

Efecto del tratamiento con estatinas en la mortalidad de una gran cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca

Alejandro J. Jordán^a y Manuel P. Anguita^b, en representación de los investigadores del estudio BADAPIC

^aSección de Cardiología. Hospital General de Elche. Elche. Alicante. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

Con el objetivo de determinar si el tratamiento con estatinas influye en el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca, se estudió a 3.162 pacientes con este diagnóstico incluidos en el registro BADAPIC, con seguimiento durante una media de 35 ± 22 (mediana, 32) meses. Los pacientes con estatinas eran con mayor frecuencia varones y tenían mayor prevalencia de factores de riesgo, cardiopatía isquémica y disfunción sistólica ($p < 0,001$). El tratamiento con estatinas tuvo un valor predictivo independiente favorable sobre la mortalidad (riesgo relativo = 0,73; intervalo de confianza del 95%, 0,45-0,88; $p < 0,001$) tras ajustar por edad, factores de riesgo, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, fracción de eyección, anemia, frecuencia cardiaca y tratamiento farmacológico. La supervivencia fue mejor en los pacientes tratados con estatinas (el 75 frente al 68%; $p < 0,001$) a los 3 años de seguimiento. El tratamiento con estatinas de pacientes con insuficiencia cardiaca parece mejorar la supervivencia de forma independiente.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Estatinas. Pronóstico.*

Effect of Statin Treatment on Mortality in a Large Cohort of Heart Failure Patients

We studied 3162 heart failure patients included in the Spanish BADAPIC registry in order to determine whether statin treatment influences prognosis. Patients were followed up for 35 ± 22 months (median, 32 months). Patients on statins were more often male and had higher prevalences of risk factors, ischemic heart disease and systolic dysfunction ($P < .001$) than those not on statins. After adjustment for age, risk factors, ischemic heart disease, renal failure, ejection fraction, anemia, heart rate and drug treatment, statin treatment was found to be a favorable independent predictor of survival: the hazard ratio for mortality was 0.73 (95% confidence interval, 0.45–0.88; $P < .001$). During follow-up, the 3-year survival rate was higher in patients treated with statins (75% vs. 68%; $P < .001$). In patients with heart failure, statin treatment appears to be independently associated with better survival.

Key words: *Heart failure. Statins. Prognosis.*

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las estatinas han mostrado un efecto beneficioso en el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica.

La insuficiencia cardiaca se ha relacionado con un estado inflamatorio, con elevación de citocinas¹ y proteína C reactiva². Se ha demostrado que las estatinas reducen las citocinas y la proteína C reactiva en pacientes con insuficiencia cardiaca³.

Nuestro objetivo es determinar si el tratamiento con estatinas influye en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca incluidos en un registro de insuficiencia cardiaca, el BADAPIC (Base de datos de pacientes con insuficiencia cardiaca).

Correspondencia: Dr. A.J. Jordán.
Carlet, 3, 1.º 1.ª dcha. 03007 Alicante. España.
Correo electrónico: ajordant@coma.es

Recibido el 7 de febrero de 2008.

Aceptado para su publicación el 27 de mayo de 2008.

MÉTODOS

BADAPIC es un registro oficial de la Sección de Insuficiencia Cardiaca, Trasplante y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología⁴. Los datos que se presentan en este estudio corresponden a los años 2000-2002 y se refieren a 3.162 pacientes. No se incluyó a 747 pacientes del registro, de características similares a las de los estudiados, por no disponerse de información sobre el uso de estatinas. El tratamiento referido es el correspondiente a la visita de inclusión, y prácticamente no sufrió modificaciones (sólo un 2% más de pacientes con estatinas al final del seguimiento). Los centros e investigadores participantes se detallan en el anexo.

Para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca se utilizaron los criterios del Grupo de trabajo de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología⁵ y, a partir de 2001, los de la Sociedad Europea de Cardiología⁶. Se definió la función sistólica conservada como una fracción de eyección

