50 % de la luz arterial en al menos una rama coronaria principal.
 4. Infarto del miocardio de más de 3 meses de evolución.

Los criterios de exclusión fueron:

- Angina inestable (de reposo, de reciente comienzo, de empeoramiento progresivo, post-infarto).

- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Bradicardia de menos de 50 por minuto o síndrome del nodo sinusal enfermo.
- Fibrilación o *flutter* auricular.
- Síndrome de preexcitación.
- Insuficiencia cardíaca severa (NYHA IV).
- Enfermedad concomitante renal severa (creatinina > 300 $\mu\text{mol/L}$).
- Enfermedades psiquiátricas, cognitivas o sociales, como el alcoholismo, que interfieran con la entrega del consentimiento, con la cooperación o con la disponibilidad para el seguimiento.

Estrategia de tratamiento con el BCC verapamilo

Los pacientes asignados a este grupo recibieron tabletas de verapamilo de liberación prolongada de 180 mg. En aquellos casos que no lograron el control de la tensión arterial en 6 semanas ($<140/90$ mmHg) con este medicamento, se les agregó la combinación del verapamilo (180 mg) con trandolapril (2 mg) de manera escalonada en una o dos dosis, según se requirió. En los pacientes que a pesar de este tratamiento no se logró el control, se agregó hidroclorotiazida (25 mg en una sola dosis diaria).

Estrategia del tratamiento sin bloqueadores de los canales de calcio

Los pacientes asignados a este grupo recibieron tabletas de atenolol de 50 mg. En los que no controlaron la tensión arterial con este medicamento tras 6 semanas de tratamiento, se agregó hidroclorotiazida en dosis de 25 mg diarios, y en los casos que fue necesario se duplicó la dosis de ambas drogas. En aquellos casos que no controlaron a pesar de lo anterior, se les adicionó trandolapril (2 mg/día).

En los casos de contraindicación al uso del atenolol (asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, claudicación intermitente), se podía iniciar el tratamiento con la hidroclorotiazida (25 mg diarios) asociada o no al trandolapril.

Los medicamentos empleados se enviaron desde los laboratorios Knoll de México por DHL.

Inclusión y aleatorización

A cada paciente con criterio de inclusión se le explicó detalladamente en qué consistía la investigación, y si estaban de acuerdo en participar se le pedía que firmara su consentimiento. Una vez firmado se les realizó un examen clínico (interrogatorio y examen fisi-

co), para llenar la historia clínica de inclusión, y un electrocardiograma convencional de 12 derivaciones. Se obtuvieron los datos solicitados para la base de datos y fueron enviados por correo electrónico o vía telefónica al Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular en Ciudad de La Habana. Posteriormente estos datos se enviaron a un centro de recepción internacional vía Internet, y desde la base de datos central, se aleatorizó a una u otra estrategia de tratamiento. Se incluyeron 150 pacientes de acuerdo a los criterios establecidos, 73 fueron aleatorizados para recibir antagonista del calcio y no antagonista del calcio respectivamente, ya que 4 pacientes fueron excluidos posteriormente.

Análisis estadístico

Todas las variables se introdujeron en una base de datos, para ello se empleó el paquete de programas Access Microsoft Office 2000. El análisis estadístico se realizó por medio de la *t* de student para datos independientes con el fin de comparar los datos entre las dos estrategias de tratamiento cuando las variables eran continuas, y mediante Chi cuadrado, cuando las variables eran discretas. Se aceptó una *p* < 0,05 de 2 colas como significativa y se tomó en cuenta la hipótesis de igualdad. Los datos, cuando era pertinente, fueron expresados por la media ± desviación estándar.

RESULTADOS

El resumen de los datos demográficos se expone en la tabla 1. Edad, sexo y color de la piel mostraron un comportamiento similar en ambos grupos, y la diferencia estadística fue no significativa.

Tabla 1. Datos demográficos.

Variable	Con BCC	Sin BCC
Edad	61,7 años	61,5 años
Color de la piel	Blanca: 67,8 % No Blanca: 32,2 %	Blanca: 67,9 % No Blanca: 32,1 %
Sexo	Masculino: 47,4 % Femenino: 52,6 %	Masculino: 45,5 % Femenino: 54,5 %

p = NS

La edad media de ambos grupos fue similar y también resultó estadísticamente no significativa. Respecto a los grupos de edad, predominaron aquellos entre 50-59 y 60-69 años, y el rango de edad fue de 50 a 89

