

# Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol)

Héctor Bueno<sup>a</sup>, Alfredo Bardají<sup>b</sup>, Antonio Fernández-Ortiz<sup>c</sup>, Jaume Marrugat<sup>d</sup>, Helena Martí<sup>d</sup> y Magda Heras<sup>e</sup>, en nombre de los investigadores del Estudio DESCARTES

<sup>a</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. Tarragona. España.

<sup>c</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

<sup>d</sup>Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques. Barcelona. España.

<sup>e</sup>Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

**Introducción y objetivos.** Se dispone de escasa información acerca de la situación asistencial a escala poblacional de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) en España. El objetivo es conocer la situación de la atención médica a los pacientes con SCASEST en España, desde una perspectiva representativa de la realidad estatal.

**Pacientes y método.** Registro prospectivo de pacientes consecutivos con SCASEST ingresados en 52 hospitales españoles con distintos recursos cardiológicos, seleccionados al azar y que cumplieron con los criterios de control de calidad del estudio.

**Resultados.** Entre abril y mayo de 2002 se reclutó a 1.877 pacientes con una edad promedio de 69 años. El 93% tenía algún factor de riesgo y 73% antecedentes cardiovasculares. Un 76% presentaba un electrocardiograma anormal y un 53% elevación de las troponinas. El 27% fue ingresado en una unidad coronaria o de cuidados intensivos. Se estudió al 56% de los pacientes mediante ecocardiografía, al 39% mediante una prueba de detección de isquemia y al 41% mediante coronariografía. En el hospital, un 88% recibió aspirina, un 81% heparina, un 37% clopidogrel, un 12% inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, un 63% bloqueadores beta, un 46% inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensi-

na y un 52% estatinas. Se realizó revascularización coronaria en el 24% de los pacientes. El diagnóstico final fue angina en el 54%, infarto en el 28% y otros diagnósticos en el 18%. La mortalidad fue del 3,7% a los 28 días y del 7,8% a 6 los meses.

**Conclusiones.** DESCARTES es el primer registro representativo de la actividad asistencial en la atención a los SCASEST en España. Se demuestra que, pese a que son pacientes de alto riesgo, reciben una atención subóptima según lo recomendado.

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo. Registro. Tratamiento.

## Management of Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol) Study

**Introduction and objectives.** There is little information regarding the management of non-ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI ACS) in Spain from a population-based perspective. Our objective was to study the status of clinical care in patients with NSTEMI ACS in Spain from a representative perspective of the situation on a national level.

**Patients and method.** A prospective registry was used for consecutive patients with NSTEMI ACS admitted to 52 Spanish hospitals with different cardiological facilities. Centers that fulfilled the quality control criteria for the study were randomly selected for inclusion.

**Results.** Between April and May, 2002, 1877 patients were recruited. Median age was 69 years, 93% had at least one risk factor and 73% had antecedents of cardiovascular disease. The electrocardiogram on admission was abnormal in 76% of the cases, and troponin levels were elevated in 53%. Twenty-seven percent of the patients were admitted to a cardiac care unit or intensive

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 233-5

En el anexo se relacionan los investigadores y hospitales participantes en el estudio DESCARTES

El estudio DESCARTES fue promovido por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología con la colaboración de Bristol-Myers Squibb, a través de una beca no condicionada.

Correspondencia: Dr. H. Bueno.

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Correo electrónico: hecbueno@jet.es

Recibido el 24 de septiembre de 2004.

Aceptado para su publicación el 9 de diciembre de 2004.

## ABREVIATURAS

**DESCARTES:** Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol.

**LH:** laboratorio de hemodinámica.

**IAM:** infarto agudo de miocardio.

**SCASEST:** síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

**UC:** unidad coronaria.

care unit. The rates of use of diagnostic techniques were: echocardiography 56%; non-invasive test for detection of ischemia 39%; coronary angiography 41%. During hospitalization, 24% underwent coronary revascularization, 88% received aspirin, 81% heparin, 37% clopidogrel, 12% glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, 63%  $\beta$ -blockers, 46% angiotensin-converting enzyme inhibitors, and 52% statins. The final diagnosis was angina in 54%, myocardial infarction in 28%, and other in 18%. Mortality was 3.7% at 28 days and 7.8% at 6 months.

**Conclusions.** DESCARTES is the first representative registry of NSTEMI ACS management in Spain. It shows that despite their high-risk profile, these patients receive suboptimal medical care according to current clinical recommendations.

**Key words:** Acute coronary syndromes. Registry. Management.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La perspectiva clínica de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) ha cambiado mucho en los últimos años. El propio concepto clínico ha sido acuñado recientemente, sobre todo debido a la mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos comunes a ellos. Hasta el año 2000 no se publicaron las primeras guías de práctica clínica sobre el manejo del SCASEST<sup>1-3</sup> que, a su vez, debieron ser rápidamente revisadas por la publicación de varios estudios que aportaron información nueva y relevante desde el punto de vista terapéutico<sup>4-6</sup>. En ese período se produjo también un cambio en la definición de infarto agudo de miocardio (IAM) a propuesta de un comité de la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology<sup>7</sup>, que fue recibido con cierto grado de controversia y escepticismo por los cardiólogos españoles<sup>8</sup>.

La Sección de Cardiopatía Isquémica de la SEC percibió que la rapidez y la magnitud de los cambios que

se estaban produciendo en la definición y en las recomendaciones de manejo de los pacientes con SCASEST podía estar creando un ambiente propicio para dificultar una atención médica apropiada y homogénea. A estas dificultades se añadía el hecho de que los especialistas médicos que participan en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes son numerosos (médicos de urgencias, cardiólogos, intensivistas, internistas, etc.), no siempre con criterios homogéneos. Sin embargo, a pesar de estas particularidades asistenciales y del hecho de que los SCASEST constituyen la presentación clínica de la cardiopatía isquémica que causa más ingresos hospitalarios urgentes, se dispone de escasa información acerca de la práctica clínica en los pacientes con SCASEST en España.

Para evaluar la realidad asistencial de los SCASEST en España, la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología desarrolló el proyecto para la Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol (DESCARTES). En este trabajo se presenta la descripción de las características, el manejo y el pronóstico de estos pacientes.

