

# Tratamiento de la angina de pecho crónica estable: estudio de seguimiento con nifedipino OROS (estudio SENIOR)

Antonio Fuertes García<sup>a</sup>, Federico Sagués Cabarro<sup>b</sup>, José R. González Juanatey<sup>c</sup>, Federico de Lombera Romero<sup>d</sup>, Emilio Luengo Fernández<sup>e</sup>, Miguel A. Palencia Pérez<sup>f</sup>, Ruperto Vargas García<sup>g</sup> y Manuel Wilke Delgado<sup>h</sup>, en representación del Grupo de Trabajo del estudio SENIOR\*

Servicios de Cardiología. <sup>a</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>b</sup>CAP II Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.

<sup>c</sup>Hospital Xeral de Galicia. Santiago de Compostela. La Coruña. <sup>d</sup>Hospital 12 de Octubre. Madrid.

<sup>e</sup>Hospital Militar. Zaragoza. <sup>f</sup>Hospital La Fe. Valencia. <sup>g</sup>Hospital El Sabinal. Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>h</sup>CAP Ronda de la Torrassa. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

**Objetivo.** Obtención de datos sobre eficacia, tolerabilidad e impacto sobre la calidad de vida en pacientes con angina estable tratados con nifedipino OROS.

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron 1.076 pacientes de ambos sexos ( $63,5 \pm 12,8$  años) con angina estable (clases I a III de la SCVC) y evidencia de cardiopatía isquémica (el 43,3% con infarto de miocardio previo). El tratamiento con 30-60 mg/día de nifedipino OROS (monoterapia o combinación) tuvo una duración de 6 meses. Se trata de un estudio de casos con análisis de medidas repetidas en el que se valoraron: frecuencia semanal de ataques anginosos, consumo de nitratos de acción corta, modificaciones de la medicación antianginosa, incidencia de efectos secundarios y modificaciones de la puntuación en el cuestionario de calidad de vida.

**Resultados.** Se apreció una disminución del 80,7% y del 83,3% del número de ataques anginosos y del consumo de nitratos de acción rápida, respectivamente ( $p = 0,001$  en ambos). Asimismo, el porcentaje de pacientes que presentaban ataques anginosos durante la semana previa a la visita de valoración pasó del 71,7 al 10,9% ( $p < 0,001$ ). Al final del estudio se observó una notable disminución de la utilización de fármacos antianginosos concomitantes.

Un 10,9% de los pacientes presentó efectos secundarios relacionados con el tratamiento, que motivaron el abandono del estudio en el 2,7%. Se observó una modificación favorable de la calidad de vida de los pacientes.

**Conclusiones.** Nifedipino OROS es un antianginoso eficaz, seguro y bien tolerado por los pacientes con angina estable, en los que aumenta notablemente la calidad de vida.

**Palabras clave:** Angina estable. Antagonistas del calcio. Enfermedad coronaria. Calidad de vida.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 35-42)

## Medical Treatment of Chronic Stable Angina: Follow-up Study with Nifedipine GITS (SENIOR Study)

**Objective.** To gather information about efficacy and tolerability of nifedipine GITS in patients with stable angina, and its impact on the patient quality of life.

**Patients and methods.** 1076 patients of both sexes ( $63.5 \pm 12.8$  year old) with stable angina (classes I to III of the CCVS) and evidence of coronary disease (43.3% previous myocardial infarction) were included. The treatment with nifedipine GITS 30-60 mg/day (monotherapy or combination) lasted for 6 months. The study variables were: weekly rate of anginal attacks, short-acting nitrate consumption, changes in the antianginal drug treatment, tolerability, and changes in the questionnaire score concerning the quality of life.

**Results.** A decrease in the number of the anginal attacks and in the short-acting nitrates consumption by 80.7% and 83.3%, respectively (both,  $p = 0.001$ ), was found. Furthermore, the proportion of patients experiencing anginal attacks the week before the assessment visit fell from 71.7% to 10.9% ( $p < 0.001$ ). At the end of the study, a remarkable decrease in the use of other antianginal medications was seen.

Side effects were reported by 10.9% of the patients, 2.7% of which were withdrawn from the study for this reason. A favourable change in the patient quality of life was also noted.

**Conclusion.** In patients with stable angina, nifedipine GITS is an effective, safe and well tolerated drug that remarkably enhances the patient quality of life.

**Key words:** Stable angina. Calcium antagonists. Coronary disease. Quality of life.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 35-42)

\*La lista completa de los investigadores del estudio se recoge en el anexo 1.

Este estudio ha sido financiado por Química Farmacéutica Bayer, S.A.

Correspondencia: Dr. F. Sagués Gabarró.

CAP II Santa Coloma.

Major, 49-53. 08921 Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.

Correo electrónico: fsagues@redestb.es

Recibido el 26 de febrero de 1999.

Aceptado para su publicación el 25 de mayo de 1999.

