

ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN, PRONÓSTICO Y RESULTADO DE LOS PACIENTES AFECTOS DE FRACASO MULTIORGÁNICO INGRESADOS EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTENSIVA

•Cabré Lluís, Saura Pilar, Gich Ignaci, Solsona Felipe, Mancebo Jordi, Blanch Lluís, Carrasco Genís y el Grupo de trabajo de Bioética de la SEMICYUC

•Beca Grifols de Bioética 2000-2001

Correspondencia:

Dr. Lluís Cabré
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital de Barcelona.SCIAS
Diagonal 660
08034 Barcelona
E-Mail: 10654lcp@comb.es
T- 93 2542400

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Fracaso Multiorgánico (SFMO) es el resultado de múltiples patologías de pacientes que ingresan en los servicios de Medicina Intensiva y se define como la presencia de la alteración de la función de órganos en pacientes críticos cuya homeostasis no puede ser mantenida sin intervención terapéutica (1). Siendo el SFMO una de las causas de mayor mortalidad y morbilidad de los enfermos ingresados en los servicios de medicina intensiva.(2,3)

Se han utilizado muchos índices de gravedad como el APACHE en sus tres versiones (4,5,6), el SAPS (7,8) en sus dos versiones y el MPM (9,10). Siendo los más utilizados en nuestro país el APACHE II y el SAPS II. Estos índices permiten calcular la mortalidad estandarizada es decir el índice entre mortalidad observada y mortalidad calculada por el índice correspondiente. En la globalidad de los pacientes de un SMI (Servicio de Medicina Intensiva) una mortalidad estandarizada correcta, sería de 1 mas / menos 0.10. Lógicamente estos índices no permiten, su puntuación, la toma de decisiones individuales.

Índices como el SOFA (11) es una aproximación mas concreta ya que se refiere a un síndrome determinado, aunque de etiología múltiple. A diferencia de los anteriores no se realiza cuando ingresa el paciente sino cuando presenta SFMO. Así por ejemplo puntuaciones superiores a 15 la mortalidad es superior al 90% (11, 12). Así mismo en pacientes afectos de patología cardiovascular se ha mostrado superior en cuanto a valor pronóstico se refiere que al SAPS II (13)

La experiencia diaria así como publicaciones anteriores, nos indica que los pacientes afectos de SFMO durante varios días seguidos y con más de tres órganos afectados la mortalidad es cercana al 100% (14,15,16).

En este sentido el Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) se planteó el siguiente trabajo con los siguientes objetivos: 1. Conocer la incidencia de pacientes afectos de SFMO en los SMI de nuestro entorno. 2. La mortalidad de estos pacientes. 3. Conocer la Limitación de Esfuerzo Terapéutico en estos pacientes y las órdenes de no reanimación y 4. Evaluar si la medición diaria de un índice como el SOFA puede ser de utilidad para la toma de decisiones en estos pacientes

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio realizado fue prospectivo, observacional y multicéntrico. Se registraron el total de pacientes ingresados en los SMI durante los meses de Febrero y Marzo del 2001, la mortalidad en el SMI y la hospitalaria, así como la estancia Media (EM). El diagnóstico de FMO se realizó según la puntuación SOFA con un mínimo de 3 puntos y más de dos órganos afectados. Se excluyeron los enfermos ingresados < de 24 horas y de cirugía programada de < de dos días de ingreso.

Participaron 75 SMI de España que representa aproximadamente una tercera parte de los SMI de nuestro país y 4 de América Latina.. Se registraron la edad, el SOFA diario, la tendencia de su valor a lo largo del ingreso, valor SOFA Max, SOFA Min y promedio del SOFA de todos los días y se evaluó mediante regresión logística con la mortalidad intrahospitalaria, con un área por debajo de la curva ROC de 0.81 . Así mismo se registró el motivo de ingreso según la clasificación de un estudio previo en nuestro país (Paeec).

RESULTADOS

Se recogieron 1290 pacientes de los 1340 iniciales , lo cual representó el 18,1 % del total de enfermos ingresados durante este período. La estancia media de todos los pacientes ingresados fue de 5,4 días y los afectos de SFMO de 13, 3 días. El 62,2 % eran varones. La mortalidad intra UCI fue del 37,3 % y la intrahospitalaria del 44,6 %. En el 70,6 % de los pacientes que fallecieron se les realizó algún tipo de limitación de tratamiento ya fuese retirada o no instauración de tratamiento de soporte vital.