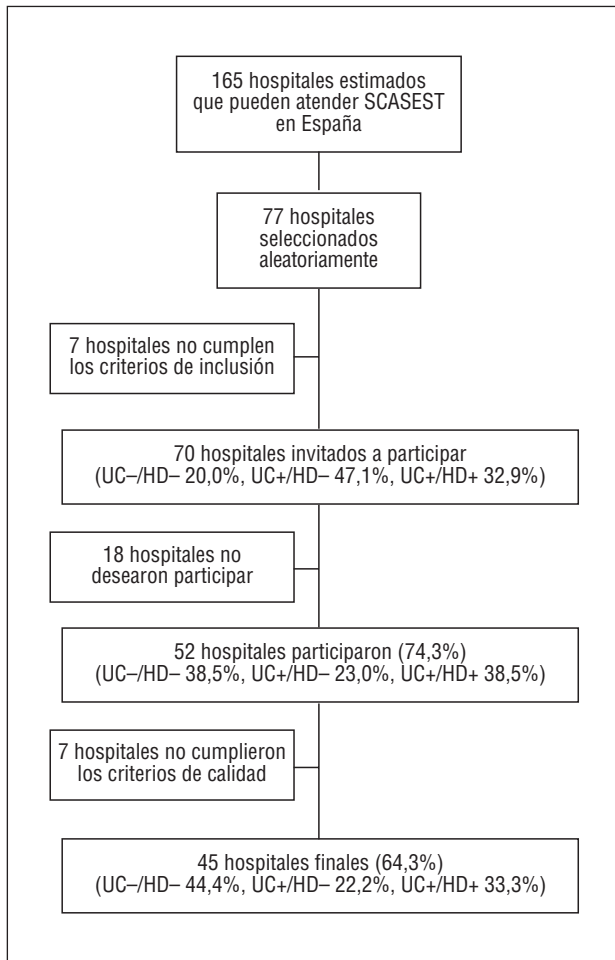
## PACIENTES Y MÉTODO

### Diseño

DESCARTES es un estudio prospectivo, observacional y de cohortes que tiene como objetivo registrar a todos los pacientes con SCASEST consecutivos ingresados durante el mes de abril de 2002 en una muestra representativa de los centros hospitalarios españoles, públicos o privados, que manejan habitualmente este tipo de enfermos.

### Selección de centros (fig. 1)

A partir del censo de hospitales del Ministerio de Sanidad, se elaboró una lista con los hospitales españoles no monográficos (pediátricos, traumatológicos, obstétricos, etc.) de 50 o más camas. Basándonos en esa lista, realizamos una encuesta telefónica para comprobar qué centros ingresaban al menos 5 casos de SCASEST al mes. Entre los centros elegibles se realizó una selección aleatoria proporcional al volumen asistencial según las siguientes características asistenciales del hospital: *a*) centros con servicio de cardiología, unidad coronaria (UC) o unidad de vigilancia intensiva (UVI) y laboratorio de hemodinámica (LH) en el que se realizara intervencionismo coronario; *b*) centros con UC o UVI, sin LH, y *c*) centros sin servicio de cardiología, UC o UVI, ni LH. Por otro lado, según el cálculo del número promedio de ingresos en cada tipo de hospital, se estimó que cada mes ingresaban > 50, 20-50 o 5-19 pacientes con SCASEST, respectivamente, en cada uno de los tipos de hospital descritos.



**Fig. 1.** Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección, aceptación y exclusión de centros y su influencia en la representatividad del tipo de centro. UC: unidad coronaria o de cuidados intensivos; LH: laboratorio de hemodinámica; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

De acuerdo con este cálculo, se estimó que para reclutar 2.000 pacientes en 1 mes se necesitaría invitar a 66 hospitales en total, 22 centros del primer nivel, 36 del segundo y 19 del tercero. El tamaño muestral se calculó en unos 1.500 pacientes para realizar estimaciones con una precisión de  $\pm 0,025$  de proporciones observadas del 50% (máxima desviación estándar). Se sobremuestreó un 25% para compensar posibles pérdidas por eliminaciones tras el control de calidad. Se muestreó el número de hospitales con un incremento del 10-20% para corregir las pérdidas de centros que no cumplieran el número mínimo de ingresos especificado, por lo que se solicitó inicialmente la colaboración de 77 hospitales seleccionados aleatoriamente de la lista de hospitales españoles con capacidad para ingresar a pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Se les invitó a participar y 7 de ellos manifestaron no cumplir el criterio de ingresar al menos 5 SCA al mes, por lo que no fueron elegibles. Del resto participaron

52 (74,3%); la mayor parte de las negativas provinieron de hospitales del segundo grupo. De éstos, 7 fueron excluidos al observarse que no cumplían los criterios de calidad, con lo que la tasa final de participación fue del 64,3% y representaba a todas las comunidades autónomas, excepto Murcia y La Rioja, debido al azar.

### Pacientes

Se incluyó en el registro a todos los pacientes que permanecieron ingresados en el hospital participante durante más de 24 h por un cuadro clínico que podía ser debido a un SCASEST, siempre que no tuvieran bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

### Reclutamiento

Se obtuvo una tasa de reclutamiento inferior a la esperada durante el mes programado del estudio, por lo que se decidió prolongar la inclusión de pacientes durante el mes de mayo, a lo que contribuyeron 39 centros del total.

### Permiso

El estudio fue aprobado por al menos 1 comité ético. Antes de ser incluidos en el registro, se solicitó a los pacientes su consentimiento informado por escrito.

### Variables y recogida de datos

Se analizaron las características clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio de los pacientes, así como su evolución clínica hospitalaria, el tipo de tratamiento recibido y su ubicación. Se diseñó un programa informático específico para la recogida de datos con sistemas automáticos de encriptación, compresión y envío por correo electrónico a la empresa encargada de la gestión de los datos. Los resultados eran enviados continuamente por cada centro; los casos se consideraban cerrados tras el alta hospitalaria al completarse las variables.