## INTRODUCCIÓN

Nifedipino OROS (Sistema oral de liberación osmótica, *Osmotic release oral system*) es una nueva formulación de nifedipino que permite la administración de una dosis única diaria del fármaco. La liberación paulatina y constante de la sustancia al tracto digestivo durante las 24 h del día da lugar a una curva de valores

plasmáticos aplanada<sup>1</sup>, con un perfil farmacocinético propio de una dihidropiridina de segunda generación, adecuado para el tratamiento de la angina de pecho. Esto hace que disminuyan los efectos secundarios propios de la potente acción vasodilatadora del fármaco que son debidos a las oscilaciones bruscas de las concentraciones plasmáticas que tienen lugar con las formulaciones convencionales de nifedipino<sup>2,3</sup>. Por tanto, tras la administración de nifedipino OROS se atenúa la respuesta de estimulación neurohumoral secundaria a esta vasodilatación brusca, sin aparición de taquicardia refleja, lo que ocasionalmente ha dado lugar a un empeoramiento de la angina de pecho tras la administración de formulaciones convencionales de nifedipino<sup>4,5</sup>.

Tras más de dos decenios de utilización satisfactoria del nifedipino en el tratamiento de la angina de pecho y pese a tratarse de un compuesto ampliamente recomendado para el tratamiento de esta enfermedad<sup>6,7</sup>, en los últimos años se han planteado dudas acerca de la seguridad de este fármaco<sup>8,9</sup>. Desde hace algún tiempo está disponible en el mercado una formulación de liberación osmótica de nifedipino cuyas propiedades antianginosas, antiisquémicas y antihipertensivas han sido demostradas en múltiples estudios<sup>2,10-19</sup>; actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos controlados a gran escala para verificar la seguridad de este agente en el tratamiento de la angina de pecho y de la hipertensión arterial<sup>20,21</sup>. No obstante, desde un punto de vista clínico también es interesante llevar a cabo estudios de seguimiento observacionales en un gran número de pacientes en condiciones habituales de utilización para obtener datos de la eficacia y, especialmente, de la tolerabilidad y seguridad del fármaco en el contexto clínico habitual de prescripción médica, lejos de las condiciones artificiales del ensayo clínico controlado. Este tipo de estudios son un complemento importante de los grandes ensayos clínicos controlados. El presente estudio se plantea como un estudio observacional de fase IV con el objetivo de reunir información sobre la eficacia, tolerabilidad y seguridad del tratamiento con nifedipino OROS (30-60 mg/día) durante 6 meses en pacientes con angina de pecho crónica estable. Por otra parte, en este estudio se ha pretendido también adquirir información sobre el posible impacto del tratamiento con nifedipino en el estado funcional y la calidad de vida del paciente anginoso mediante la utilización de un cuestionario específico para este tipo de paciente (cuestionario de Seattle para pacientes anginosos)<sup>22</sup> (anexo 2).

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se han estudiado 1.076 pacientes de ambos sexos (varones, 68,3% y mujeres, 31,7%), con una edad media de  $63,5 \pm 12,8$  años. Se incluyeron pacientes con historia de angina de esfuerzo crónica estable. La angina debía desencadenarse con el esfuerzo o estrés emo-

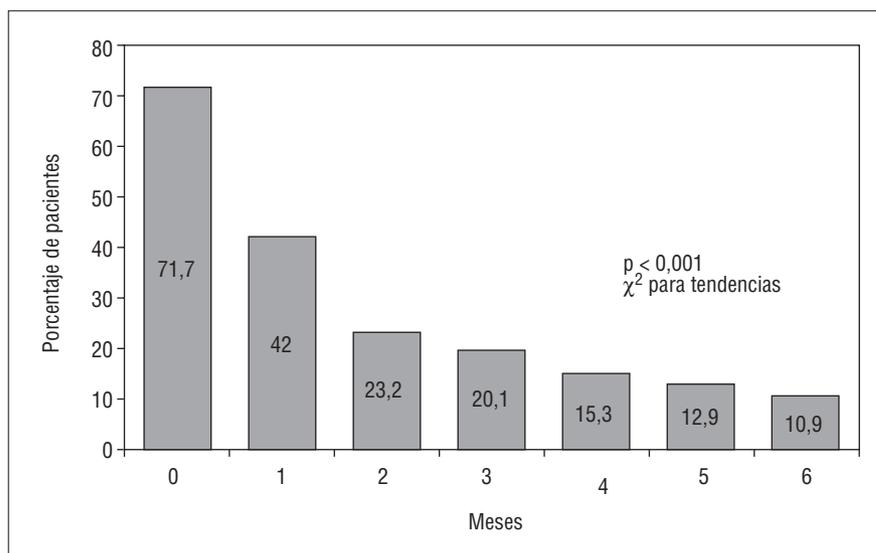
cional y debía aliviarse con el reposo o con la administración de nitroglicerina por vía sublingual. El grado de severidad de la angina debía corresponder a las clases I a III de la Sociedad Cardiovascular Canadiense. El paciente debía haber sufrido como mínimo un episodio de angina durante el mes previo a la inclusión en el estudio. Debía existir evidencia de cardiopatía isquémica confirmada mediante al menos uno de los criterios siguientes: angiografía coronaria demostrativa de estenosis superiores al 60% en al menos uno de los vasos principales, historia de infarto de miocardio documentado (afirmativa en el 43,3% de todos los pacientes incluidos en el estudio), prueba de esfuerzo positiva y/o estudio isotópico demostrativo de necrosis y/o isquemia miocárdica. A pesar de no tratarse de un ensayo clínico, se solicitó el consentimiento informado del paciente.

