

Correlación del volumen de entrenamiento en MET-min/semana con el porcentaje de ganancia de VO_{2p} -carga en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida, sometidos a un programa de rehabilitación cardiaca

Correlation of training volume in MET-min/week with the percentage of estimated VO_{2p} gain in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction, undergoing a cardiac rehabilitation program

Andrés Ku-González^{1*}, Jorge A. Lara-Vargas¹, Alfredo D. Pineda-García¹, Víctor J. Lastra-Silva¹, Maryely Villeda-Sánchez², Eduardo A. Leyva-Valadez² y José R. Arteaga-Martínez²

¹Servicio de Rehabilitación Cardiaca, División de Servicios Modulares, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle; ²Servicio de Rehabilitación Cardiaca, División de auxiliares terapéuticos, Universidad Nacional Autónoma de México. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por disminución en la capacidad funcional. Los programas de rehabilitación cardiaca y prevención secundaria (PRHCyPS) han mostrado mejorar la calidad de vida y tolerancia al esfuerzo en este grupo de pacientes, pero sus efectos son dependientes del volumen. Nuestro objetivo es evaluar el grado de correlación del volumen de entrenamiento medido en equivalentes metabólicos (MET)-min/semana con el porcentaje de ganancia de consumo pico de oxígeno (VO_{2p}) (MET-carga) posterior a un PRHCyPS en pacientes con IC. **Método:** Estudio cuasiexperimental que evaluó la ganancia de VO_{2p} (MET-carga) en 31 pacientes posterior a un PRHCyPS, antes y después de una prueba de ejercicio convencional, que consistió en 30 min de entrenamiento dinámico al 70% frecuencia cardiaca de reserva (FCR) durante seis semanas, así como entrenamiento de kinesioterapia e intervención interdisciplinaria. Se calculó el volumen de entrenamiento de cada paciente en MET-min/semana (método de Kaminsky). Se midió el índice de correlación con Rho de Spearman y se consideró significancia estocástica con valor de $p < 0.05$. **Resultados:** El 70.6% fueron de sexo masculino, promedio de edad 61.5 ± 8.9 años, con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo promedio de $38 \pm 4.6\%$; el 96.8% de la IC fue de origen isquémico; un 55.9, un 29.4 y un 5.9% en clase funcional según la New York Heart Association I, II y III, respectivamente. Con un volumen de entrenamiento promedio de 504.34 ± 164 MET-min/semana. La mayor correlación se obtuvo en las poblaciones de alto riesgo, con una Rho: 0.486 ($p = 0.008$) por VO_{2p} -carga. **Conclusiones:** Si bien existe una ganancia sustancial en tolerancia al esfuerzo medido por VO_{2p} -carga, no obtuvimos suficiente grado de correlación entre el volumen de entrenamiento aplicado y la ganancia obtenida.

Palabras clave: Rehabilitación cardiaca. Insuficiencia cardiaca. Volumen de entrenamiento. Consumo pico de oxígeno. VO_{2p} .

Correspondencia:

*Andrés Ku-González.

E-mail: andreskugonzalez@gmail.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 25-02-2020

Fecha de aceptación: 11-05-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000088

Disponible en internet: 12-04-2021

Arch Cardiol Mex. 2021;91(2):190-195

www.archivoscardiologia.com

Abstract

Objective: Heart failure is a clinical syndrome characterized by a decrease in functional capacity. Cardiac rehabilitation and secondary prevention (CR&SP) programs have been shown to improve quality of life and exercise tolerance in this group of patients, but their effects depends on training volume. Our objective is to evaluate the level of correlation of the training volume measured in metabolic equivalents (MET)-min/week with the percentage of peak oxygen consumption (VO_{2p}) gain (estimated MET) after a CR&SP in patients with chronic heart failure. **Method:** Quasi-experimental study that evaluated the gain of VO_{2p} (estimated MET) in 31 patients after a CR&SP, prior and post-exercise test, which consisted of 30 min of dynamic training at 70% heart rate reserve (HRR) for 6 weeks, with strength training and interdisciplinary intervention. The training volume of each patient was calculated in MET-min/week (Kaminsky's method). Spearman's Rho correlation index was measured and stochastic significance was considered with a value of $p < 0.05$. **Results:** 70.6% were male, average age $61.5 \text{ years} \pm 8.9$, with left ventricular ejection fraction average of $38 \pm 4.6\%$; 96.8% of the heart failure had an ischemic origin; 55.9, 29.4 and 5.9% in New York Heart Association functional class I, II and III, respectively. With an average training volume of $504.34 \pm 164 \text{ MET-min/week}$. The best correlation was obtained in high-risk population with Rho: 0.486 ($p = 0.008$) measured by estimated VO_{2p} . **Conclusions:** Although there is a substantial gain in exercise tolerance measured by estimated VO_{2p} , we did not obtain a sufficient level of correlation between the volume of training applied and the gain obtained.