### Definiciones

La definiciones de las variables se pueden encontrar en la página web de la sección de cardiopatía isquémica ([www.scisquemica.net/PROY/descartes/descartes2.htm](http://www.scisquemica.net/PROY/descartes/descartes2.htm))

### Seguimiento

Se realizó un seguimiento telefónico centralizado de los pacientes a los 6 meses en el que se evaluó retrospectivamente la aparición de eventos cardiovasculares mayores: a) muerte (causa de muerte), y b) reingreso hospitalario, evaluado por su causa, así como el tiem-

po que había transcurrido desde el inicio de cada evento.

### Control de calidad

Para el control de calidad se utilizó una metodología oportunista de concentración de hospitales en poblaciones grandes, ya que los monitores eran externos a éstos. Se seleccionaron 16 hospitales (de Barcelona, Madrid, Valencia y Zaragoza) de los 52 participantes (30%) en los que se verificaron 10 variables clave (edad, sexo, diagnóstico al alta, IAM con onda Q, lugar de ingreso, electrocardiograma [ECG] en el momento del ingreso, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, hábito tabáquico) de todos los enfermos. Los centros fueron advertidos de que habría un control de calidad sin concretar en qué hospitales o en cuántos enfermos se realizaría. De estos 16 hospitales, los que habían reclutado < 40 pacientes realizaron el control de calidad en todos ellos. Los que habían reclutado ≥ 40 pacientes seleccionaron una muestra aleatoria de 40 pacientes por centro. El índice kappa de concordancia osciló entre 0,7 y 1, con un promedio de 0,9. Por otro lado, se solicitó a cada centro el listado de altas hospitalarias correspondiente al período en que se desarrolló el estudio y se calculó la tasa de cobertura (número de SCA incluidos en el estudio × 100/número de SCA dados de alta en el hospital), exigiéndose un mínimo del 70% en la tasa de cobertura. Finalmente, se realizó un análisis centralizado de la copia del ECG que calificaba para la inclusión en el estudio y del ECG previo al alta de todos los pacientes

### Análisis estadístico

Los resultados de las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar (DE) o como mediana e intervalo de valores si no seguían una distribución normal. Las variables categóricas aparecen como porcentajes de respuestas válidas. Se describen las curvas de supervivencia mediante la técnica de Kaplan-Meier y se comparan las curvas mediante el estadígrafo de Mantel-Cox. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 11.5.

### RESULTADOS

Entre el 1 de abril y el 31 de mayo de 2002 se reclutó a 2.017 pacientes en los 52 centros participantes. Los resultados de 7 centros fueron excluidos por no superar los criterios establecidos en el control de calidad; por tanto, para el análisis definitivo quedaron 1.877 pacientes. La inclusión por tipo de hospital fue de 436 pacientes (23,2%) por los 20 centros sin UC/UVI ni LH, 344 pacientes (18,3%) por los 10 centros con UC/UVI y sin LH, y 1.097 pacientes (58,4%) por los 15 hospitales con UC/UVI y LH.

**TABLA 1. Características clínicas**

|  | n (% válido) | IC del 95% |
|--|--------------|------------|
| Edad, mediana (percentiles 25-75) años | 69 (59-76)   |            |
| Mujeres                                | 632 (33,7)   | 31,5-35,8  |
| Factores de riesgo cardiovascular      | 1.742 (93,4) | 92,2-94,5  |
| Antecedentes familiares                | 499 (26,8)   | 24,8-28,8  |
| Tabaquismo                             |              |            |
| Activo                                 | 374 (20,3)   | 18,5-22,1  |
| Previo                                 | 565 (30,7)   | 28,6-32,8  |
| Diabetes mellitus                      | 574 (30,9)   | 28,8-33,0  |
| Tratamiento con insulina               | 195 (34,1)*  | 30,2-38,0* |
| Hipertensión arterial                  | 1.129 (60,9) | 58,6-63,1  |
| Dislipemia                             | 968 (52,6)   | 50,3-54,9  |
| Antecedentes clínicos cardiovasculares | 1.366 (73,2) | 71,2-75,2  |
| Angina                                 | 952 (51,3)   | 49,0-53,5  |
| Infarto de miocardio                   | 555 (29,8)   | 27,8-31,9  |
| Accidente cerebrovascular              | 156 (8,4)    | 7,1-9,6    |
| Claudicación intermitente              | 174 (9,4)    | 8,1-10,4   |
| Insuficiencia cardíaca                 | 191 (10,3)   | 8,9-11,6   |
| Angioplastia coronaria                 | 273 (14,7)   | 13,0-16,3  |
| Cirugía de revascularización coronaria | 165 (8,8)    | 7,6-10,1   |
| Tratamiento farmacológico previo       | 1.406 (75,3) | 73,4-77,3  |
| Aspirina                               | 830 (44,6)   | 42,3-46,9  |
| Ticlopidina/clopidogrel                | 174 (9,3)    | 8,0-10,7   |
| Bloqueadores beta                      | 510 (27,4)   | 25,4-29,4  |
| Antagonistas del calcio                | 538 (28,9)   | 26,8-30,9  |
| Nitratos                               | 659 (35,4)   | 33,2-37,5  |
| Estatinas                              | 618 (33,2)   | 31,1-35,4  |
| IECA                                   | 590 (31,7)   | 29,6-33,8  |

IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. \*Sobre el total de los diabéticos.