años, con una edad media de 61.5 años. Predominaron las mujeres, 52,6 % en el grupo con BCC y 54,5 % en el grupo donde no se utilizó el BCC. Resultado similar encontramos respecto al color de la piel, donde predominaron los pacientes con color de la piel blanca, 67,8 % y 67,9 % respectivamente. El resto de las características basales de la muestra aparecen en las Figs 1 y 2. En la 1A se aprecia que la insuficiencia cardíaca con clase funcional I-III fue encontrada en el 10 % de los pacientes, 21 % eran diabéticos, 32 % hiperlipidémicos, 39 % presentaban hipertrofia ventricular izquierda y casi la mitad de ellos (49 %), presentaban antecedentes de haber sido fumadores, por lo menos un mes antes de ingresar al estudio. Se registró un 20 % de fumadores activos. En la 1B se muestra que el 53,8 % de los pacientes presentaban un índice de masa corporal entre 25-30 kg/m², 28,6 % entre 30-35 kg/m², 6,4 % por encima de 35 kg/m² y solo el 11,2 %, estaba por debajo de 25 kg/m².

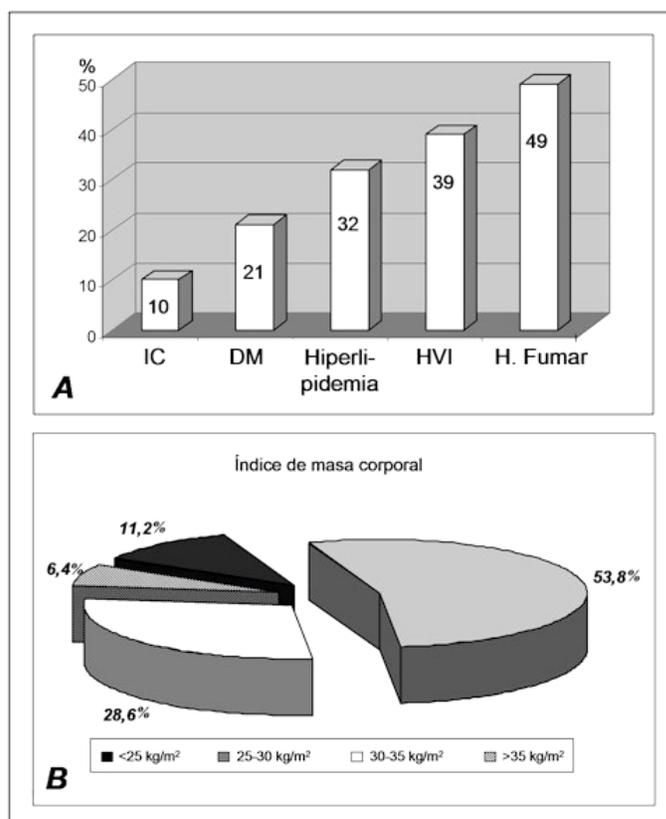


Fig 1. Características basales de los pacientes (APP e IMC).

En la figura 2A se puede observar que, al comienzo del estudio, solo el 65 % de los pacientes tomaba aspirina, 59 % nitratos, 11 % hipoglicemiantes orales, 9 % algún tipo de hipolipemiente y el 1 % terapia de sustitución hormonal. En la 2B se aprecia que el 85 % de los pacientes presentaban angina de esfuerzo clásica, 32 %, infarto previo, 22 % presentaron dos pruebas no invasivas positivas de isquemia miocárdica y el 10 % mostró una coronariografía con al menos una lesión significativa.

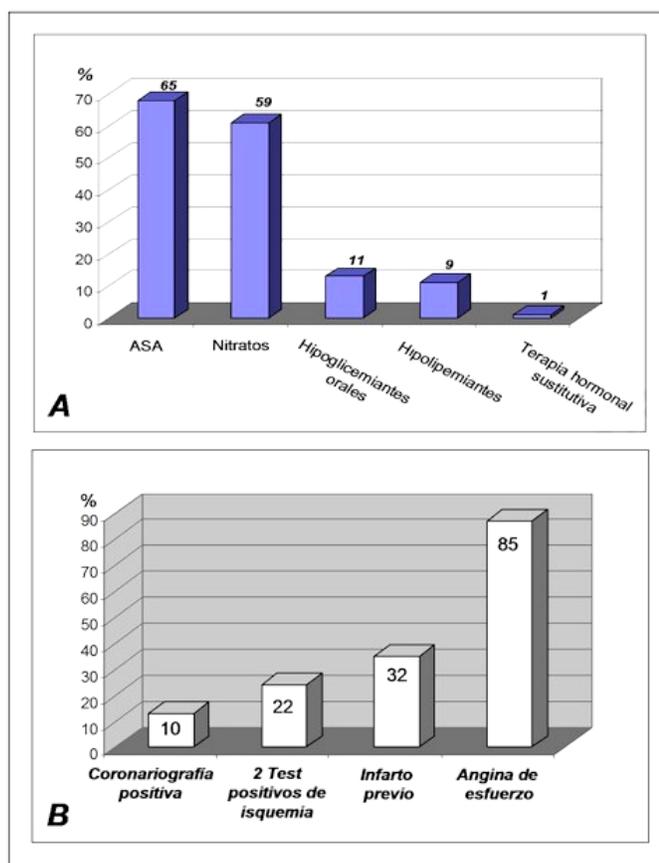


Fig 2. Características basales de los pacientes (medicación previa y forma de constatar la enfermedad coronaria).