Las limitaciones de tratamiento más frecuente fueron las ordenes de no reanimación en el 54,2 % de los casos y las técnicas de depuración extrarrenal en el 36,1 % de los casos de pacientes que fallecieron. Tabla 1

La conjunción de un SOFA Max > 13, un SOFA Min > 10, edad >60 años y tendencia a aumento de SOFA dentro de los 5 primeros días de SFMO se relacionó con una mortalidad del 100%.

La tendencia se midió teniendo en cuenta las variaciones diarias de la puntuación SOFA en cuanto aumento, quedar igual o disminución. La tendencia a aumentar o quedar igual se correlacionó de forma significativa.

El OR y el intervalo de confianza se puede ver en la tabla 2

El motivo de ingreso de todos los pacientes incluidos aquellos que posteriormente se desecharon por faltar algún dato, se puede ver en la tabla 3. En ella se expresa así mismo el porcentaje de mortalidad. Aunque el motivo de ingreso es una variable muy discutida ya que depende en gran parte del clínico que atiende al paciente; si que es útil para dar una idea del tipo de paciente que atendemos en los SMI afectos de SFMO.

DISCUSIÓN

La limitación de esfuerzo terapéutico en estos pacientes es un tema delicado y difícil. En una encuesta realizada a personal sanitario de SMI de nuestro país demostraba que un 72% de los encuestados encontraban diferencias entre no instaurar o retirar procedimientos terapéuticos (17).

Desde el punto de vista ético la decisión de retirar el soporte vital no es en esencia diferente de la decisión de no iniciarlo y así se reconoce en múltiples trabajos.(18,19,20,21).

La limitación del esfuerzo terapéutico es según Callahan:

“ Aceptar el hecho de que una enfermedad no puede controlarse a pesar de haber hecho un esfuerzo para ello y suspender un tratamiento es moralmente tan aceptable como decidir previamente que la enfermedad no puede ser controlada eficazmente y no iniciar medidas de soporte...En el caso de la retirada del respirador, es razonable decir que dado que la vida se mantiene artificialmente y que esta medida es necesaria debido a la existencia de una enfermedad incapacitante, dicha enfermedad es la responsable directa de la muerte del paciente”. (22).

En un estudio reciente en nuestro país en seis hospitales universitarios, se realizaba limitación del esfuerzo terapéutico en el 7% de los pacientes y en un 34 % de los que fallecían.(23).

La toma de decisiones en limitar o retirar tratamiento se basa en temas como la calidad de vida, la edad, la futilidad del tratamiento, etc..pero a pesar que los sistemas de puntuación de gravedad no sirven para tomar decisiones individuales si que es un parámetro más para tener en cuenta en la toma de decisiones (24).

El tema de futilidad en el caso del FMO se basa en estudios de hace mas de diez años en los que se decía que era futil la afectación de 4 o más órganos durante mas de tres días (14,25,26,27) y con definiciones de fracaso de cada órgano diferentes a las actuales como en el caso del SOFA que permite una graduación en cada fracaso de órgano o sistema.

El SFMO es la causa principal de morbilidad y mortalidad de los pacientes ingresados en los SMI calculándose en un 80% de los pacientes que fallecen en UCI se debe a SFMO (3,28). En los EEUU representa un coste superior a 100.000 \$ por paciente o de unos 500.000 \$ para los supervivientes. (29,30). En nuestro país los pacientes que desarrollaron SFMO consumieron una alta proporción de los recursos y además fue en mayor proporción los que fallecieron y los que quedaron con peor calidad de vida (31).

Durante el año 1991 se atendieron en los SMI de Catalunya 13.761 pacientes de los cuales fallecieron 1.973. Esto hace pensar que fallecieron por SFMO unos 1.579 pacientes. (32)

Tanto los hospitales como los servicios de Medicina Intensiva han de fomentar la participación del enfermo y de su familia en los diferentes aspectos de su tratamiento, entre ellos el renunciar a servicios de resucitación cardio pulmonar o continuar, retirar o no administrar un tratamiento de mantenimiento vital. Así se expone en los Estándares de Acreditación para los servicios de medicina intensiva recientemente publicados.(33)

La hipótesis del trabajo consiste en demostrar que a partir de una puntuación determinada y mantenida durante varios días la mortalidad de estos pacientes es prácticamente del 100%.