**TABLA 2. Características del episodio**

|  |               | IC del 95% |
|--|---------------|------------|
| Duración del dolor (min)*                    | 30 (15-120)   |            |
| Retraso hasta el ingreso (min)*              | 120 (60-240)  |            |
| PAS ingreso (mmHg)*                          | 140 (125-160) |            |
| PAD ingreso (mm Hg)*                         | 80 (70-90)    |            |
| FC ingreso (lat/min)*                        | 75 (65-90)    |            |
| Lugar inicial de ingreso, n (% válido)       |               |            |
| Planta de cardiología                        | 883 (47,2)    | 44,9-49,5  |
| Urgencias                                    | 345 (18,4)    | 16,7-20,2  |
| Unidad coronaria                             | 321 (17,2)    | 15,4-18,9  |
| UVI general                                  | 182 (9,7)     | 8,4-11,1   |
| Otras  | 140 (7,5)     | 6,3-8,7    |
| Características ECG de ingreso, n (% válido) |               |            |
| Descenso segmento ST                         | 638 (34,6)    | 32,4-36,8  |
| Repolarización normal                        | 445 (24,1)    | 22,2-26,1  |
| Inversión onda T                             | 368 (20,0)    | 18,1-21,6  |
| Alteraciones inespecíficas de repolarización | 299 (16,2)    | 14,5-17,9  |
| Elevación (transitoria) segmento ST          | 94 (5,1)      | 4,1-6,1    |
| Diagnóstico inicial, n (% válido)            |               |            |
| Angina inestable                             | 1.299 (69,7)  | 67,6-71,8  |
| IAM sin elevación de ST                      | 565 (30,3)    | 28,2-32,4  |

ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; UVI: unidad de vigilancia intensiva.

\*Mediana (percentiles 25-75).



**TABLA 3. Intervenciones diagnósticas y terapéuticas durante la hospitalización**

|   | n (% válido)  | IC del 95% |
|---|---------------|------------|
| <i>Procedimientos diagnósticos y resultados</i> |               |            |
| Medición de troponinas (T o I)                  | 1.531 (85,2)  | 83,6-86,9  |
| Elevación de troponinas <sup>a</sup>            | 810 (53,2)    | 50,7-55,7  |
| Medición de CK-MB                               | 653 (35,9)    | 33,7-38,1  |
| Elevación de CK-MB <sup>a</sup>                 | 405 (28,1)    | 25,8-30,4  |
| Ecocardiograma                                  | 1.035 (55,5)  | 53,3-57,8  |
| FEVI < 0,40 <sup>a</sup>                        | 161 (12,9)    | 11,0-14,7  |
| Prueba de detección de isquemia                 | 733 (39,4)    | 37,1-41,6  |
| Ergometría                                      | 548 (29,4)    | 27,3-31,4  |
| Ecocardiograma de estrés                        | 114 (6,1)     | 5,0-7,2    |
| Estudios con isótopos radiactivos               | 133 (7,1)     | 6,0-8,3    |
| Coronariografía                                 | 772 (41,4)    | 39,2-43,7  |
| Coronariografía precoz (< 48 h)                 | 203 (11,0)    | 9,6-12,4   |
| Enfermedad coronaria significativa <sup>a</sup> | 623 (83,0)    | 80,4-85,8  |
| 1 vaso  | 223 (29,8)    | 26,5-33,0  |
| 2 vasos   | 192 (25,6)    | 22,5-28,8  |
| 3 vasos   | 207 (27,6)    | 24,4-30,8  |
| Tronco común                                    | 69 (9,6)      | 7,4-11,7   |
| Perfil lipídico                                 | 1.452 (77,7)  | 75,8-79,6  |
| Colesterol total (mg/dl) <sup>b</sup>           | 190 (165-218) |            |
| Colesterol total de 200 mg/dl <sup>a</sup>      | 560 (40,7)    | 38,1-43,3  |
| <i>Tratamiento farmacológico</i>                |               |            |
| Antiagregantes plaquetarios                     | 1.762 (94,6)  | 93,6-95,6  |
| Aspirina  | 1.627 (87,6)  | 86,1-89,1  |
| Ticlopidina                                     | 25 (1,4)      | 0,8-1,9    |
| Clopidogrel                                     | 688 (37,3)    | 35,1-39,5  |
| Heparina  | 1.506 (81,3)  | 79,5-83,1  |
| Inhibidores de la glucoproteína                 |               |            |
| IIb/IIIa  | 220 (11,9)    | 10,4-13,4  |
| Fibrinolíticos                                  | 17 (0,9)      | 0,5-1,4    |
| Bloqueadores beta                               | 1.160 (62,7)  | 60,5-64,9  |
| IECA  | 849 (46,0)    | 43,7-48,2  |
| Estatinas                                       | 966 (52,3)    | 50,0-54,6  |
| Antagonistas del calcio                         | 771 (41,6)    | 39,3-43,8  |
| Nitratos  | 1.600 (85,9)  | 84,3-87,5  |
| <i>Tratamiento no farmacológico</i>             |               |            |
| Angioplastia coronaria                          | 365 (19,9)    | 18,1-21,7  |
| Cirugía de revascularización coronaria          | 77 (4,2)      | 3,3-5,1    |

<sup>a</sup>Número (% de pacientes estudiados). <sup>b</sup>Mediana (percentiles 25-75). FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; CK-MB: isoenzima MB de creatinina.

Las características clínicas de la población se muestran en la tabla 1 y las del episodio clínico que motivó el ingreso en la tabla 2. En la tabla 3 se muestran los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados durante la hospitalización. Durante el ingreso hospitalario, el 94,6% de los pacientes recibió tratamiento con antiagregantes plaquetarios y el 81% con heparina (de bajo peso molecular en el 88% de los casos). Se realizó una coronariografía al 41% de los pacientes, un 26% de ellas en las primeras 48 h, y se observó una enfermedad coronaria significativa en el 81% de los estudios (en el 52% una enfermedad coronaria multi-