El control de la tensión arterial al año de recibir tratamiento se muestra en la tabla 2. La tensión arterial sistólica (< 140 mmHg) se controló en el 82 % de los pacientes, promediando 127 mmHg para los que utilizaron BCC y 129 mmHg para los que no lo utilizaron, la diastólica (< 90 mmHg) en 88 %, con igual promedio de 79 mmHg para ambos grupos y la tensión arterial

diferencial (< 55 mmHg), se controló en el 81 % de ellos, con promedios de 48 y 47 mmHg respectivamente.

Tabla 2. Comportamiento de la tensión arterial sistólica, diastólica y diferencial en ambas estrategias de tratamiento.

Grupo	Total de pacientes	
	No.	%
Control de TAS	120	82
Control de TAD	128	88
Control de TA Diferencial	118	81

Grupo	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	TA Diferencial (mmHg)
Con BCC	127	79	48
Sin BCC	129	79	47

p = NS

No hubo diferencias significativas en el control de la tensión arterial en ambas estrategias de tratamiento, ni a los 6 meses, ni al año.

El control de la angina de pecho al año de tratamiento alcanzó una diferencia estadísticamente significativa al compararla con el comienzo del estudio ($p < 0,001$). Sin embargo, como se muestra en la tabla 3, no hubo diferencia significativa en el control de los episodios de angina entre ambas estrategias de tratamiento ($p = NS$); pues más de las tres cuartas partes, en ambos grupos, lograron controlarlos.

Tabla 3. Episodios de angina controlados.

Grupo	Con BCC	Sin BCC
Angina controlada	75,8 %	79,6 %
Angina no controlada	24,2 %	20,4 %

p = NS

La autovaloración de la calidad de vida del paciente, aspecto subjetivo finalmente evaluado, muestra que al comenzar la investigación menos del 50 % referían

sentirse bien, y al año de tratamiento se observó que más del 80 % se encontraban bien y habían disminuido considerablemente los casos que se sentían mal o regular. En esta variable no hubo diferencia estadística

entre los dos grupos de tratamiento al año de seguimiento (tabla 4), donde podemos observar que la suma de las respuestas "regular" y "mal" suman, en ambos casos, menos de 10 %.

Tabla 4. Autovaloración de la calidad de vida según estrategia de tratamiento.

Grupo	Excelente	Bien	Regular	Mal
Con BCC	12,6 %	74,7 %	6,8 %	0,4 %
Sin BCC	10,0 %	75,9 %	8,9 %	0,6 %

p = NS

DISCUSIÓN

Se calcula que en Cuba, con una población total de 11 millones de personas, hay aproximadamente dos millones de hipertensos, y alrededor del 16 % de ellos padecen cardiopatía isquémica², la principal causa de muerte en el mundo desarrollado. También se conoce que alrededor de la mitad de los pacientes con cardiopatía isquémica son hipertensos^{5,13,14}.

Recientes avances indican que la enfermedad cardiovascular comienza en etapas tempranas de la vida, cuando los signos de disfunción endotelial aparecen por primera vez^{3,7,15}.

Se plantea que la causa primaria de enfermedad cardiovascular es el incremento del estrés oxidativo en el endotelio arterial, cuando sobre él actúan múltiples factores de riesgo como: la herencia, las dislipidemias, el hábito de fumar, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial^{3,7} se produce entonces una ruptura en el balance de procesos, como vasodilatación/vasoconstricción, proliferación/antiproliferación, trombosis/antitrombosis y fibrinólisis/antifibrinólisis, lo que deviene, en los primeros estadios, en un daño al endotelio vascular y posteriormente, en una isquemia transitoria o en un evento isquémico adverso^{5,6}. Por tanto, el agente antiisquémico-antihipertensivo a utilizar debería prevenir complicaciones mayores, como la muerte e infarto de miocardio; además de restaurar la estructura y función vascular; inhibir la vasoconstricción de la circulación coronaria, renal y cerebral; detener el deterioro de la función endotelial; mejorar la función diastólica ventricular izquierda; prevenir la hipertrofia ventricular izquierda; presentar actividad antitrombótica y fibrinolítica; tener actividad antioxidante; ser bien tolerado en una dosis diaria y ser seguro en combina-

ción con otros agentes.