Se excluyeron pacientes con infarto agudo de miocardio, angioplastia coronaria o cirugía de revascularización miocárdica en los 3 meses anteriores al inicio del estudio; pacientes con angina inestable, angina de reposo y/o angina de esfuerzo de grado IV; pacientes con lesiones coronarias graves, susceptibles de aplicación de procedimientos de revascularización miocárdica sin retrasos; pacientes con cifras de presión arterial sistólica por debajo de 100 mmHg, y pacientes con enfermedades concomitantes graves y/o con contraindicaciones al nifedipino OROS.

Los pacientes seleccionados para participar en el estudio y que hubieran otorgado su consentimiento informado para ello iniciaron el tratamiento con nifedipino OROS a una dosis de 30 mg administrados en una toma única diaria por la mañana. Esta dosis inicial podía ser incrementada a 60 mg al día, también en una toma única diaria, a criterio del investigador. En caso de que con la dosis de 60 mg aparecieran efectos secundarios, la dosis se debía reducir a 30 mg, administrados una vez al día, suspendiéndose el tratamiento en caso de intolerancia manifiesta a la medicación.

Al iniciar el estudio, los pacientes ya tratados debían seguir exactamente con el mismo tratamiento antianginoso concomitante que estuvieran recibiendo antes de la administración de nifedipino OROS. Asimismo, durante todo el estudio se permitió la administración de nitratos de acción rápida por vía sublingual para yugular las crisis anginosas. En cualquier momento del seguimiento se podía administrar cualquier tratamiento antianginoso que el investigador considerara necesario para el correcto control clínico del paciente.

Durante los 6 meses de duración del tratamiento del estudio en cada paciente se realizaron controles clínicos mensuales con valoración de la situación clínica del paciente y monitorización de los efectos secundarios. Al inicio y al final del tratamiento se efectuaron análisis de laboratorio (hemograma completo, VSG, hemoglobina, hematócrito, bilirrubina, SGOT, SGPT, fosfatasas alcalinas, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, urea, creatinina, ácido



**Fig. 1.** Porcentaje de pacientes que han presentado episodios anginosos durante la semana previa a cada visita de valoración llevada a cabo durante el estudio.

úrico, glucemia, proteinuria, glucosuria y sedimento urinario), electrocardiograma, y cumplimentación del cuestionario de calidad de vida de Seattle.

### Cuestionario de valoración del estado funcional y de la calidad de vida para pacientes anginosos (cuestionario de Seattle)<sup>22</sup> (anexo 2)

El cuestionario de Seattle para pacientes anginosos es una escala de 19 puntos que constituye un instrumento válido y fiable para valorar cinco aspectos importantes del estado funcional y de la calidad de vida de estos pacientes como son el grado de limitación física, la estabilidad de la angina, la frecuencia de las crisis anginosas, el grado de satisfacción con el tratamiento y la percepción de la enfermedad por parte del paciente.

### Variables del estudio

Las variables de eficacia clínica fueron la frecuencia semanal de ataques anginosos, el consumo semanal de nitratos de acción corta y las modificaciones del tratamiento antianginoso a lo largo del estudio (6 meses).

Para la valoración del estado funcional y de la calidad de vida se utilizaron las modificaciones de la puntuación global y de la puntuación correspondiente al grado de actividad del paciente (nueve primeros puntos de cuestionario) obtenidas en el cuestionario de Seattle para pacientes anginosos al cabo de 6 meses de tratamiento con nifedipino OROS en comparación a la puntuación obtenida en condiciones basales, antes del inicio del tratamiento.

Para valorar la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento se tuvieron en cuenta los efectos secundarios, los fracasos terapéuticos y abandonos del tratamiento,

y las alteraciones de los parámetros de laboratorio ocurridos en el transcurso de los 6 meses de tratamiento.