Key words: Cardiac rehabilitation. Chronic heart failure. Training volume. Peak oxygen consumption. VO_{2p} .

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico causado por anomalía estructural o funcional, cuya principal característica es la reducción en la capacidad para realizar ejercicio aeróbico, lo cual es resultado de un insuficiente flujo de sangre hacia los músculos que participan en la actividad física y que es debido a un gasto cardíaco disminuido y aumento en las presiones intracardíacas en reposo o en estrés^{1,2}. Se puede clasificar según la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en preservada, rango medio o reducida. Sus principales complicaciones son la discapacidad, hospitalizaciones recurrentes y muerte¹. La disminución de la tolerancia al esfuerzo de los pacientes con deterioro de la función ventricular es un fenómeno complejo que involucra modificaciones centrales (gasto cardíaco disminuido e hipertensión venocapilar pulmonar), metabolismo de la fibra musculoesquelética (anomalías periféricas como disfunción endotelial, vasoconstricción, activación ergorrefleja) y del sistema neurohumoral (catecolaminas, hormona antidiurética, sistema renina-angiotensina-aldosterona, péptido natriurético tipo B, ANP)³. En pacientes con IC el ejercicio concurrente genera ganancias importantes no solo en estos beneficios, sino en el consumo pico de oxígeno (VO_{2p})⁴ que están relacionadas con la dosis (volumen) de entrenamiento. Se han descrito los beneficios del entrenamiento físico en esta población desde los estudios de Belardinelli, et al., hasta los de ExtraMATCH^{5,6}. Metaanálisis como el HF-ACTION demostró una reducción del 39% de riesgo relativo (RR), del 11% del riesgo ajustado para todas las causas de hospitalizaciones y

un 15% de reducción del riesgo ajustado para mortalidad cardiovascular, donde en un análisis *post hoc* se determinó el volumen de entrenamiento empleado^{7,8}. No obstante, a medida que los programas de rehabilitación cardíaca se han hecho cada vez más heterogéneos (hospitalarios, domiciliarios, híbridos) sobre una población asimismo diversa que requiere una prescripción individualizada, la variación del volumen de entrenamiento ha sido muy variable; por esta razón, en estudios como el ExtraMATCH II es difícil precisar conclusiones respecto a los puntos duros en esta población (particularmente mortalidad)⁹. Esto última evidencia contrasta con los estudios que demuestran el impacto en la supervivencia con ganancias del VO_{2p} del 10 al 25% mediante entrenamiento moderado continuo^{10,11}. El volumen total de entrenamiento constituye un punto de referencia importante para mejorar no solo la sintomatología, sino también otros desenlaces. La prescripción basada en el costo energético de la actividad mediante equivalentes metabólicos (MET) es la aplicación más asequible, debido a que nos permite transformar en gasto calórico mediante la fórmula de Kaminsky el punto de corte en volumen para la generación de beneficios cardiovasculares que ascienden a más de 1,000 kcal/semana o 500-1,000 MET-min/semana^{11,12}. Sin embargo, desconocemos la correlación entre el volumen de entrenamiento expresado en una medida estandarizada como los MET-min/semana calculados con el método de Kaminsky¹³ con el impacto favorable expresado en el porcentaje de ganancia de VO_{2p} medido por carga. Nuestra hipótesis es que si las ganancias en VO_{2p} son dependientes del volumen

de entrenamiento, entonces podría existir una alta correlación entre el volumen de entrenamiento (MET-min/semana, Kaminsky) y el porcentaje de ganancia de VO_2p .

Objetivo

Correlacionar el volumen de entrenamiento aeróbico cuantificado con el método de Kaminsky con el porcentaje con el porcentaje de ganancia de VO_2p medido en MET-min/semana, posterior a un PRHCyPS en pacientes con IC con FE reducida.