Psaty *et al*^{9,16} sugirieron que los pacientes hipertensos, sin enfermedad cardiovascular aparente que toman BCC, podían tener un riesgo mayor de presentar un infarto de miocardio, con respecto a los pacientes a los que se trataba con diuréticos. También plantearon que los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular que tomaban BCC, podían tener un riesgo mayor de presentar un infarto de miocardio, con respecto a los pacientes a los que se les administró diuréticos o betabloqueantes. Por resultados de estudios observacionales se ha sugerido que en los pacientes que toman BCC hay un incremento en la tasa de mortalidad, complicaciones de sangrado gastrointestinal, enfermedad de Parkinson y enfermedades autoinmunes^{17,18}. Sin embargo, Psaty *et al*⁹, Breslow y Day¹⁹, así como un Subcomité *ad hoc* nombrado por la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión²⁰, aceptaron que la mayor parte de la metodología seguida para obtener esta información adolecía de serias limitaciones y sesgos.

Además, los BCC que se emplearon en estos estudios fueron dihidropiridinas de corta duración, como la nifedipina, la nicardipina y la isradipina²¹ que ocasionan caídas bruscas de la tensión arterial, por vasodilatación periférica, y reducen la perfusión coronaria²². Además, la disminución repentina de la tensión arterial suele desencadenar una acción refleja del sistema renina-angiotensina y descargas del sistema simpático que ocasionan taquicardia²¹. Ambos efectos pueden provocar isquemia miocárdica en pacientes susceptibles²².

El verapamilo de acción prolongada, por el contrario, redujo significativamente la mortalidad por infarto de

miocardio, así como las complicaciones cardiovasculares graves en el estudio DAVIT II²³. El estudio DAVIT I demostró que la terapia combinada de verapamilo y trandolapril redujo aun más la frecuencia de estas complicaciones (muerte, reinfarto, angina inestable aguda e ingresos por insuficiencia cardíaca congestiva), que la terapia con trandolapril solo ($p = 0,015$) en los pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca asociada²⁴.

El estudio INSIGHT²⁵, comparó nifedipina de acción prolongada con una combinación de diuréticos (hidroclorotiazida/amiloride) en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular, y concluyeron que ambos tratamientos fueron igualmente efectivos para prevenir las complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares. Se estimó que la reducción de estos episodios, gracias al tratamiento, fue del 50 % lo cual se deriva del eficaz control de la tensión arterial y otros efectos favorables de los BCC²².

El estudio NORDIL²⁶, comparó los efectos del diltiazem con los betabloqueadores y diuréticos. Participaron 10 881 pacientes hipertensos, asignados para recibir una de las formas anteriormente citadas. En todos los grupos se registró un descenso de las cifras tensionales, aunque lo que más interesaba era comprobar si el diltiazem prevenía episodios de infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte cardiovascular. En este sentido los resultados indicaron que el antagonista del calcio es tan eficaz como los betabloqueadores, diuréticos o ambos combinados.

Se han realizado varios estudios en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable, donde se comparan BCC de acción prolongada contra placebo y betabloqueadores, los cuales ponen en evidencia su capacidad para mejorar la sintomatología, calidad de vida y tolerancia al ejercicio, sin aumentar los efectos adversos. Entre ellos tenemos los estudios CAPE²⁷, IMAGE²⁸, TIBET²⁹ y TIBBS³⁰. Ninguno de ellos evaluó mortalidad.

El estudio APSIS³¹ evaluó el efecto a largo plazo de 2 estrategias de tratamiento, al comparar el metoprolol con el verapamilo de acción prolongada y no obtuvo diferencias significativas, en cuanto a complicaciones cardiovasculares no fatales.

El estudio ASCOT³² compara los efectos de una estrategia con amlodipino asociado o no a perindopril y otra, con atenolol asociada o no a un diurético. El estudio PREVENT³³ examina los efectos del amlodipino en lesiones ateroscleróticas a nivel de las coronarias mediante angiografía, en pacientes con enferme-

dad isquémica documentada, así como la reducción de la frecuencia de aterosclerosis en las arterias carótidas medidas por ultrasonografía (grosor íntima-media).

El verapamilo, un antagonista del calcio del tipo fenilalquilamina, tiene efectos cardíacos pronunciados (disminución de la frecuencia cardíaca, incremento de la perfusión miocárdica, disminución de la fuerza de contracción del miocardio y ahorro de oxígeno); además, causa vasodilatación periférica²². Difiere del grupo de las dihidropiridinas en que sus efectos periféricos son menos pronunciados que los cardíacos, no produce taquicardia refleja y aumenta el tiempo de conducción auriculoventricular^{22,34,35}. El verapamilo de liberación prolongada ha sido aprobado internacionalmente para el tratamiento de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, y se ha establecido sin lugar a dudas, como un medicamento antihipertensivo particularmente, en la última década, después de la introducción de las fórmulas de liberación prolongada²². Los estudios de farmacocinética han demostrado que la formulación SR (liberación prolongada), mantiene su efecto durante 24 horas si se administran las dosis recomendadas, de 120 a 240 mg.