**TABLA 4. Evolución hospitalaria y durante el seguimiento a 6 meses**

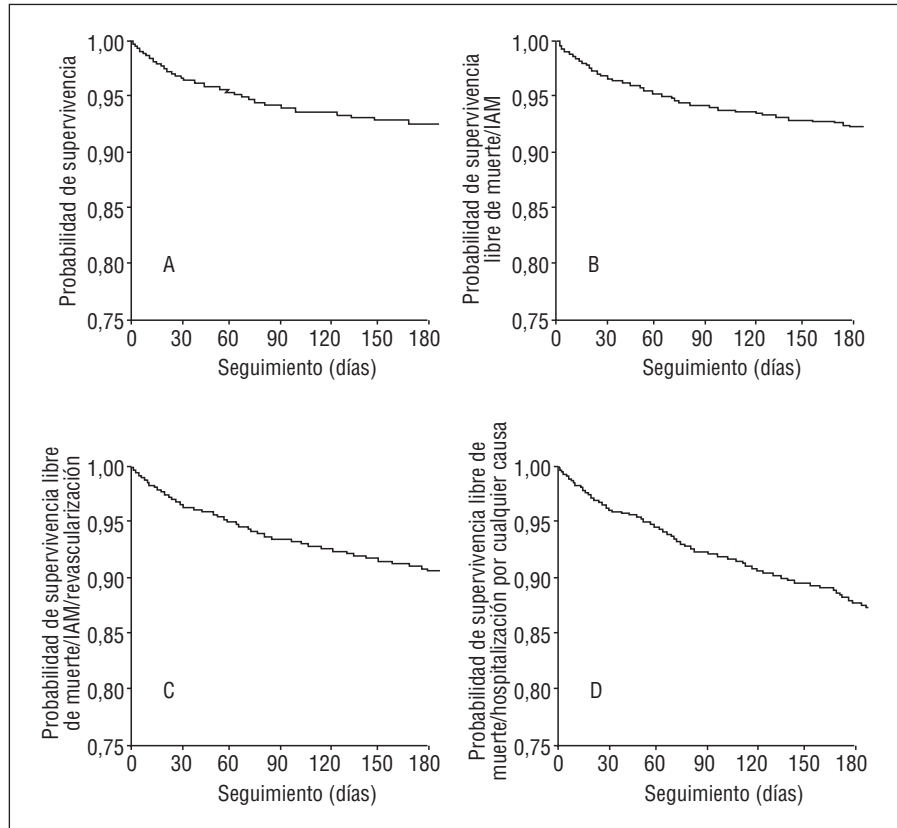
|   | n (% válido) | IC del 95% |
|---|--------------|------------|
| Estancia (días) <sup>a</sup>              | 7 (5-12)     |            |
| <i>Complicaciones hospitalarias</i>       |              |            |
| Angina recurrente/postinfarto             | 376 (20,2)   | 18,4-22,0  |
| IAM/reinfarto                             | 95 (5,1)     | 4,1-6,1    |
| Insuficiencia cardíaca                    | 182 (9,8)    | 8,5-11,2   |
| Accidente cerebrovascular                 | 16 (0,9)     | 0,4-1,3    |
| Hemorragia mayor                          | 32 (1,7)     | 1,1-2,3    |
| Muerte                                    | 51 (2,7)     | 2,0-3,5    |
| <i>Diagnóstico definitivo<sup>b</sup></i> |              |            |
| Angina inestable                          | 968 (53,8)   | 51,5-56,1  |
| IAM sin onda Q                            | 442 (24,6)   | 22,6-26,6  |
| IAM con onda Q                            | 57 (3,2)     | 2,4-4,0    |
| Dolor torácico no coronario/no filiado    | 331 (18,4)   | 16,6-20,2  |
| <i>Tratamiento en el alta</i>             |              |            |
| Antiagregantes plaquetarios               | 1.530 (84,9) | 83,3-86,6  |
| Aspirina                                  | 1.366 (76,0) | 74,0-77,9  |
| Clopidogrel                               | 572 (32,0)   | 29,8-34,2  |
| Ticlopidina                               | 26 (1,5)     | 0,9-2,0    |
| Bloqueadores beta                         | 990 (55,3)   | 53,0-57,6  |
| IECA                                      | 734 (41,0)   | 38,7-43,3  |
| – En pacientes con indicación             | 599 (50,7)   | 47,8-53,5  |
| Estatinas                                 | 986 (55,0)   | 52,7-57,3  |
| – En pacientes con indicación             | 936 (58,9)   | 56,4-61,3  |
| <i>Seguimiento</i>                        |              |            |
| Muerte a los 28 días                      | 66 (3,7)     | 2,7-4,3    |
| Muerte entre 28 días y 6 meses            | 71 (4,1)     | 3,2-5,1    |
| Muerte total a los 6 meses                | 137 (7,8)    | 6,5-9,0    |
| Reingreso hospitalario por:               |              |            |
| cualquier causa                           | 257 (16,1)   | 14,3-17,9  |
| Angina                                    | 80 (5,0)     | 3,9-6,1    |
| Revascularización coronaria               | 52 (3,3)     | 2,4-4,1    |
| IAM                                       | 11 (0,7)     | 0,3-1,1    |
| Coronariografía                           | 10 (0,6)     | 0,2-1,0    |
| Insuficiencia cardíaca                    | 4 (0,3)      | 0,0-0,5    |
| Otras                                     | 18 (1,1)     | 0,6-1,6    |
| Desconocida                               | 82 (5,1)     | 4,0-6,2    |

IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

<sup>a</sup>Mediana (percentiles 25-75). <sup>b</sup>Realizado por el médico responsable.

vaso y en el 9% una enfermedad del tronco común). Un 56% de los pacientes estudiados mediante coronariografía recibió tratamiento de revascularización coronaria, la mayor parte percutánea.

En la tabla 4 se muestra la evolución hospitalaria. Se produjeron 51 muertes hospitalarias (2,7%), 39 de ellas de origen cardíaco, 2 cerebrovasculares y 10 por otras causas, incluidas 2 desconocidas. La mayor parte de los pacientes recibió un diagnóstico definitivo de angina inestable (54%) o de IAM sin onda Q (25%), mientras que en un 18% se descartó tras la hospitalización el origen coronario del cuadro clínico. El tratamiento en el alta de la totalidad de los pacientes se muestra en la tabla 4. Si excluimos a los pacientes que fueron dados de alta con un diagnóstico de dolor torácico de origen no coronario, un 91% fue dado de alta



**Fig. 2.** Curvas de supervivencia a los 6 meses en los 1.877 pacientes incluidos en el DESCARTES para los eventos descritos a continuación. A: muerte. B: muerte u hospitalización por infarto agudo de miocardio. C: muerte, hospitalización por infarto agudo de miocardio o por revascularización coronaria. D: muerte u hospitalización por cualquier causa. IAM: infarto agudo de miocardio.

con antiagregantes plaquetarios (el 82% con aspirina, el 37% con clopidogrel y el 1,6% con ticlopidina), un 60% con bloqueadores beta, un 59% con estatinas y un 43% con algún inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

Se consiguió un seguimiento completo a los 6 meses en 1.762 pacientes (93,9%), cuyos resultados se muestran en la tabla 4 y figura 2. De acuerdo con los distintos diagnósticos de alta, la mayor mortalidad a 6 meses se observó en los pacientes con IAM con y sin onda Q (fig. 3). Las diferencias entre todas las parejas posibles de curvas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$  en todas las comparaciones).