TABLA 1. Características clínicas según el uso de estatinas

	Con estatinas	Sin estatinas	p
Pacientes, n	1.305	1.857	
Edad (años)	66 ± 11	67 ± 10	0,56
Varones, n (%)	939 (72)	1.151 (62)	< 0,001
PAS (mmHg)	110 ± 15	111 ± 14	0,48
PAD (mmHg)	73 ± 8	74 ± 9	0,53
IMC	23,2 ± 4,2	22,6 ± 4,3	0,60
HTA, n (%)	809 (62)	1.003 (54)	< 0,001
Dislipemia, n (%)	939 (72)	353 (19)	< 0,001
Diabetes mellitus, n (%)	522 (40)	520 (28)	< 0,001
Infarto de miocardio antiguo, n (%)	679 (52)	372 (20)	< 0,001
Cirugía revascularización, n (%)	326 (25)	148 (8)	< 0,001
Hospitalización por insuficiencia cardiaca, n (%)	809 (62)	1393 (75)	< 0,001
Clase NYHA III-IV, n (%)	326 (25)	446 (24)	0,68
Frecuencia cardiaca (lpm)	70 ± 8	71 ± 9	0,47
Anemia (hemoglobina < 12 g/dl), n (%)	391 (30)	557 (30)	0,69
IRC (creatinina > 2 mg/dl), n (%)	117 (9)	186 (10)	0,51
Etiología insuficiencia cardiaca, n (%)			< 0,001
MCD isquémica	835 (64)	502 (27)	
MCD idiopática	157 (12)	743 (20)	
Enfermedad valvular	52 (4)	241 (13)	
FA, n (%)	274 (21)	799 (43)	< 0,001
FE	0,38 ± 0,15	0,31 ± 0,13	< 0,001
FE < 0,45, n (%)	1.096 (84)	1.337 (72)	< 0,001
Tratamiento, n (%)			
Diuréticos	1.057 (81)	1.615 (87)	< 0,001
Digoxina	365 (28)	817 (44)	< 0,001
IECA	966 (74)	1.430 (77)	0,06
ARA-II	248 (19)	296 (16)	< 0,05
Espironolactona	496 (38)	687 (37)	0,58
Bloqueadores beta	979 (75)	1.263 (68)	< 0,001
Antagonistas del calcio	183 (14)	205 (11)	0,12
Antiagregantes	811 (63)	631 (34)	< 0,001
Nitratos	548 (42)	434 (24)	< 0,001

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la convertasa angiotensínica; IMC: índice masa corporal; IRC: insuficiencia renal crónica; lpm: latidos por minuto; MCD: miocardiopatía dilatada; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

(FE) \geq 45% y la disfunción sistólica como una FE < 45%. Se siguió a los pacientes durante 35 ± 22 (mediana, 32) meses. Se perdió para el seguimiento a 20 pacientes del grupo con estatinas y a 29 del grupo sin estatinas.

Análisis estadístico

Las variables discretas se muestran como porcentajes y las continuas se expresan como media \pm desviación típica. Las variables discretas se compararon con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher cuando las frecuencias esperadas eran < 5. Las variables continuas que seguían una distribución normal se compararon con la prueba de la t de Student. Las probabilidades de supervivencia se estimaron con la prueba de Kaplan-Meier para ambos grupos y se compararon con la prueba de los rangos logarítmicos. Se hizo un estudio multivariable con el análisis de regresión de

Cox, introduciendo en el modelo las variables que fueron significativas en el análisis univariable y otras con influencia en el pronóstico conocida (sexo, ingresos por insuficiencia cardiaca). La incidencia de sucesos se expresó como incidencia cada 100 pacientes/año de observación. Se utilizó la diferencia de tasas, ajustadas por edad, según el método de Sahai et al⁷ para comparar la incidencia de sucesos en ambos grupos, y sus intervalos de confianza (IC) del 95% se obtuvieron con el método de Ulm⁸. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

Los pacientes tratados con estatinas (1.305; 41%) eran con mayor frecuencia varones y tenían diferencias clínicas respecto a los del grupo sin estatinas (tabla 1).

TABLA 2. Comparación de tasas de sucesos según el uso de estatinas

	Total	Con estatinas	Sin estatinas	Diferencia tasas	p
Mortalidad total	920 (9,69)	326 (8,65)	549 (10,66)	2,01 (1,34-7,67)	< 0,0001
Mortalidad por insuficiencia cardiaca	646 (6,81)	182 (4,82)	464 (8,35)	3,41 (2,06-6,34)	< 0,0001
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	8.030 (7,41)	339 (8,96)	464 (8,36)	0,60 (-1,95-2,06)	0,5687
Otras hospitalizaciones cardiovasculares	378 (3,97)	248 (6,56)	130 (2,34)	4,21 (1,64-5,20)	< 0,0001
Hospitalización por IAM	186 (1,96)	130 (3,44)	56 (0,98)	2,46 (1,16-9,30)	< 0,0001
Hospitalización para revascularización coronaria	186 (1,96)	130 (3,44)	56 (0,98)	2,46 (1,16-9,30)	< 0,0001

IAM: infarto agudo de miocardio.