### Análisis estadístico

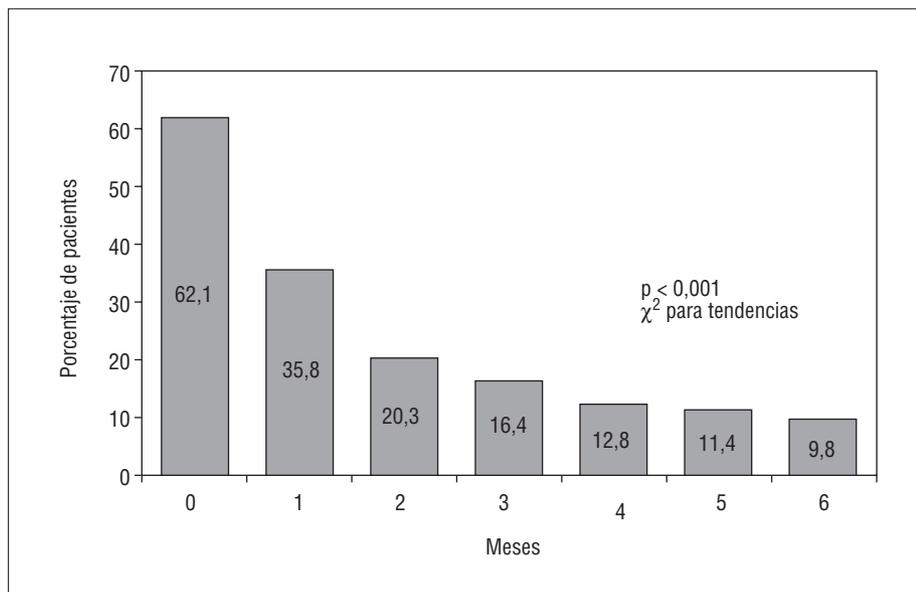
El análisis estadístico del estudio ha sido llevado a cabo por PPD España (Barcelona). Se trata de un estudio de casos con análisis de medidas repetidas. Para la comparación formal de los valores finales con respecto a los basales de las variables continuas se han aplicado pruebas paramétricas (prueba de la t de Student para medidas repetidas) previa comprobación de la normalidad de la distribución de los datos. En caso de no verificarse esta condición, se ha intentado realizar transformaciones normalizantes o se han aplicado pruebas no paramétricas. Para la comparación de porcentajes y proporciones se ha utilizado la prueba de la  $\chi^2$  para tendencias y para medidas repetidas.

El protocolo de este estudio fue notificado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo.

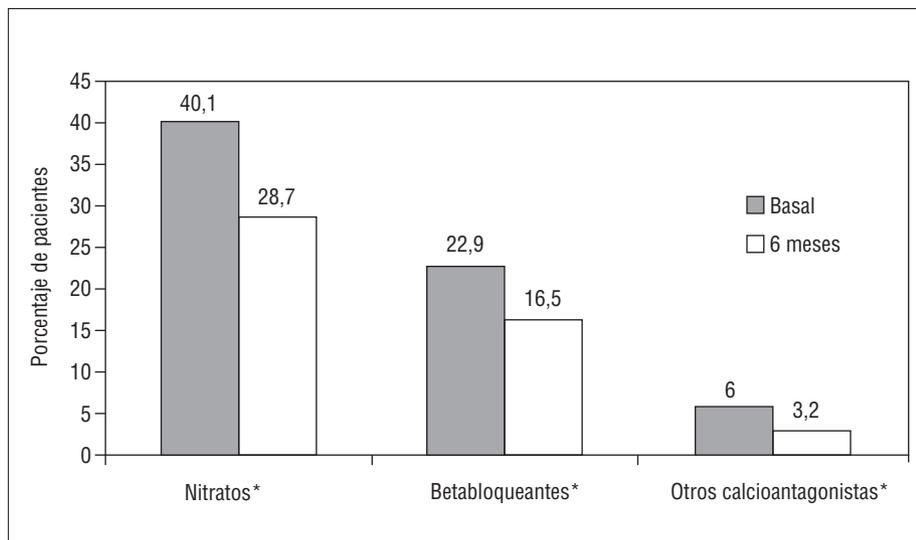
### RESULTADOS

De los 1.076 pacientes, se dispuso de datos coronariográficos en 374 (34,7%), observándose lesiones de un vaso en 185 (17,2%), de dos vasos en 98 (9,1%), de tres o más vasos en 70 (6,5%), lesiones difusas en 13 (1,2%) y ausencia de lesiones en 8 (0,7%).

El número medio de ataques anginosos por semana pasó de  $2,6 \pm 2,4$  antes del inicio del tratamiento a  $0,5 \pm 0,9$  (-80,7%) a los 6 meses de tratamiento con nifedipino OROS ( $p = 0,001$ ) y, durante el mismo período, el número medio de comprimidos de nitratos de acción corta consumidos por semana pasó de  $2,4 \pm 2,6$  a  $0,4 \pm 1,0$  (-83,3%) ( $p = 0,001$ ). Asimismo, el porcentaje de



**Fig. 2.** Porcentaje de pacientes que han utilizado nitratos de acción corta durante la semana previa a cada visita de valoración llevada a cabo durante el estudio.



**Fig. 3.** Modificaciones del tratamiento farmacológico antianginoso concomitante (porcentaje de pacientes que reciben tratamiento con cada una de las clases terapéuticas específicas) a los 6 meses del inicio del estudio; \*NS,  $\chi^2$ , para medidas repetidas.

pacientes que presentaban ataques anginosos durante la semana previa a la visita de valoración pasó del 71,7% al inicio del estudio al 10,9% al cabo de los 6 meses de tratamiento con nifedipino OROS (fig. 1) ( $p < 0,001$ ), y el porcentaje de pacientes que consumieron nitratos de acción corta en la semana previa a la visita de valoración pasó del 62,1% al 9,8% (fig. 2) ( $p < 0,001$ ). Al final del estudio se observó una tendencia, aunque estadísticamente no significativa, a una disminución de la utilización de fármacos antianginosos administrados conjuntamente con nifedipino OROS (fig. 3); el porcentaje de pacientes que recibían monoterapia con nifedipino pasó del 16,7% (prescripción inicial) al 41,5% a los 6 meses. Por otra parte, al final de los 6 meses de tratamiento, el 89,1% de los pacientes estaban recibiendo una dosis de 30 mg de nifedipino OROS.