El trandolapril es un inhibidor lipófilico de la enzima convertidora de angiotensina que ha sido aprobado para el tratamiento de la hipertensión en Europa, Estados Unidos y muchos otros países. El mecanismo de acción de los inhibidores de la ECA es semejante y solo varía en sus propiedades farmacocinéticas²³. El trandolapril, como la mayoría de los análogos del enalapril, es una prodroga que al penetrar en la circulación se convierte en trandolaprilato, un metabolito activo con gran afinidad por la ECA. El trandolapril tiene una duración de acción prolongada, de modo que una dosis de 1 a 4 mg/día es suficiente para ejercer el efecto antihipertensivo.

En más de 2000 pacientes el trandolapril ha demostrado ser bien tolerado, semejante a los demás inhibidores de la ECA. En pacientes con infarto agudo de miocardio redujo significativamente la mortalidad total^{36,37}.

La combinación fija de verapamilo-SR/trandolapril ha pasado el Procedimiento Europeo de Reconocimiento Mutuo y ha sido aprobado por la FDA. En más de 4000 pacientes las dosis de 2 mg de trandolapril unida a 180 o 240 mg de verapamilo, fueron eficaces para reducir la tensión arterial durante 24 horas después de una sola toma. En pacientes con hipertensión leve a moderada las dosis de 180/1mg, 180/2 mg, 240/2 mg, 240/4 mg parecen ser más efectivas que cada monodosis

respectiva. El perfil de sucesos adversos de la combinación fue similar al de cada uno de los componentes por separado. El incremento de la dosis no reveló un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de estos sucesos.

El atenolol es un betabloqueador adrenérgico cardioselectivo, hidrofílico, y de amplio uso mundial. Está indicado en angina de pecho, hipertensión arterial e infarto de miocardio. Un ensayo clínico realizado en el ICCCV hace casi 30 años³⁸, demostró la actividad antianginosa de este fármaco. En el estudio HAPPHY³⁹ realizado en 6569 hombres con tensión arterial diastólica \geq 100 mmHg el atenolol y el metoprolol, mostraron una tendencia superior a los diuréticos en la reducción de los síndromes coronarios fatales y los accidentes vasculares cerebrales fatales y no fatales.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que se utiliza ampliamente para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. En los ensayos (EWPHE y MRFIT)^{40,41} se ha podido demostrar, que el tratamiento con hidroclorotiazida lleva a una reducción en la incidencia de ictus cerebrales y de complicaciones cardiovasculares.

El estudio INVEST es el más grande realizado hasta el momento en hipertensos con cardiopatía isquémica. Además, es el primero que empleó Internet para la recolección de los datos en una sola base. Nuestro país aportó la mayor cantidad de participantes después de Estados Unidos, a pesar de haber comenzado mucho después que el resto de los países. Esto se logró gracias a la calidad de la atención primaria en nuestro país y la dispensarización, y control de todos los pacientes con enfermedades crónicas. Además, partimos del hecho de que la hipertensión es más prevalente en el paciente cardíaco (50 %) que la cardiopatía isquémica en el hipertenso (16 %)⁵. De manera que trabajamos con este tipo de pacientes.

El protocolo que se siguió en este estudio fue una adaptación del protocolo original, e incluyó un registro electrocardiográfico de 12 derivaciones de manera periódica en las consultas programadas a los pacientes.

En relación con los datos demográficos, el INVEST revela una importante información, pues la mayoría son pacientes de más de 60 años de edad, hipertensos e isquémicos. La distribución etárea fue muy semejante a la encontrada en el resto de los países⁴². Hubo más mujeres que hombres, lo cual es inusual en estudios de esta índole^{25,26,43}, aunque la diferencia no es significativa y permite la comparación por sexos.

Este dato es similar a la estadística del INVEST mundial⁴²⁻⁴⁴.

El protocolo original exigió realizar una distribución por razas. En nuestro país, con un alto porcentaje de mestizos, es prácticamente imposible realizar esta distribución étnica; no obstante, el estudio se ve enriquecido por la heterogeneidad de la población de la cual carecen la mayoría de los estudios que tratan aspectos semejantes^{45,46}. Dicha heterogeneidad por otra parte permite generalizar conclusiones, ya que muestra diferencias en los hábitos de vida de la población.

La calidad de vida es un dato subjetivo y por tanto sujeto a error, sin embargo, permitió apreciar una mejoría gradual en los pacientes tratados de manera global y entre ambas estrategias de tratamiento, lo cual concuerda con los datos del estudio mundial⁴².