Los sucesos se expresan como valores absolutos (incidencia cada 100 pacientes/año de observación). La diferencia de tasas se expresa como diferencia de tasas absoluta (intervalo de confianza del 95%).

Los supervivientes del registro eran significativamente más jóvenes, tenían menos factores de riesgo, menos cardiopatía isquémica, menos fibrilación auricular, menos disfunción sistólica, menos anemia (hemoglobina, < 12 g/dl), menos insuficiencia renal (creatinina, > 2 mg/dl) y una frecuencia cardiaca más baja. Tomaban más estatinas (el 44 frente al 35%; $p < 0,001$), bloqueadores beta e inhibidores de la convertasa angiotensínica que los no supervivientes, y menos espironolactona, antiagregantes y nitratos que los fallecidos. No hubo diferencias en el índice de masa corporal ni en la presión arterial. En el análisis de riesgos proporcionales de Cox —que incluyó las variables significativas mencionadas en el estudio estadístico univariable, incluyendo clase NYHA III-IV ($p = 0,05$), sexo y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca—, tomar estatinas tenía un valor predictivo independiente favorable sobre la mortalidad (riesgo relativo [RR] = 0,73; IC del 95%, 0,45-0,88; $p < 0,001$). En el modelo final, además de las estatinas, fueron predictores independientes de mortalidad la edad (RR = 1,66; IC del 95%, 1,17-2,06), la cardiopatía isquémica (RR = 1,61; IC del 95%, 1,04-1,95), la anemia (RR = 1,59; IC del 95%, 1,20-2,03), la insuficiencia renal (RR = 1,41; IC del 95%, 1,11-2,59), y el tratamiento con bloqueadores beta fue también protector (RR = 0,82; IC del 95%, 0,47-0,95). Las curvas de Kaplan-Meier mostraban una mejor supervivencia para los pacientes con estatinas (fig 1).

Las tasas normalizadas de sucesos se indican en la tabla 2. Había menor mortalidad en el grupo con estatinas, pero más hospitalizaciones por cardiopatía isquémica y otras hospitalizaciones cardiovasculares.

La disminución de las tasas de mortalidad se mantuvo en los diferentes subgrupos analizados. Así, en pacientes con FE < 0,45, las tasas eran 9,19 frente a 11,2 muertes/100 pacientes/año, y con FE > 0,45, 7,92 frente a 9,9. En pacientes con cardiopatía isquémica, las tasas eran 9,94 frente a 12,26 y en el grupo no isquémico, 7,30 frente a 9,41. En pacientes en clase III-IV, 11,06 frente a 14,03 y en pacientes en clase I-II, 6,51 frente a 8,49 (todas las comparaciones, $p < 0,0001$).

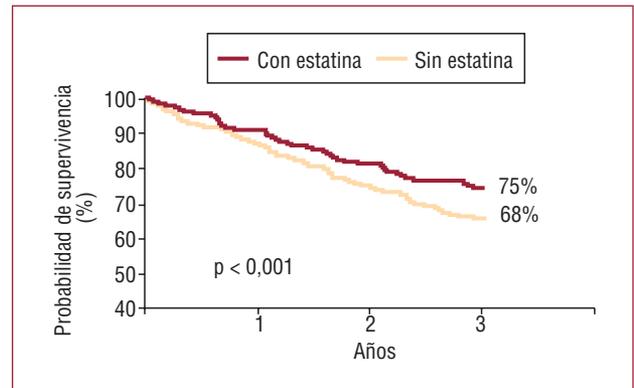


Fig. 1. Probabilidad de supervivencia según se tratara con estatinas o no.

DISCUSIÓN

Las estatinas en este registro se prescribieron de acuerdo con la indicación del médico. Por lo tanto, hay diferencias entre los pacientes tratados y los no tratados con estatinas, como también se describe en otros estudios⁹. A pesar de una mayor prevalencia de factores de mal pronóstico, los pacientes tratados con estatinas tuvieron significativamente mejor supervivencia a los 3 años (fig 1), y este tratamiento mantuvo valor predictivo independiente de supervivencia (RR = 0,73). Hay varios estudios observacionales que, como el nuestro, el primero realizado en España con gran número de pacientes, encuentran resultados favorables de las estatinas sobre el pronóstico de pacientes en insuficiencia cardiaca¹⁰⁻¹². Sin embargo, recientemente, se ha publicado el estudio CORONA¹³, ensayo clínico en pacientes mayores de 60 años diagnosticados de insuficiencia cardiaca sistólica isquémica, en el que se aleatorizó a los pacientes para recibir 10 mg de rosuvastatina o placebo. No hubo diferencias significativas respecto a placebo en el objetivo principal (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal).