A lo largo del estudio se observó una notable disminución de las cifras medias de presión arterial sistólica y diastólica ( $150,15 \pm 18,95$  mmHg a  $134,94 \pm 13,91$  mmHg y  $85,47 \pm 11,34$  mmHg a  $77,8 \pm 7,73$  mmHg, respectivamente;  $p < 0,005$  en ambos casos). No se apreciaron diferencias significativas de la frecuencia cardíaca en el transcurso del estudio ( $72,6 \pm 11$  a  $72,3 \pm 9$  lat/min).

Ciento diecisiete pacientes (10,9%) presentaron 140 efectos secundarios posible o probablemente relacionados con el tratamiento con nifedipino OROS, que motivaron el abandono del estudio por parte de 29 pacientes (2,7%). Estos efectos secundarios fueron de intensidad leve en 60 casos (42,8%), moderada en 57 (40,8%) y severa en 18 (12,8%), no constando este dato en 5 pacientes (3,5%). En la tabla 1

pueden observarse los efectos secundarios aparecidos en el transcurso del estudio, entre los que destacan edemas maleolares, cefaleas y rubefacción facial.

No se detectaron modificaciones significativas en los parámetros de laboratorio investigados ni alteraciones individuales clínicamente relevantes de los mismos.

La puntuación global obtenida en el cuestionario de calidad de vida pasó de  $60,6 \pm 10,1$  puntos antes del inicio del tratamiento a  $70,1 \pm 9,5$  puntos al cabo de 6 meses de tratamiento con nifedipino OROS ( $p < 0,001$ ), lo que refleja una modificación de la calidad de vida en el sentido positivo. La puntuación relativa a las actividades de la vida diaria también experimentó una mejoría, pasando de  $25,4 \pm 6,1$  puntos en la valoración inicial a  $28,0 \pm 6,3$  en la visita final ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio confirman la eficacia y seguridad de la administración de nifedipino OROS en el tratamiento de pacientes con angina de pecho crónica estable ya observadas en estudios previos<sup>2,11-19</sup>.

La incidencia de episodios anginosos en la población del estudio antes del inicio del tratamiento era notablemente elevada (2,2 episodios/semana). Es posible que, dados los criterios de inclusión adoptados con referencia a la presencia de enfermedad coronaria, se hayan incluido pacientes con enfermedad más severa de la que puede deducirse a partir de los limitados datos coronariográficos disponibles. Tampoco sabemos cuántos pacientes habían sido sometidos previamente a procedimientos de revascularización y los motivos por los que éstos no se hubiesen realizado. Es decir, en la población del estudio podría haber existido una sobrerrepresentación de pacientes con lesiones coronarias graves y difusas no revascularizables. Asimismo, tampoco sabemos si los resultados coronariográficos disponibles corresponden a los pacientes con infarto de miocardio previo (un 43% de los 1.076 pacientes valorados).

Como era de esperar, en este estudio se ha observado una importante disminución de la frecuencia de crisis anginosas y del consumo de nitratos de acción corta, todo ello con una menor frecuencia de aparición de efectos secundarios relacionados con el fármaco en comparación con lo que se puede observar con la formulación estándar de nifedipino (cápsulas) (un 10,9% en comparación con un 20%)<sup>23</sup>. También, como era de esperar, los efectos secundarios más frecuentes han sido los derivados de la acción vasodilatadora del fármaco. Sin embargo, como se ha observado en estudios previos con esta nueva formulación, son los edemas maleolares, con un 50% del total, los efectos secundarios más frecuentes en comparación con los observados con la for-

TABLA 1. Efectos secundarios probable o posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio

Tipo	Número	Porcentaje
Edemas	83	59,3
Cefaleas	24	17,1
Rubefacción y sofocos	17	12,2
Angina de pecho	4	2,8
Hipotensión	3	2,1
Erupción cutánea	2	1,4
Fibrilación auricular	2	1,4
Otros*	5	3,6

Número: número de acontecimientos; porcentaje: porcentaje del total de acontecimientos; \*mareos, palpitaciones, infarto de miocardio, amargor de boca y disnea de esfuerzo, un caso de cada uno.

mulación estándar, con la que es más frecuente la observación de cefaleas, rubefacción facial y mareos<sup>2,3</sup>.

A lo largo de los 6 meses del estudio se han notificado 4 casos de exacerbación de la angina (dos de intensidad moderada, uno de intensidad severa y otro en el que no consta el grado de severidad) y un caso de infarto agudo de miocardio probable o posiblemente relacionados con la administración de nifedipino OROS, lo que equivale a unos porcentajes del 2,8% y del 0,7%, sensiblemente inferiores a los que se pueden apreciar con la formulación estándar (13-28%)<sup>24</sup>, aunque estas exacerbaciones podrían corresponder a la progresión de la enfermedad coronaria en estos pacientes<sup>25</sup>.