Metodología

Se diseñó un estudio cuasiexperimental donde se evaluó el VO_2p medido por carga de ejercicio en prueba de esfuerzo convencional (con fines de evaluación, prescripción y estratificación del riesgo cardiovascular), previo y posterior a recibir un programa de entrenamiento concurrente supervisado que consistió de cinco sesiones por semana de 30 min de entrenamiento dinámico de 4-6 semanas al 70% de la frecuencia cardíaca de reserva (FCR), así como sesiones de kinesioterapia (con trabajo de la fuerza resistencia y otras cualidades biomotoras) e intervención interdisciplinaria. Se calculó el volumen de entrenamiento aeróbico de cada paciente en MET-min/semana con el método de Kaminsky¹², que se describe a continuación:

- MET-min. (MET estimados por carga de ejercicio) (duración/sesión en minutos) (número de sesiones/semana) = MET-min/semana
- Kilocalorías. (MET estimados por carga de ejercicio) (peso del paciente en kg) (duración de entrenamiento en fracción de hora) = Kcal/sesión (número de sesiones/semana) = Kcal/semana

El entrenamiento de fuerza fue otorgado pero no se cuantificó, dado que el método de Kaminsky se diseñó para el entrenamiento aeróbico. Se reclutaron un total de 31 pacientes con IC con FE reducida.

Análisis estadístico

Se midió el índice de correlación con Rho de Spearman y se consideró con una correlación mínima cuando el índice fue < 0.2, correlación baja cuando fue > 0.2 < 0.4, correlación moderada cuando el índice fue > 0.4 < 0.6, correlación buena cuando el índice fue > 0.6 < 0.8 y correlación muy buena cuando fue > 0.8. Se consideró significancia estocástica cuando el valor de p fue < 0.05.

Tabla 1. Características demográficas de la población

Características clínicas	Total pacientes (n = 31)
Sexo n (%) Masculino	24 (70.6)
Edad (años)	61.5 ± 8.9
IMC (kg/m ²)	28.65 ± 4.6
DAI n (%)	1 (2.9)
Fracción de expulsión (%)	38 ± 4.6
CF NYHA n (%)	
I	19 (55.9)
II	10 (29.4)
III	2 (5.9)
Cardiopatía isquémica n (%)	30 (96.8)
Umbral isquémico n (%)	9 (26.5)
Diabetes mellitus n (%)	14 (41.2)
Hipertensión arterial n (%)	25 (73.5)
Dislipidemia n (%)	20 (58.8)
Enfermedad arterial periférica n (%)	2 (5.9)
Obesidad n (%)	18 (52.9)
Tabaquismo n (%)	17 (50)

IMC: índice de masa corporal; DAI: desfibrilador automático implantable; CF NYHA: clase funcional según la *New York Heart Association*.

Resultados

El 70.6% fueron hombres, promedio de edad 61.5 ± 8.9 años, con FEVI promedio de 38 ± 4.6%, el 96.8% de la IC fue de origen isquémico, y la distribución según la clase funcional según la *New York Heart Association* fue del 55.9, 29.4 y 58.9% en clase funcional I, II y III, como se muestra en la [tabla 1](#). Al estadiar a los pacientes en los grupos de riesgo por la tolerancia máxima al esfuerzo obtenido por el VO_2p alcanzado en la prueba de esfuerzo inicial, obtuvieron un VO_2p -carga de 5.9 ± 2.1 MET y el 74.4% de la población se ubicó en los grupos C y D, que son los que obtuvieron < 7 MET en la prueba de esfuerzo inicial, como se muestra en la [tabla 2](#). Así mismo, al calcular el promedio del volumen de entrenamiento otorgado se obtuvo 504.3 MET-min/semana ± 164.7, como se muestra en la [tabla 2](#). Con este volumen de entrenamiento se obtuvo una Rho=0.486 (p = 0.008) en la población estudiada, considerada de alto riesgo por sus características y donde se obtuvo una ganancia del 48.35 ± 30.64 % medido por VO_2p -carga, como se observa en la [tabla 3](#). Si bien no pudimos demostrar correlación

Tabla 2. Variables cardiovasculares. Los grupos se conformaron por los pacientes según la tolerancia máxima al esfuerzo por el VO_{2p} alcanzado en su prueba de esfuerzo inicial, siendo los grupos A y B los que tuvieron mejor tolerancia al esfuerzo y los grupos C y D los que peor desempeño tuvieron en la evaluación inicial

Variables cardiovasculares	Unidades
VO _{2p} inicial (MET)	5.9 ± 2.1
Riesgo cardiovascular por VO _{2p} n (%)	
Grupo A (> 10 MET)	2 (6.5)
Grupo B (> 7 < 10 MET)	6 (19.4)
Grupo C (> 5 < 7 MET)	11 (35.5)
Grupo D (< 5 MET)	12 (38.7)
% MET teórico (%)	75 ± 25
Fracción de expulsión (%)	38 ± 4.6
Volumen de entrenamiento (MET-min/semana)	504.3 ± 164.7

VO_{2p}: consumo de oxígeno pico; MET: equivalente metabólico.