Si esto es así permitiría, como un dato más, para la toma de decisiones para limitar el tratamiento de soporte vital o retirarlo por ser futil. En las tablas de contingencia podemos observar los diferentes porcentajes de mortalidad dependiendo de la

puntuación SOFA. En el caso de SOFA Max $>$ de 13 en alguno momento de los cinco días, un SOFA Min que en ningún momento fuese $<$ a 10 y la edad $>$ de 60 años y tendencia igual o positiva se correlaciona con una mortalidad del 100%. Variando la puntuación de SOFA Max y SOFA Min dejando las otras dos variables, edad y tendencia, varía esta mortalidad y hay que preguntarse hasta donde ponemos el dintel para retirar o no poner tratamientos de soporte vital. Posiblemente mortalidad superior al 98% se puede considerar que el tratamiento es fútil. En este sentido la sociedad tiene que estar informada al respecto y juntamente con la sociedad científica correspondiente hacer las recomendaciones oportunas para ayudar al clínico en la toma de decisiones. Tablas 4,5,6. Dichas decisiones se han de basar en primer lugar por las preferencias del paciente respetando su autonomía y que podemos conocer ya sea por las voluntades anticipadas si existen o por su representante legal (en la mayoría de los casos la familia). En segundo lugar por el juicio clínico en la que interviene la experiencia de los profesionales y estudios como el actual que permite tener una base científica de la realidad de estos pacientes en nuestro medio.

El objetivo sería doble: en primer lugar respetar la dignidad de la persona enferma ya que mantener técnicas de soporte vital como la ventilación mecánica, hemodiálisis, nutrición parenteral, etc..no es más que alargar la agonía de estos pacientes y por tanto ser Maleficiente. La No Maleficencia es un principio básico de prima facie que siempre tenemos que respetar. Un segundo objetivo es que frente a la escasez de recursos (camas de medicina intensiva) no podemos tener ocupadas camas con pacientes, que desgraciadamente no son recuperables, con el coste que esto representa. El principio de Justicia nos obliga a ello.

TABLA 1. Porcentaje de Limitación de Tratamiento (LET) realizado en los pacientes que fallecieron.

Tipo de LET	Porcentaje
Ordenes de Reanimación	54,2 %
Depuración extrarenal	36,1 %
Fármacos vasoactivos	30,4 %
FiO2 Elevadas	27,9 %
Ventilación mecánica	18,5 %
RCP	14,9 %
Nutrición	13,3 %
ALGUNA LIMITACIÓN	70,6 %

TABLA 2. OR e IC de las variable categóricas

Variable	OR	IC 95%
SOFA Max	2,625	1,55 – 4,45
SOFA Min	3,338	2,13 – 5,24
Edad	2,310	1,77 – 3,01
Tendencia	4,038	3,14 – 5,20

P < 0.0005

TABLA 3. Motivo de ingreso de los pacientes afectos de SFMO

	Exitus	Exitus	
	NO	SI	TOTAL
Cardiopatía Isquémica	71 8,5 %	51 10,2 %	122 9,1 %
Trastornos del Ritmo	26 3,1 %	15 3,0 %	41 3,1 5
Otras Cardiopatías	36 4,3 %	11 2,2 %	47 3,5 %
EPOC descompensado	56 6,7 %	21 4,2 %	77 5,7 %
Endocrinopatía	5 0,6 %	3 0,6 %	8 0,6 %
Post Q abd E.	26 3,1 %	16 3,2 %	42 3,1 %
Post Q abd U.	112 13,3 %	74 14,8 %	186 13,9 %
Neu Q E.	10 1,2 %	2 0,4 %	12 0,9 %
Neu Q U.	33 3,9 %	33 6,6 %	66 4,9 %
Cirugía Card. E.	36 4,3 %	14 2,8 %	50 3,7 %
Cirugía Card. U.	13 1,5 %	9 1,8 %	22 1,6 %
Cirugía Torácica	5 0,6 %	2 0,4 %	7 0,5 %
Cirugía Ortopédica	6 0,7 %	2 0,4 %	8 0,6 %
Politrauma	71 8,5 %	30 6 %	101 7,5 %
Cirugía Maxilofacial	1 0,1 %		1 0,1 %
Gine y Obstetricia	4 0,5 %	3 0,6 %	7 0,5 %
Neumonía de la Comunidad	70 8,3 %	30 6,0 %	100 7,5 %
Neumonía Nosocomial	31 3,7 %	34 6,8 %	65 4,9 %
Trasplante Hepático	14 1,7 %	1 0,2 %	15 1,1 %
Trasplante Renal	1 0,1 %	1 0,2 %	2 0,1 %
Enfermedad hematológica	11	12	23