Asimismo, es posible que los efectos beneficiosos del tratamiento con nifedipino OROS estén relacionados, al menos en parte, con el hecho de tratarse de pacientes con unas cifras de presión arterial inicial relativamente elevadas ( $150,15 \pm 18,95$  mmHg de presión arterial sistólica y  $85,47$  mmHg de presión arterial diastólica), en los que se observó una mejoría significativa con el tratamiento.

En este trabajo se ha valorado la calidad de vida mediante un cuestionario específico para pacientes anginosos, habiéndose observado una notable mejoría de la angina en estos pacientes tratados con nifedipino OROS. Desconocemos la existencia de estudios anteriores con éste u otros fármacos en los que se haya aplicado este mismo cuestionario.

Una limitación importante del estudio es que no se trata de un ensayo clínico aleatorizado y controlado. El ensayo clínico aleatorizado y controlado sigue siendo el mejor método para valorar la eficacia de una intervención terapéutica porque evita la aparición de posibles sesgos de selección (p. ej., es posible que en el presente estudio los médicos participantes hayan incluido a los pacientes en los que presumiblemente el tratamiento con la medicación del estudio haya proporcionado los máximos beneficios). Tras la aparición de un estudio de casos y controles y de un metaanálisis<sup>8,9</sup>

en donde se sugería que los antagonistas del calcio, especialmente las formulaciones de liberación inmediata, podían resultar perjudiciales para los pacientes afectados de isquemia miocárdica, y a pesar de las importantes limitaciones de ambos trabajos en los que se contemplaba todo tipo de pacientes (en situación de isquemia aguda y crónica), se están llevando a cabo dos grandes ensayos clínicos controlados<sup>20,21</sup> que investigan estas cuestiones con el propósito de llegar a una conclusión sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos, en concreto de nifedipino OROS. Sin embargo, los estudios como el aquí presentado, que consisten básicamente en la observación de pacientes tratados durante un período de seguimiento determinado, también pueden aportar datos que completen la información proporcionada por los resultados de los grandes ensayos clínicos. Estos datos son importantes porque son un reflejo de la práctica clínica habitual: se trata de pacientes que no son sujetos de investigación, el tratamiento se realiza siempre a criterio del médico responsable y no se dan las condiciones especiales que se dan en un ensayo clínico.

En definitiva, los resultados de este estudio permiten sugerir una vez más que nifedipino OROS es un agente antianginoso eficaz, seguro y bien tolerado para el tratamiento de pacientes con angina de pecho crónica estable, en los que produce un notable aumento de la calidad de vida.

## AGRADECIMIENTO

Los autores quisieran expresar su agradecimiento a A. Sousa y a M. Manero (Química Farmacéutica Bayer, S.A.) por su ayuda continuada en el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Chung M, Reitberg DP, Gaffney M, Singleton W. Clinical pharmacokinetics of nifedipine gastrointestinal therapeutic system: a controlled-release formulation of nifedipine. *Am J Med* 1987; 83 (Supl 6B): 10-14.
- Murdoch D, Brogden RN. Sustained release nifedipine formulations. An appraisal of their current uses and prospective roles in the treatment of hypertension, ischemic heart disease and peripheral vascular disorders. *Drugs* 1991; 41: 737-779.
- Brogden RN, McTavish D. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System (GITS). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 1995; 50: 495-512.
- Frishman WH, Garofalo JL, Rothschild A, Rothschild M, Greenberg SM, Soberman J. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the treatment of hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64: 65F-69F.
- Woo KS, Pun CO. Long-acting nifedipine versus metoprolol as monotherapy for essential hypertension. A randomized, controlled crossover study. *Western J Med* 1990; 152: 149-152.
- Tamargo J. Farmacología clínica de los antagonistas del calcio. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 824-835.
- Martín Luengo C, Abeytua M, Bosch X, López Bescós L, Tamargo J, Tobaruéla A et al. Tratamiento médico de la angina de pecho. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 447-459.
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive treatment. *JAMA* 1995; 274: 620-625.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1.326-1.331.
- Sorkin EM, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in ischemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1985; 30: 182-274.
- Vetrovec GW, Parker VE, Alpert DA. Comparative dosing and efficacy of continuous release nifedipine versus standard nifedipine for angina pectoris: Clinical response, exercise performance and plasma nifedipine levels. *Am Heart J* 1988; 115: 793-798.
- Mohiuddin SM, Hilleman DE. Substituting nifedipine GITS for immediate-release calcium-channel antagonists in patients with stable angina pectoris. *Curr Ther Res* 1991; 50: 546-552.
- Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang C. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73: 23-28.
- Siu SC, Jacoby RM, Phillips RT, Nesto RW. Comparative efficacy of nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus diltiazem when added to betablockers in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 71: 887-892.
- Bittar N. Usefulness of nifedipine for myocardial ischemia and the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. *Am J Cardiol* 1989; 64: 31F-34F.
- Parmley WW, Nesto RW, Singh BN, Deanfield J, Gottlieb SO. Attenuation of the circadian patterns of myocardial ischemia with nifedipine GITS in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1.380-1.389.
- TIBET Study Group. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effect of treatment on exercise and Holter ECG in angina. *Eur Heart J* 1992; 13: 98.
- Knatterud GL, Bourassa MG, Pepine CJ, Geller NL, Sopko G, Chaitman BR et al. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 11-20.
- López NC, Corral JL, Perozo M, García P, Bustillo N, Arreaza MR et al. Tratamiento de la hipertensión arterial moderada y severa con nifedipino de liberación osmótica. Efectos a largo plazo sobre la presión arterial y la masa ventricular izquierda. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 567-572.
- Lubsen J, Poole-Wilson PA on behalf of the ACTION Research Group. Action: A 3000 patient-years double-blind, placebo-controlled trial of nifedipine GITS in stable angina. *Br J Clin Pract* 1997; 88: 23-26.
- Brown MJ, Castaigne A, Ruilope LM, Mancia G, Rosenthal T, De Leeuw PW et al. INSIGHT: International nifedipine GITS study intervention as a goal in hypertension treatment. *J Human Hypert* 1996; 10 (Supl 3): 157-160.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell M et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 333-341.
- Lewis JG. Adverse reactions to calcium antagonists. *Drugs* 1983; 25: 196-222.
- Stone PH, Muller JE, Turi ZG, Geltman E, Jaffe AS, Braunwald E. Efficacy of nifedipine therapy in patients with refractory angina pectoris: significance of the presence of coronary vasospasm. *Am Heart J* 1983; 106: 644-652.
- Leisten L, Kuhlmann J, Ebner F. Side effects and pharmacodynamic interactions. En: Krebs, editor. *Treatment of cardiovascular diseases with Adalat® (nifedipine)*. Stuttgart-Nueva York: Schattauer-Verlag, 1986; 2: 279-299.