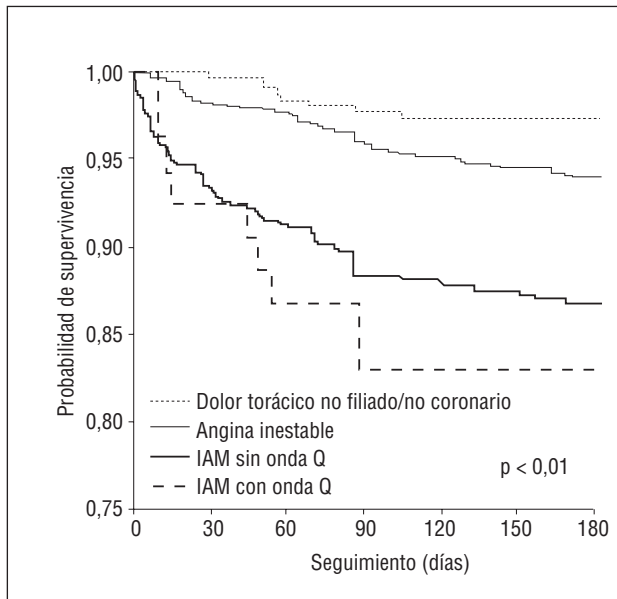
## DISCUSIÓN

El estudio DESCARTES es el primer registro español representativo de la práctica clínica habitual en pacientes con SCASEST. La metodología, basada en la selección aleatoria y proporcional a los distintos tipos de hospital de acuerdo con sus recursos asistenciales, así como el control de calidad de la recogida de datos, confieren una gran fiabilidad en la extrapolación de sus resultados a la realidad asistencial diaria. El DESCARTES demuestra que los pacientes con SCASEST en España tienen un perfil cardiovascular de alto riesgo, pese a lo cual sólo una cuarta parte es ingresada en unidades de cuidados intensivos; asimismo, reciben un

tratamiento subóptimo y presentan tasas de morbimortalidad elevadas a los 6 meses.

La población estudiada destaca por su edad relativamente avanzada, algo superior a la del resto de registros europeos (entre 64 y 66 años)<sup>9-15</sup>, y por la muy alta prevalencia de factores de riesgo, entre los que destaca la diabetes mellitus, superior a la descrita en los otros registros<sup>9-13,15</sup>. Asimismo, una proporción elevada de pacientes presentaba antecedentes cardiovasculares, principalmente angina de pecho, y estaba en tratamiento con fármacos de acción cardiovascular. Sin embargo, cabe destacar que, aunque casi 3 de cada 4 pacientes tenían un diagnóstico de enfermedad cardiovascular, menos de la mitad recibía tratamiento con aspirina; además, la tasa de utilización previa de bloqueadores beta era del 27% cuando más de la mitad de los pacientes tenía antecedentes de angina y un 29%, de infarto. De manera similar, parece que la tasa de utilización de las estatinas y los IECA previa al evento era más baja de lo que correspondía al riesgo de la población estudiada.

Un 76% presentaba alteraciones de la repolarización en el ECG más patológico inicial, aunque sólo en el 40% de los casos se observó una desviación del segmento ST. El diagnóstico inicial fue de angina inestable en el 70% de los casos y de IAM en el 30% restante. Sin embargo, en el informe de alta se descartaba el origen coronario del cuadro en el 18% de los casos,



**Fig. 3.** Curvas de supervivencia a los 6 meses en los 1.877 pacientes incluidos en el DESCARTES de acuerdo con su diagnóstico de alta. Prueba de Mantel-Cox con  $p < 0,01$  para la comparación de cualquier par de curvas. IAM: infarto agudo de miocardio.

pese a lo cual estos pacientes presentaron una mortalidad del 2,6% a los 6 meses, lo que sugiere una posible imprecisión en el diagnóstico. Un aspecto muy destacado de los resultados es que, aunque el 35% de los pacientes presentó descenso del segmento ST en los ECG iniciales y la mitad mostraba algún grado de elevación de los marcadores de necrosis miocárdica, sólo 1 de cada 4 pacientes con sospecha de SCASEST fue ingresado en una unidad coronaria o de cuidados intensivos. Esta proporción es muy inferior a la descrita en el registro italiano (en el que, además, sólo se incluyó a pacientes con angina inestable)<sup>9</sup> o en el Euro-Heart Survey<sup>15</sup>, ya que en estos estudios, aproximadamente la mitad de los pacientes fueron ingresados en este tipo de unidades.

Desde el punto de vista farmacológico, destaca la alta utilización de antiagregantes plaquetarios orales y heparina, generalmente de bajo peso molecular. No se pueden extraer conclusiones sobre la tasa de utilización de clopidogrel, que fue del 37%, ya que se encontraba en una fase de transición en su indicación clínica. En las guías del año 2000 no se contemplaba el uso de clopidogrel, salvo en los casos de contraindicación al uso de aspirina o asociado a la implantación de *stents* coronarios<sup>1</sup>. Sin embargo, no se puede descartar que la publicación del estudio CURE<sup>4</sup> tuviera ya alguna influencia en los clínicos. La utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa fue baja y, además, no se puede descartar que su indicación fuera debida a la angioplastia coronaria más que al propio SCASEST. La causa del bajo uso de inhibidores de la glucoproteí-

na IIb/IIIa es desconocida, aunque la tasa es similar a la descrita en otros registros<sup>12,13</sup>. El hecho de que las guías españolas de SCASEST del año 2000<sup>1</sup>, al contrario de las guías españolas de tratamiento antitrombótico<sup>16</sup> y de las europeas o americanas<sup>2,3</sup>, describieran los resultados de los estudios realizados con inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa sin establecer un grado de recomendación podría tener alguna influencia, por lo que sería interesante evaluar su utilización tras la publicación de las nuevas recomendaciones. La tasa de utilización de bloqueadores beta, IECA o estatinas durante la hospitalización (fármacos que han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con SCASEST) fue excesivamente baja, del 40-60%, y fue incluso menor que la de otros registros en el caso de los 2 primeros<sup>13-15</sup>.