La discordancia de resultados entre el ensayo clínico CORONA y los estudios observacionales previos, como el BADAPIC, puede tener varias causas.

La primera es el diseño de nuestro estudio, que es observacional, procedente de un registro de insuficiencia cardíaca. Aunque los resultados protectores de las estatinas están corregidos por varias variables, los grupos con y sin estatinas no son aleatorios, por lo que podría haber entre ellos diferencias desconocidas que no se ha podido tener en cuenta en el análisis de Cox. En segundo lugar, los pacientes del registro BADAPIC son diferentes de los del ensayo CORONA, con un 32% de pacientes con FE > 0,45, un 59% de etiología no isquémica y un 10% con creatinina sérica > 2 mg/dl, grupos excluidos del CORONA. Está en marcha otro ensayo clínico con rosuvastatina, el GISSI-heart failure¹⁴, que incluye a pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y pacientes con insuficiencia cardíaca y FE conservada, y probablemente dé la respuesta definitiva al papel de las estatinas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Los resultados de un ensayo como el CORONA deben prevalecer sobre los de un estudio observacional, aunque hay algunos aspectos que reseñar. De la estatina utilizada, la rosuvastatina, todavía no se ha demostrado beneficio pronóstico en la enfermedad coronaria, y la dosis utilizada en el CORONA, 10 mg, podría ser insuficiente para producir estos beneficios. Es de destacar que en el CORONA la rosuvastatina tampoco redujo la incidencia de sucesos coronarios (9,3 frente a 10/paciente/año; $p = 0,18$) ni de ictus respecto a placebo. Es posible que otras estatinas pudieran producir efectos diferentes.

En conclusión, en nuestro registro los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con estatinas tuvieron una mayor supervivencia a largo plazo. Estos resultados contrastan con la ausencia de efectos favorables observada en el ensayo clínico CORONA. A pesar de las evidencias de los estudios observacionales y del BADAPIC, en la actualidad no puede sustentarse la utilidad de las estatinas en el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca. Es posible que los resultados del GISSI-heart failure ofrezcan una información más definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236-41.
2. Kotlyar E, Vita JA, Winter MR, Awtry EH, Siwik DA, Keane JF Jr, et al. The relationship between aldosterone, oxidative stress and inflammation in chronic, stable human heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:122-7.
3. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:332-7.
4. Anguita M y el grupo de investigadores del registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1159-69.
5. Navarro-López F. Guías para el diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico. Informe del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52 Supl 2:1-54.
6. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1527-60.
7. Sahai H, Kurshid A. Statistics in epidemiology. Methods, techniques and applications. CRC Press; 1996.
8. Ulm M. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio. *Am J Epidemiol.* 1990;131:373-5.
9. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:642-8.
10. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:1124-9.
11. Ray JG, Gong Y, Sykora K, Tu JV. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165:62-7.
12. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2006;113:1086-92.
13. Kjekshus J, Apetrel E, Barrios V, Böhm M, Cleland J, Cornel J, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
14. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:635-41.

ANEXO. Centros e investigadores participantes en el registro BADAPIC (Base de datos de pacientes con insuficiencia cardiaca)