**ANEXO I. Lista de investigadores**

*Alicante:* J.L. Abad, A. Toral, M. Guardiola, F.J. Rodríguez, E. Selva; *Asturias:* F. García, T. Raviña, I. Martínez, F. Ortiz, M. Rodríguez, P. Díaz-Monasterio, C. Hidalgo, R. Menéndez, T. González, R. Barriales, F. Catalán; *Ávila:* E. Barroso, A. Martín; *Badajoz:* A. Pérez; *Barcelona:* M. Elsaeb, A. Fadeuilhe, M. Solé, X. Armengol, P. Blanch, M. Fuentes, L. Sanvicente, J. Pinar, J.M.<sup>a</sup> Cofiño, C. Amorós, A. Herrero, I. Roig, I. Sansa; *Burgos:* F. Arroyo; *Cáceres:* F. Bonilla; *Cádiz:* J.M. Velasco, F. Gómez, M.J. Oneto, M. Iravedra; *Ciudad Real:* R. Al-Mesri, A. Troncoso; *Córdoba:* F. Triviño, F. Gutiérrez, E. Romo; *Cuenca:* A. Melero; *Gerona:* A. Radován, F. Monzón; *Granada:* J. Ulloa, J. Sánchez, C. Aracil, M. Jiménez, M.A. Martínez, R. Al Kurdi, F. Sabatel; *Guipúzcoa:* F. de la Cuesta, N. Gurruchaga, R. Telleria, F.J. Mateu; *La Coruña:* J. Peteiro, C. Rodríguez; *Las Palmas:* L. López, J.M.<sup>a</sup> Saavedra, J. Morales, J.R. Ortega; *León:* A. Suárez, V. Vallés; *Logroño:* J. Enjuto, F. Ramos; *Lugo:* J.A. Vidán, J.A. Lombán; *Madrid:* A. Herrero, M. Ramí-

rez, J. Delgado, J.L. Álvarez, A. Albarranz, A. Criado, N. Santos, E. Marín, P. Barahona; *Málaga:* J.R. Carmona, F. Fuentes, R. García, R. Vivancos, M. Navas, J.M.<sup>a</sup> Salto; *Murcia:* J. Ortega, P. García, J.A. Castillo, F. Ramos, A. Lorenzo; *Navarra:* F. Monreal, S. Pérez, M.<sup>a</sup> E. Escribano; *Orense:* M. García, M. Pérez de Juan; *Palencia:* J.L. Delgado; *Pontevedra:* J. Segovia, P. Virgil, H. Torrealday; *Salamanca:* J.F. De Vega; *Segovia:* C. Labeaga; *Sevilla:* L. Wu, A. Vázquez, F. Díaz, J.M.<sup>a</sup> Gutiérrez; *Tenerife:* O. Saavedra, J. Lacalzada, A. Lara; *Toledo:* J.E. Alcalá; *Valencia:* L. Martínez, A. Chirivella, J. García, V. Mora, J.L. Colomer, G. Estruch, J.M.<sup>a</sup> Jenaro, J. Aguilar, E. Sieso, J.L. Vidal; *Valladolid:* J.L. Vega; *Vizcaya:* E. Molinero, N. Murga, R. Candina, E. Recalde, M. Morillas, P.M.<sup>a</sup> Montes, M. Calvo, J.M. Sota, J. Ezkurdia; *Zamora:* G. Cardoso; *Zaragoza:* S. Villacampa, M.<sup>a</sup> T. Abad, L. Zárate, D. Romero, J.M. Marín, A. San Pedro, I. Lacambra, V. Aguarón, J. Arnedillo, A. Esteve, A. Sánchez, G. Mayor.