Aunque la tasa global de utilización de troponinas fue elevada, la proporción de pacientes con elevación de éstas fue superior a la de los que fueron diagnosticados finalmente de IAM. La causa de esta discrepancia no puede ser conocida con el diseño de este estudio, pero sería concordante con el escepticismo y/o el rechazo de numerosos cardiólogos españoles a la nueva definición de IAM en la encuesta que la Sección de Cardiopatía Isquémica realizó después de su publicación<sup>8</sup>. En una cuarta parte de la población no se determinaron los valores de colesterol total durante el ingreso. Aunque casi la mitad de los pacientes fue dada de alta sin un estudio ecocardiográfico, esta proporción es superior a la de otros registros<sup>9,15</sup>. Es posible que, debido a la alta proporción de pacientes con historia cardiovascular previa y, en particular, infarto de miocardio o revascularización coronaria, una parte de los pacientes no fueron estudiados, ya que su función sistólica era conocida con anterioridad. Se realizó una prueba de detección de isquemia en el 40% de los pacientes; esta proporción es algo superior a la descrita por otros autores<sup>9,15</sup>, lo que puede deberse, de nuevo, al tipo de participación menos selectiva en el DESCARTES. Se realizó un cateterismo en el 41% de los pacientes, cifra parecida a la descrita en otros registros, a excepción de los más antiguos<sup>9-12</sup>, y una revascularización coronaria percutánea en algo más de la mitad de los casos, proporción similar a la de otros registros<sup>10-13</sup>. Cabe destacar que casi el 10% de los pacientes en los que se realizó una coronariografía tenía una estenosis significativa del tronco común y más del 25% en las 3 arterias coronarias, pese a lo cual sólo un 4,2% del total de los pacientes recibió una revascularización coronaria quirúrgica durante la hospitalización y otro 3,3% fue reingresado para su revascularización durante el seguimiento.

### Representatividad de los resultados

Uno de los aspectos más importantes de este estudio es la representatividad de sus resultados. El

TABLA 5. Características de los principales registros europeos sobre síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

| Estudio                            | EARISA <sup>9</sup>     | PEPA <sup>10,11</sup> | PRAIS-UK <sup>12</sup>    | ENACT <sup>13</sup> | GRACE <sup>14</sup>            | EHS ACS-1 <sup>15</sup> | DESCARTES                 |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Año                                | 1996                    | 1997-98               | 1998                      | 1999                | 1999                           | 2000                    | 2002                      |
| Lugar                              | Italia                  | España                | Reino Unido               | 29 países (Europa)  | 14 países (mundial)            | 25 países (Europa)      | España                    |
| Criterio de inclusión              | Diagnóstico final de AI | Sospecha de SCASEST   | Sospecha de SCASEST       | Sospecha de SCA     | Sospecha o Dg de SCA           | Diagnóstico de SCA      | Sospecha de SCASEST       |
| Recogida de datos                  | Prospectiva             | Prospectiva           | Prospectiva               | Prospectiva         | Prospectiva y retrospectiva    | Prospectiva             | Prospectiva               |
| N.º de casos (SCASEST)             | 1.420                   | 4.115                 | 1.046                     | 1.431               | 7.290                          | 5.367                   | 1.877                     |
| N.º de centros                     | 308                     | 18                    | 56                        | 390                 | 95                             | 103                     | 52                        |
| Tiempo de inclusión                | 2 semanas               | 13 meses              | 9 meses                   | 3 meses             | 21 meses                       | 9 meses                 | 2 meses                   |
| Selección de centros participantes | Voluntaria              | Voluntaria (con LH)   | Aleatoria (50% respuesta) | Voluntaria          | Voluntaria ( <i>clusters</i> ) | Voluntaria              | Aleatoria (64% respuesta) |
| Control de calidad                 | No                      | Sí                    | Sí                        | No                  | Sí                             | Sí                      | Sí                        |

AI: angina inestable; Dg: Diagnóstico; EHS-ACS: EuroHeart Survey-Acute Coronary Syndromes; LH: laboratorio de hemodinámica; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: SCA sin elevación de ST.

único registro español previo de gran envergadura sobre SCASEST, el Proyecto de Estudio del pronóstico de la Angina (PEPA), reclutó sus pacientes entre los que ingresaron primariamente en 18 centros nacionales seleccionados con el criterio único de poseer un LH, lo que conlleva un muy probable sesgo respecto a la actitud diagnóstica y terapéutica utilizada<sup>10,11</sup>. El DESCARTES está basado en la selección aleatoria, por estratos (según la disponibilidad de los principales recursos cardiológicos), de los centros participantes. Esta metodología, junto con una tasa de participación de 67% entre los centros seleccionados, confiere una importante validez externa a sus resultados, mientras que el control de calidad, con un 6,9% de exclusiones, asegura su validez interna. De los registros europeos más recientes realizados en pacientes con SCASEST (tabla 5)<sup>9-15</sup>, sólo el PRAIS-UK (que reclutó a 1.046 pacientes en 56 centros británicos durante 9 meses de 1998) utilizó una metodología similar<sup>12</sup>. Los registros no españoles de mayor tamaño, como el EuroHeart Survey y el GRACE<sup>14,15</sup>, han sido realizados mediante la participación de centros voluntarios, lo que hace menos fiable la generalización de sus hallazgos. Los resultados del DESCARTES pueden ser interpretados con garantías como una adecuada aproximación a la práctica clínica habitual en pacientes con SCASEST en España.