El índice de masa corporal semejante al encontrado en el estudio mundial³⁸, fue elevado. La obesidad definida como índice de masa corporal (IMC) superior a 27 es un importante factor de riesgo^{3,44,47}, lo cual le confiere a la hipertensión arterial un riesgo mayor de mortalidad. La mayoría de nuestros casos presentó un IMC $>$ 27 que no se modificó al año de tratamiento. La prevalencia de individuos con IMC de 25-30 kg/m² es casi idéntica en todas las poblaciones⁴², a pesar de que a nuestros pacientes se les informó acerca de la relación entre el peso corporal y la hipertensión arterial, y su asociación con la diabetes mellitus⁴⁸.

En nuestro estudio hubo una mayoría de pacientes con angina de esfuerzo estable como diagnóstico clínico. En países con mayor desarrollo el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, está avalado por el mayor número de pruebas invasivas, como la angiografía coronaria. Sin embargo, el diagnóstico que requiere una menor cantidad de recursos como el infarto de miocardio o las pruebas no invasivas, son semejantes al resto del mundo¹⁴.

La prevalencia de diabetes mellitus, en su inmensa mayoría tipo II, es semejante a la encontrada en otros estudios^{23-26,43}, aunque consideramos que existe un subregistro en lo que respecta a la resistencia a la insulina, ya que la mayor parte de los pacientes son hipertensos, tienen sobrepeso y están en la tercera edad, condiciones asociadas a la insulinoresistencia⁴⁹. Para tener una idea más precisa hubiese sido necesario realizar exámenes periódicos de laboratorio, lo cual no estaba contemplado en el protocolo original. Algo semejante a lo anterior sucede con el dato de insuficiencia renal, si bien es cierto que no hubo

pacientes con insuficiencia renal avanzada, al menos al comienzo del estudio, es muy factible que existieran casos con grado menor y que empeoraran durante el seguimiento. Esto ha motivado un subestudio que comenzó a realizarse en nuestra provincia. Es conocido que la complicación principal del diabético es la insuficiencia renal y como la quinta parte de los pacientes eran diabéticos, cabría esperar una mayor incidencia de esta enfermedad. Se afirma que el filtrado glomerular se reduce con los betabloqueadores mientras que aumenta con los BCC⁵⁰, lo que induciría a pensar que la estrategia con este último podía haber sido más efectiva para prevenir dicha complicación, cuestión que no es objetivo de esta investigación.

La tercera parte de nuestros pacientes presentó hiperlipidemia, aunque es una cifra elevada debe de estar por debajo de la real. En el estudio mundial esta cifra fue de 54 %, es decir 22 % más, esto es debido a que no se realizan suficientes determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de lípidos. La hipercolesterolemia constituye un factor de riesgo modificable en el paciente isquémico^{3,7,51,52}.

La reducción de más del 50 %, entre los pacientes que fumaron al menos un mes antes de entrar al estudio y los fumadores activos, refleja un éxito de la campaña contra el hábito de fumar, aunque hay que seguir trabajando sobre los fumadores activos. Estos datos son comparables a los del INVEST mundial.

El único medicamento que presentó contraindicación al comienzo de la investigación fue el atenolol; sin embargo, estos pacientes fueron tratados con la estrategia alternativa, el diurético y el inhibidor de la enzima convertidora. La causa de la contraindicación fue el asma bronquial y la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sobre todo si se tiene en cuenta que estamos tratando con una población mayor de 50 años, susceptible de padecer enfermedades respiratorias crónicas.

La historia de medicamentos recibidos antes de la aleatorización muestra una insuficiente cantidad de pacientes que tomaban aspirina (65 %). Su uso en la prevención secundaria de enfermedades isquémicas está ampliamente demostrado^{53,54}. Los hipoglicemiantes orales eran utilizados por la mitad (11 %) de los pacientes diabéticos, lo que implica que muchos de estos se controlaran con dieta, pues la insulina la usaba solamente el 2 % de ellos.

La terapia de reemplazo hormonal es muy inferior a la del INVEST mundial a pesar de que predominan las

mujeres en nuestro estudio y que, por supuesto, son mayores de 50 años. Esta situación se explica plenamente por la carencia de este tipo de fármaco en nuestro país. Cabría esperar una reducción en la progresión de la cardiopatía isquémica con el uso de terapia de sustitución hormonal, aunque este tema es aún controvertido⁵⁵.

Al inicio del estudio la mayoría de los pacientes tomaban un solo medicamento, pero gradualmente, a medida que se fue avanzando en la investigación fue aumentando la cantidad de pacientes que tomaban dos y hasta tres, de manera tal que a las seis semanas la mayoría de estos tomaban dos medicamentos, y luego de los seis meses tres, esto se debe a que la mayoría de nuestros pacientes presentaban varias enfermedades, muchas de ellas progresivas.

La regla de oro del tratamiento antihipertensivo no es solo la disminución de la tensión arterial, sino la reducción del daño vascular que esta provoca¹⁵.