Tabla 3. Matriz de correlación de volumen de entrenamiento vs. porcentaje de ganancia de VO_{2p} vs. grupo de riesgo cardiovascular por VO_{2p} obtenido en prueba de esfuerzo inicial

	Ganancia de VO _{2p} (%)	Grupo de riesgo según VO _{2p}	Volumen de entrenamiento
Ganancia de VO _{2p} (%)	1	0.486*	0.052
Grupo de riesgo según VO _{2p}	0.486*	1	0.124
Volumen de entrenamiento	0.052	0.124	1

*p < 0.01.

Índice de correlación de Rho de Spearman (sin correlación: 0.0; correlación mínima: 0.0-0.2; correlación baja: 0.2-0.4; correlación moderada: 0.4-0.6; correlación buena: 0.6-0.8; correlación muy buena: 0.8-1.0).

VO_{2p}: consumo de oxígeno pico.

estadísticamente significativa, es evidente la ganancia de VO_{2p} en la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio, como se observa en la figura 1, con el volumen de entrenamiento otorgado.

Discusión

Los programas de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria están diseñados con el entrenamiento concurrente como eje rector y la intervención interdisciplinaria, que en su conjunto contribuyen a mejorar la calidad de vida, reintegración a la vida social y laboral, además del impacto positivo en ganancia en tolerancia

al esfuerzo medido en VO_{2p} y en desenlaces duros como mortalidad total y cardiovascular en la población con IC como se reportaron en los estudios de Belardinelli, et al., así como en metaanálisis como el HF-ACTION y el ExtraMATCH I-II^{5,6,7,14}. Sin embargo los beneficios del entrenamiento concurrente son dependientes de la dosis, y la prescripción basada en el costo energético de la actividad mediante MET es la aplicación más recomendada y estandarizada descrita por el *American College of Sport Medicine* y Kaminsky, et al.¹³. Lo anterior adquiere relevancia debido a que por cada MET ganado la supervivencia se incrementa un 12%¹². El volumen de entrenamiento reportado en la población con IC se encuentra en un margen amplio, porque se incluyeron programas supervisados, híbridos y domiciliarios, la duración del programa y la intensidad del entrenamiento, así como la frecuencia por semana, lo que hace difícil estandarizar la intervención y por lo tanto hacer la correlación con las ganancias en VO₂, así como en los desenlaces como mortalidad y hospitalización^{5,6,7,9,14}. En este estudio incluimos población con IC fracción de expulsión reducida (FER) y la totalidad de los pacientes obtuvieron ganancias del VO₂ por lo menos del 17.86% (promedio del 48.35%) con respecto al VO_{2p} medido en la prueba de esfuerzo inicial con el volumen de entrenamiento otorgado, si bien un porcentaje de los pacientes recibieron menos de 500 MET-min/semana, aún se encontraron dentro del rango reportado por Kateyian, et al.⁸, donde los beneficios cardiovasculares se describieron con por lo menos 3 MET-hora/semana, volumen de entrenamiento que alcanzó en su totalidad la población incluida en este estudio. Sin embargo, el grado de correlación fue intermedio, entre el volumen de entrenamiento y el porcentaje de ganancia de VO_{2p} obtenido en la población, a pesar de su significancia estocástica (p = 0.008). Esto puede explicarse debido a que la población fue reducida en nuestro centro de rehabilitación y algunos pacientes no alcanzaron el 80% de asistencia recomendada para las sesiones de entrenamiento en las guías de prescripción del ejercicio. Otro factor posiblemente influyente en los resultados fue la imposibilidad de cuantificar fue el entrenamiento de fuerza; esto es que a los pacientes se les otorgó entrenamiento concurrente (aeróbico y de fuerza), sin embargo, el método de Kaminsky únicamente contempla la conversión a MET-min/semana o kcal/semana del entrenamiento aeróbico, por lo que no es posible medir el costo energético de las sesiones de kinesioterapia y esto explica por qué a pesar del poco entrenamiento declarado (504 ± 164.7 MET-min/semana), el