### Implicaciones del estudio

El DESCARTES ha demostrado, en una muestra razonablemente representativa de la realidad clínica nacional, deficiencias en la atención a los pacientes con SCASEST. Este hallazgo debe ser un estímulo

para revisar la propia práctica clínica en este tipo de pacientes e iniciar procesos de mejora de su calidad, adaptados a las recomendaciones clínicas que, en este caso, fueron actualizadas pocos meses después de la realización de este estudio<sup>17,18</sup>. Por este motivo, es deseable que se realicen nuevos registros de actividad que permitan determinar si las deficiencias asistenciales detectadas por el DESCARTES persisten o se han reducido; asimismo, se debe evaluar el grado de cumplimiento de las últimas guías de práctica clínica y estimar el impacto de su cumplimiento en el pronóstico de los pacientes. Desde este punto de vista, los errores y limitaciones de este estudio –como la sobrestimación en la capacidad de reclutamiento de pacientes y la decisión de prolongar el período de inclusión, la tasa de pérdidas en la participación de los centros según su disponibilidad de recursos cardiológicos por rechazo o mala calidad, o la tasa de pérdidas en el seguimiento de los pacientes– pueden ser muy útiles para mejorar el diseño y desarrollo de futuros estudios de características similares.

### CONCLUSIONES

Los resultados del estudio DESCARTES muestran que, pese a que los pacientes ingresados en hospitales españoles con sospecha de SCASEST tienen una alta incidencia de complicaciones durante la hospitalización y en los 6 meses siguientes, algunas medidas diagnósticas y terapéuticas eficaces se utilizan menos de lo recomendado por las guías de práctica clínica vigentes. Estos datos indican que en España hay importantes oportunidades para mejorar la calidad de la atención médica de los pacientes con SCASEST.



## BIBLIOGRAFÍA

- López-Bescós L, Fernández-Ortiz A, Bueno H, Coma-Canella I, Lidón RM, Cequier A, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación de ST. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:815-37.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-32.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:970-1062.
- The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation, for the CURE investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1915-24.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis A, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
- Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Heras M. Aplicabilidad de la nueva definición de infarto de miocardio y opinión de los cardiólogos españoles. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:23-8.
- Maggioni AP, Schweiger C, Tavazzi L, Langiano T, Lucci D, Ramponi C, et al. Epidemiologic study of use of resources in patients with unstable angina: the EARISA Registry. *Am Heart J*. 2000;140:253-63.
- Bosch X, López de Sá E, López Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A, et al. Perfil clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:346-53.
- Bosch X, Verbal F, López de Sá E, Miranda-Guardiola F, Bórzquez E, Bethencourt A, et al. Diferencias en el tratamiento y la evolución clínica de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en función del servicio clínico de ingreso. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:283-90.
- Collinson J, Flather MD, Fox KAA, Findlay I, Rodríguez E, Doolley P, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J*. 2000;21:1450-7.
- Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G, on behalf of the ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) investigators. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2000;21:1440-9.
- Fox KAA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous A, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23:1177-89.
- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23:1190-201.
- Heras M, Fernández Ortiz A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez Gómez F, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:801-20.
- López Bescós L, Arós Borau F, Lidón Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:631-42.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.

## ANEXO. Centros participantes, investigadores principales y contribución al estudio

Hospital Clínico San Carlos, Madrid: A. Fernández-Ortiz (203); Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid: H. Bueno (127); Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza: F. Roncalés (121); Ciutat Sanitaria de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat: E. Esplugas (110); Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia: L. Fácil (96); Hospital Provincial de Navarra, Pamplona: N. Basterra (92); Hospital Miguel Servet, Zaragoza: F.J. Monzón (92); Hospital Costa del Sol, Marbella: E. González (84); Hospital San Agustín, Avilés: V.M. Rodríguez (73); Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona: J. García (63); Complejo Hospitalario Virgen de la Victoria, Málaga: E. de Teresa (54); Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, Villajoyosa: I. Antorrena (49); Hospital Ramón y Cajal, Madrid: E. Asín (42); Hospital Clinic i Provincial, Barcelona: M. Heras (40); Complejo Hospitalario Alarcos, Ciudad Real: L. Ruiz-Valdepeñas (37); Hospital de Palamós, Palamós: A. Gómez (37); Hospital Universitario de Girona Josep Trueta, Girona: J. Sala (36); Hospital General Yagüe, Burgos: A.J. Montón (34); Hospital Verge de la Cinta, Tortosa: Ll. Gutiérrez (32); Hospital Universitario Príncipe Asturias, Alcalá de Henares: A. Cambronero (31); Hospital del Mar, Barcelona: J. Bruguera (31); Hospital San Eloy, Barakaldo: J.A. Novales (31); Hospital Joan XXIII, Tarragona: A. Bardají (26); Hospital Nuestra Señora de Arántzazu, Donostia: P. Marco (25); Hospital Can Misses, Ibiza: J. Seguí (25); Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet: T. Poble (22); Hospital Comarcal de la Axarquía, Vélez: J. Zafra (22); Hospital de Sant Jaume, Calella: A. Aloy (22); Hospital de Terrassa, Terrassa: M.D. Martínez (21); Hospital Comarcal de La Selva, Blanes: A. Zamora (17); Hospital Virgen del Camino, San Lúcar de Barrameda: A. Revello (17); Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega: B. Gutiérrez (16); Hospital la Inmaculada, Huerca-Overa: E. Morillo (15); Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona: J.C. Soriano (15); Clínica Juaneda, Palma de Mallorca: J. Soler (15); Hospital General del INSALUD, Soria: J. Martínez (12); Hospital Virgen del Puerto, Plasencia: A. Sáez (12); Clínica Santa María de la Asunción, S.A., Tolosa: J.R. Beramendi (10); Policlínico Vigo, S.A. (POVISA), Vigo: F. Noriega (10); Hospital General de Requena, Requena: L. Mainar (10); Hospital Comarcal Monforte de Lemos, Monforte de Lemos: M.L. Vázquez (9); Hospital Princesa de España, Jaén: O. Cuadra (9); Hospital Jose María Díaz Domínguez, Minas de Riotinto: L. García (9); Hospital de la Línea, La Línea de la Concepción: E. Rueda (9); Clínica Quirón, Barcelona: J. Riba (5); Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona: J. Marrugat, S. Tello, H. Martí.