En ambas estrategias farmacológicas se logró una reducción significativa de las cifras de tensión arterial, y no existieron diferencias estadísticas entre ambos grupos de tratamiento. Las nuevos BCC de acción prolongada han demostrado ser efectivos en la reducción de las cifras de tensión arterial en otros estudios controlados, como es el caso del estudio NORDIL²⁶, que comparó los efectos del diltiazem con betabloqueantes y diuréticos, en todos los grupos se logró una reducción no significativa de la tensión arterial, sin existir diferencias entre ambas estrategias de tratamiento. Otros estudios como el INSIGHT²⁵ o el APSIS³¹, muestran similares resultados, al comparar el antagonista del calcio con betabloqueadores o diuréticos.

No hubo diferencias en el comportamiento de la tensión arterial sistólica entre ambas estrategias, aunque era de esperar su buen control, pues los BCC son indicación clase I en este tipo de hipertensión. Este estudio se caracteriza por tratar a pacientes mayores de 50 años, en los cuales es prevalente la hipertensión sistólica. El estudio SYST-EUR⁴³, es un antecedente en el tratamiento de hipertensos sistólicos, donde la reducción de la tensión arterial sistólica fue significativa.

El INVEST ha sido un estudio pionero en el tratamiento de pacientes hipertensos con un síndrome isquémico coronario crónico. El control de los episodios de angina fue excelente en el estudio, probablemente debido al control eficiente de las cifras de tensión arterial^{23-26,43}.

CONCLUSIONES

Ambas estrategias de tratamiento fueron eficaces en la reducción de la tensión arterial y el control de los episodios de angina, sin encontrar diferencias entre ellas. La calidad de vida del paciente, definida por el criterio de autovaloración, mejoró con el tratamiento y no presentó diferencias entre ambas estrategias terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ramírez M, Moreno-Martínez FL, Torres D, Nieto CG, Osorio CM, Guevara A, et al. Detección de hipertrofia ventricular izquierda en adolescentes con hipertensión arterial esencial. *Hipertensión* [Internet]. 2006 [citado 3 Mar 2011];23(9):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/hipertension--riesgo-vascular-67/deteccion-hipertrofia-ventricular-izquierda-adolescentes-hipertension-arterial-13096119-originales-2006>
- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2001.
- Moreno FL, López OJ, Llanes RJ, Cerero S, Rodríguez N. Obesidad: aspectos patogénicos, alteraciones cardiovasculares asociadas y estrategias terapéuticas. *Mapfre Medicina*. 2005;16(3): 209-22.
- Kannel WB, Dannenberg AL, Abbott RD. Unrecognized myocardial infarction and hypertension. The Framingham Study. *Am Heart J*. 1985;109(3 Pt 1):581-5.
- Pepine CJ. Systemic hypertension and coronary artery diseases. *Am J Cardiol*. 1998;82(3A):21H-24H.
- Pepine CJ, Handberg EM. The Vascular Biology of Hypertension and Atherosclerosis and Intervention with Calcium Antagonist and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Clin Cardiol*. 2001;24(11 Suppl):V1-5.
- Moreno-Martínez FL, López Bernal O, Cepero Franco S. Anticonceptivos orales y ectasia coronaria. *Clin Invest Arterioscl* [Internet]. 2006 [citado 2 Feb 2011];18(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en/node/2049367>
- Pepine CJ, Abraham J, Marks RG, Morris JJ, Sheidt SS, Handberg E. Characteristics of contemporary populations with angina pectoris. TIDES Investigators. *Am J Cardiol*. 1994;74(3):226-31.
- Psaty BM, Hechbert SR, Koepsell TD, Siscovich DS, Raghunathan TE, Weiss NS, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive treatments. *JAMA*. 1995;274(8):620-25.
- Erdine S, Handberg E, Kolb B. Characteristics of patients with coronary artery disease and hypertension: a report from INVEST. *Clin. Cardiol*. 2001; 24(11 Suppl):v6-8.
- Pepine C. Introduction: The European INVESTigators Meeting. *Clin. Cardiol*. 2001;24(11 Suppl):A6.
- The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157: 2413-46.
- Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *1996;93(4):697-703*.
- EUROASPIRE. A European Society of Cardiology Survey of Secondary Prevention of Coronary Heart Disease: Principal results: European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997;18(10):1569-82.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield J E, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828):1111-5.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovich DS. Health outcome associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277:739-45.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Done-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92(5): 1326-31.
- Pahor M, Guralnik JM, Salive ME, Corti MC, Carbonin P, Havlin RJ. Los bloqueadores de los canales de calcio en personas hipertensas mayores de 67 años. Do Calcium Channel Blockers Increase the Risk of Cancer? *Am J Hypertens*. 1996;9(7):695-9.
- Breslow NE, Day NE. Métodos estadísticos en la investigación de cáncer. Vol. 1. En: El análisis de estudios con control de casos. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1980.
- Effects of calcium antagonist on the risk of coronary heart disease, cancer and bleeding. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison Committee of the World Health Organisation and the International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 1997;15(2): 105-15.