Hospital General de Albacete: Pablo Domínguez Barrio
Fundación Hospital Alcorcón: Elena España Barrio y Elena Batlle López
Hospital General de Alicante: Francisco Sogorb Garri y Vicente Climent Payá
Hospital de Antequera: Jesús Álvarez Rubiera y Álvaro Rubio Alcaide
Hospital San Agustín de Avilés: Gerardo Casares García
Hospital Infanta Cristina de Badajoz: León Martínez de la Concha
Hospital Can Ruti de Badalona: José Lupón Roses y Teresa Pajarón Rodríguez
Hospital San Eloy de Baracaldo: Javier Andrés Novales
Hospital Vall d'Hebron de Barcelona: Stella Méndez y Enrique Galve
Hospital de Terrassa: MA de Miguel y David López Gómez
Hospital Mútua de Terrassa: Leandro Sáenz y Amparo Álvarez
Hospital Sant Pau de Barcelona: Domingo Ruiz Hidalgo y Josep Antón Montiel Dacosta
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona: Eulalia Roig Monguell y Alfredo Cupoletti Beange
Hospital Sagrat Cor de Barcelona: Francesc Rossell Abaurrea y César Morcillo Serra
Hospital de Basurto de Bilbao: Nekane Murga Eizagaechaverría e Inmaculada Lluís Serret
Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres: Concepción de la Concepción Palomino y Yolanda Porras Ramos
Hospital General de Castellón: José Luis Diago Torrent y Álex Navarro Bellver
Hospital Reina Sofía de Córdoba: Manuel Anguita Sánchez y Soledad Ojeda Pineda
Hospital de Elche, Alicante: Fernando García de Burgos y de Rico, y Alejandro Jordá Torrent
Hospital de Galdakao, Vizcaya: Javier Zumalde Otegui y Alberto Salcedo Arruti
Hospital de Gandía, Valencia: Plácido Orosa Fernández y Catherine Lauwers Nelisen
Hospital Virgen de las Nieves, Granada: Óscar Baun y José Luis Ventin Pereira
Hospital General de Granollers, Barcelona: Santiago Montull Morer y Rosa Guitard
Hospital del SAS de Jerez, Cádiz: José Carlos Vargas Machuca y Fernando García-Arbolea Puerto
Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona: Nicolás Manito Lorite y Edgardo Kaplinsky
Complejo Hospitalario de León: Julián Bayon Fernández y Manuela Montes Montes
Hospital La Paz, Madrid: Isidoro González Maqueda, Gabriela Guzmán Martín, Llanos Soler Rangel y Francisco Arnalich Fernández
Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid: Ana Isabel Huelmos Rodrigo y Ángel Grande Ruiz
Hospital de la Princesa, Madrid: Mercedes Fernández Escribano
Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga: Emilio González Cocina y Francisco Torres Calvo
Hospital Carlos Haya, Málaga: Manuel de Mora Martín y José María Pérez Ruiz
Hospital Virgen de la Victoria, Málaga: Eduardo de Teresa Galván, Encarnación Molero Campos y Manuel Jiménez Navarro
Hospital Comarcal de Mendaró, Guipúzcoa: Esther Recalde del Vigo y Nicolás Gurrutxaga Arrillaga
Hospital Provincial Santa María Madre, Orense: Miguel A. Pérez de Juan y Manuel de Toro Santos
Hospital Central de Asturias: Beatriz Díaz Molina y José Luis Rodríguez Lambert
Hospital Río Carrión, Palencia: Fausto Librada Escribano
Hospital General de Mallorca: Josefina Gutiérrez Alemany
Hospital de Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real: José Portillo Sánchez
Hospital Sant Joan de Reus, Tarragona: Francesc Marimón Cortés y Oscar Palazón Molina
Hospital Clínic Universitario de Salamanca: Pedro Luis Sánchez Fernández y Francisco Martín Herrero
Hospital Donostia de San Sebastián: Ramón Querejeta Iraola y Eloy Sánchez Haya
Hospital Marqués de Valdecilla, Santander: José Ramón Berrazueta Fernández
Hospital Clínic Universitario de Santiago de Compostela: José R. González Juanatey e Inés Gómez Otero
Hospital Universitario de Valme, Sevilla: Juan C. Beltrán Rodríguez y Luis Pastor Torres
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla: Ángel Martínez Martínez
Hospital Joan XXIII de Tarragona: Alfredo Bardají Ruiz y Ramón de Castro Aritmediz
Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona: Lluís Carles Oliván Sayrol y Juan Carlos Soriano Giménez
Hospital Universitario de Canarias, Tenerife: Antonio Lara Padrón y Francisco Marrero Rodríguez
Hospital General de Valencia: José Antonio Velasco Rami y Francisco Ridocci Soriano
Hospital La Fe, Valencia: Luis Almenar y Joaquín Rueda Soriano
Hospital Doctor Peset, Valencia: Begoña Sevilla Toral y Antonio Salvador Sanz
Hospital Clínic de Valencia: Ángel Llácer y Jaime Muñoz
Hospital Clínic Universitario de Valladolid: Luis de la Fuente Galán
Hospital do Meixoeiro de Vigo, Pontevedra: Francisco Calvo Iglesias y José Luis Escribano Arias
Hospital de Txagorritxu, Vitoria: Fernando Arós Borau
Hospital Clínic Universitario Lozano Blesa, Zaragoza: Alfonso del Río Lligorit y Antonio San Pedro Feliú
Hospital Miguel Servet, Zaragoza: Marisa Sanz Julve y Teresa Blasco Peiró
Roche Pharma, Barcelona: Isidro Lázaro y María José Ramírez