**ANEXO II. Cuestionario de valoración funcional y de la calidad de vida para pacientes anginosos**

1. A continuación se presenta una lista de actividades que las personas realizan en su vida diaria. Aunque para ciertas personas con problemas médicos importantes sea difícil determinar cuáles son las causas de sus limitaciones, le rogamos repase la lista de actividades que se citan a continuación e indique el grado de limitación que experimenta como consecuencia del dolor, opresión o angina de pecho durante las últimas 4 semanas.

Marque una única casilla por cada línea.

Actividad	Limitación severa	Limitación moderada	Discreta limitación	Muy poca limitación	Ninguna limitación	No evaluable
Vestirse	<input type="checkbox"/>					
Caminar por casa	<input type="checkbox"/>					
Ducharse	<input type="checkbox"/>					
Subir una cuesta o un tramo de escaleras sin detenerse	<input type="checkbox"/>					
Limpiar con aspirador, trabajos de jardinería o llevar la bolsa de la compra	<input type="checkbox"/>					
Caminar a paso ligero	<input type="checkbox"/>					
Correr o hacer <i>jogging</i>	<input type="checkbox"/>					
Cargar o mover objetos pesados	<input type="checkbox"/>					
Participar en deportes enérgicos (natación, tenis, etc.)	<input type="checkbox"/>					

2. En comparación con 4 semanas antes, con qué frecuencia tiene dolor, opresión o angina de pecho cuando está haciendo su actividad más intensa:

Mucho más frecuente	Algo más frecuente	Con la misma frecuencia	Un poco menos frecuente	Mucho menos frecuente
---------------------	--------------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------

3. A lo largo de las últimas 4 semanas, por término medio, cuántas veces ha tenido dolor, opresión o angina de pecho:

4 o más veces al día	1 a 3 veces al día	3 o más veces a la semana, pero no cada día	1 a 2 veces a la semana	Menos de 1 vez a la semana	Ninguna durante las últimas 4 semanas
----------------------	--------------------	---	-------------------------	----------------------------	---------------------------------------

4. A lo largo de las últimas 4 semanas, por término medio, cuántas veces ha tenido que tomar comprimidos de nitroglicerina por tener dolor, opresión o angina de pecho:

4 o más veces al día	1 a 3 veces al día	3 o más veces a la semana, pero no cada día	1 a 2 veces al día	Menos de 1 vez a la semana	Ninguna durante las pasadas 4 semanas
----------------------	--------------------	---	--------------------	----------------------------	---------------------------------------

5. En qué medida supone para usted una molestia el hecho de tomar los comprimidos que le han recetado para tratar el dolor, opresión o angina de pecho:

Muy molesto	Moderadamente molesto	Algo molesto	Poco molesto	Nada molesto	No se han recetado comprimidos
-------------	-----------------------	--------------	--------------	--------------	--------------------------------

6. Con qué grado de satisfacción valoraría usted las medidas que se están llevando a cabo para tratar su dolor, opresión o angina de pecho:

Nada satisfecho	Bastante insatisfecho	Algo satisfecho	Bastante satisfecho	Altamente satisfecho
-----------------	-----------------------	-----------------	---------------------	----------------------

**ANEXO II. Cuestionario de valoración funcional y de la calidad de vida para pacientes anginosos (continuación)**

7. Con qué grado de satisfacción valoraría usted las explicaciones que se le han dado sobre su dolor, opresión o angina de pecho:				
Nada satisfecho	Bastante insatisfecho	Algo satisfecho	Bastante satisfecho	Altamente satisfecho
8. Con qué grado de satisfacción valoraría usted el tratamiento que está recibiendo para su dolor, opresión o angina de pecho:				
Nada satisfecho	Bastante insatisfecho	Algo satisfecho	Bastante satisfecho	Altamente satisfecho
9. Durante las <i>últimas 4 semanas</i> , cuál ha sido el grado de interferencia en su forma de disfrutar de la vida que le ha producido su dolor, opresión o angina de pecho:				
Ha limitado fuertemente mi calidad de vida	Ha limitado moderadamente mi calidad de vida	Ha limitado un poco mi calidad de vida	Apenas ha limitado mi calidad de vida	No ha limitado mi calidad de vida
10. Cómo se sentiría si el resto de su vida tuviera que sufrir dolor, opresión o angina de pecho tal como lo sufre actualmente:				
Nada satisfecho	Bastante insatisfecho	Algo satisfecho	Bastante satisfecho	Altamente satisfecho
11. Con qué frecuencia le preocupa sufrir un ataque de corazón o morir repentinamente:				
No puedo dejar de preocuparme por ello	Suelo pensar en ello	Ocasionalmente pienso en ello	Raramente pienso en ello	Nunca me preocupo por ello