21. Opie LH, Frishman WH, Thandoni V. Calcium channels antagonists. In: Opie LH, editor. *Drugs for the heart*. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 50.
22. Moreno-Martínez FL, Cepero S, López O, Ramírez M, Monteagudo L. Aspectos clásicos y actualizados acerca de los bloqueadores de los canales de calcio. *Revista PortalesMédicos.com*. 2005;280(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/280/1/Aspectos-clasicos-y-actualizados-acerca-de-los-bloqueadores-de-los-canales-de-calcio.html>
23. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). *Am J Cardiol*. 1990;66(10):779-85.
24. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, Pedersen F, Mellemegaard K, Pedersen-Bjergaard O, *et al*. Cardiac events rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):738-41.
25. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, *et al*. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in The International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. *Lancet*. 2000;356 (9227):366-72.
26. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen S, Lindholm LH, Syvertsen JO, *et al*. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and B- blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDAL) study. *Lancet*. 2000;356 (9227):351-440.
27. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, Magnani B, Sellier P, Thaulow E. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery diseases: double-blind Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1460-7.
28. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T, *et al*. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery diseases: Double-blind Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):311-6.
29. The total ischaemic burden European trial (TIBET): design, methodology and management. The TIBET Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1992;6(4): 379-86.
30. Von Armin T. Medical treatment to reduce total ischemic burden : total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(1):231-8.
31. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, *et al*. Effects of metoprolol versus verapamil in patients with stable angina pectoris (APSYS). *European Heart J*. 1996;17(1): 76-81.
32. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al*. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of The Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens*. 2001;19(6): 1139-47.
33. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, *et al*. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis on the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503-10.
34. Groning E, García Barreto D. Antagonistas del calcio. *Rev Cubana Cardiol Circ Cardiovasc*. 1989; 4:103-9.
35. García Barreto D. Los antagonistas del calcio en el tratamiento de la isquemia miocárdica III. *Rev Cubana Cardiol Circ Cardiovasc*. 1990;4:94-106.
36. García Barreto D, Toruncha Chukram A. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Rev Cubana Cardiol Circ Cardiovasc*. 1997; 11(1):29-46.
37. Torp-Pedersen C, Kober L. Effects of ACE-inhibitor on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet*. 1999;354(9172): 9-12.
38. Hernández Castro A, González A, Cardonne A, Pérez Medina T, García Barreto D. Effects of atenolol in angina pectoris of effort. *Cor Vasa*. 1978;20(2): 99-103.
39. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, *et al*. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY Trial. *J Hypertens*. 1987;5(5): 561-72.

40. Amery A, Berkenhogen WH, Bulpett CJ, Dollery CT. The European Working Party on High blood pressure in the Elderly. *Am J Med.* 1991;90(3A)-1S-64S.
41. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA.* 1982; 248(12):1465-77.
42. Erdine S, Handberg E, Kolb B. Characteristics of patients with coronary artery disease and hypertension: a report from INVEST. *Clin. Cardiol.* 2001;24 (11 Suppl):V6-8.
43. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birbenhager WH, et al. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350(9080): 757-64.
44. Gruen LM, Pepine CJ. Raising awareness of angina in women. *Heart.* 2007 March;93(3):279-80.
45. Wallis E, Ramsay L, Jackson P. Cardiovascular and coronary risk estimation in hypertension management. *Heart.* 2002;88(3):306-12.
46. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. *Hypertension.* 1998;11(3 Pt 2):1145-50.
47. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med.* 1997;157(6):657-67.
48. Stamler R, Stamler J, Gash F, et al. Primary prevention of hypertension by nutritional hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *JAMA.* 1989;262 (22):1801-7.
49. Schneider M, Lerch M, Papiri M, Buechel P, Boehlen L, Shaw S, et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to betablocker-low-dose chlortalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes. *J Hypertens.* 1996;14(5):669-77.
50. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of therapeutics.* Philadelphia: McGraw-Hill; 1998.
51. Hulley S, Ashman P, Kuller L, Lasser N, Sherwin R. HDL-cholesterol levels in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Lipids.* 1979; 14(1):119-23.
52. Moreno-Martínez FL, Escobar Blanco A, Díaz López F, Alegret Rodríguez M, López-Bernal OJ, Aladro Miranda I, et al. Factores de riesgo coronario y riesgo cardiovascular en personas adultas de un área de salud de Rancho Veloz (Cuba). *Clin Invest Arterioscl.* 2008;20(4):151-61.
53. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.
54. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation.* 2002; 105(5):557-63.
55. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris F, Hunninghake D, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation.* 2002;105(25):2962-7.