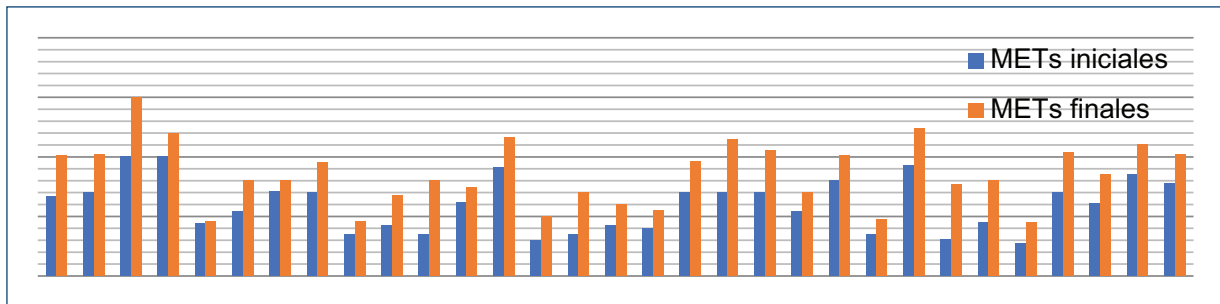


Figura 1. Ganancia de MET posterior a programa de rehabilitación cardiaca y prevención secundaria de 31 pacientes con insuficiencia cardiaca con FE reducida. En esta figura se observa en las columnas de color rojo la ganancia en tolerancia al esfuerzo inicial y comparativo expresadas en MET posterior a un PRHCyPS. MET: equivalente metabólico; PRHCyPS: programa de rehabilitación cardiaca y prevención secundaria; FE: fracción de eyección.

porcentaje de ganancia en VO_{2p} fue considerable (dado que se trabajaron ambos componentes que suelen tener impacto favorable para la ganancia de VO_{2p}), pero no fue posible cuantificar el costo metabólico del entrenamiento de fuerza para toda la población incluida en el estudio (con la metodología de Kaminsky). Es indudable que la rehabilitación cardiaca tiene un efecto positivo tanto periférico como central con todos los beneficios a nivel endotelial, neurohumoral, endocrino, con repercusión positiva en desenlaces duros como mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, calidad de vida y reingresos hospitalarios como los demostrados en los estudios de Belardinelli, et al.^{5,6} y que la prescripción del entrenamiento es individual y personalizada, pero con la medición del volumen de entrenamiento de una manera estandarizada es posible evaluar si los objetivos y los resultados del PRHCyPS son alcanzados y se correlacionan con el entrenamiento prescrito. Dentro de nuestras limitaciones encontramos que hizo falta cuantificar volumen de entrenamiento dinámico debido a la falta de asistencia en un grupo de ellos. Otra limitación es la naturaleza inherente de la IC respecto a sus resultados. En la estratificación de riesgo hubo un 25.9% de la población que obtuvo > 7 MET de VO_{2p} en la prueba de esfuerzo inicial, y las ganancias en VO_{2p} son más notorias en la población con franco deterioro de la reserva miocárdica (Tablas 2 y 3).

Conclusiones

Si bien existe una ganancia sustancial en tolerancia al esfuerzo medido por VO_{2p} -carga, no obtuvimos suficiente grado de correlación entre el volumen de entrenamiento aplicado y la ganancia obtenida. Sin

embargo, todos los pacientes obtuvieron ganancias en el VO_2 y los ubicados en los grupos de más alto riesgo (C y D) que componen el 74.4% de la población en el estudio, son los que mayor ganancia de VO_2 obtuvieron con un grado de correlación estocásticamente significativo con el volumen de entrenamiento declarado.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2016;69(12):1167.
2. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. Circulation. 2003;107(8):1210-25.

3. Maroto JM, Prados C. Rehabilitación cardiaca. Historia. Indicaciones. Protocolos. En: Maroto JM. Rehabilitación cardiovascular. España: Editorial Panamericana; 2011. pp. 3-18.
4. Fletcher B, Magyari P, Prussak K, Churilla J. Entrenamiento físico en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(6):757-65.
5. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1173-82.
6. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-Year exercise training in chronic heart failure: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1521-8.
7. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure, HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.
8. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, Kraus WE, Clinton AB, O'Connor CM, et al. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1899-905.
9. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20(12):1735-43.
10. Abellán-Alemán J, Sainz de Baranda-Andújar P, Ortín-Ortín EJ. Guía para la prescripción del ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular. 2ª ed. [Internet]. Sociedad Española de Hipertensión, Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, Sociedades Autonómicas de Hipertensión; 2014. Disponible en: <https://www.seh-lelha.org/wp-content/uploads/2017/03/GuiaEjercicioRCV.pdf>
11. Tocco A, Matz K, Huls S, Zavala M, Sexton J. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. 5th edition. EE.UU.: Human Kinetics; 2013.
12. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Panagiotakos DB, Dourmas M, Pittaras A, et al. Exercise capacity and mortality in older men: a 20 year follow up study. *Circulation*. 2010;122:790-7.
13. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, Ruff JE, Savage PD, Williams MAI. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38:139-46.
14. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189.