	1,3 %	2,4 %	1,7 %
SIDA	5 0,6 %	6 1,2 %	11 0,8 %
Hepatopatía Crónica	22 2,6 %	12 2,4 %	34 2,5 %
Pancreatitis	17 2,0 %	14 2,8 %	31 2,3 %
Cirugía Urológica	8 1,0 %	4 0,8 %	12 0,9 %
Otros	150 17,9 %	100 20,0 %	250 18,7 %
TOTAL	840 100 %	500 100 %	1340 100 %

TABLA 4: SOFA Max > 13, SOFA Min > 10, Edad > 60 años y tendencia positiva o igual.

Exitus H	Exitus H
No	Si
713 100 %	528 91,5 %
	49 8,5 %

TABLA 5: SOFA Max >10, SOFA Min > 10, Edad > 60 años y tendencia positiva o igual

Exitus H	Exitus H
No	Si
711 99,7 %	512 88,7 %
2 0,3 %	65 11,3 %

TABLA 6: SOFA Max > 10, SOFA Min > 9, Edad > 60 años y tendencia positiva o igual

Exitus H	Exitus H
No	Si
702 98,5 %	496 86 %
11 1,5 %	81 14 %

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- American college of chest physicians / society of critical care medicine consensus conference: Definitions for sepsis and multiple organ failure. Crit Care Med 1992; 20: 864-874
- 2.-Carrico CJ, Meakins JL, Marchall JC. Multiple organ failure syndrome. Arch Surg 1986; 121: 196-208
- 3.- Deitch EA: Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. Ann Surg 1992; 216: 117-134
- 4.- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med 1981; 9: 591-597
- 5.- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-829
- 6.- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bostos PG, et al. The APACHE III prognostic system-risk prediction og hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991; 100: 1619-1639
- 7.- Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. A simplified acute physiology score for ICU patients. Crit Care Med 1984; 12: 975-977.
- 8.- Le Gall JR, Lemeshow S, Saunier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Vbased on a European / North American Multicenter Study. JAMA 1993; 270: 2957-2963
- 9.- Lemeshow S, Teres D, Pastades H, Avrunin JS, Steingrub JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively defined weights. Crit Care Med 1985; 13: 519-525.

- 10.- Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapaport J. Mortality probability models (MPM II) Based on an international cohort of intensive care unit patients. JAMA 1993; 270: 2478-2486
- 11.- Vincent JL, Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung ChL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction / failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 1998; 26: 1793-1800
12. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot Ch, MsciBiostat, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA 2001; 286: 1754-1758
13. Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, et al: Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Intensive Care Med 2000; 26: 1037-1045
- 14.- Marshall JC, Cook DJ, Chrstou NV, Bernard GR, Sprung ChL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1985; 23: 1638- 1652.
- 15.- Jacobs S, Zuleika M, Mphansa Th. The multiple organ dysfunction score as a descriptor of patient outcome in septic shock compared with two other scoring systems. Crit Care Med 1999; 27: 741-745
- 16.- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. Prognosis in acute organ system failure. Ann Surg 1985; 202: 685-693
- 17.- Abizanda R, Almendros L, Balerdi B, Socias L, López J, Valle FX. Limitación del esfuerzo terapéutico. Encuesta sobre el estado de opinión de los profesionales de la Medicina Intensiva. Med Intensiva 1994; 18: 100-105

- 18.- World federation of societies of intensive and critical care medicine: Ethical principles in intensive care. Ethical Guidelines. Intensive and Critical Care Digest 1992; 11: 40-41
- 19.- President's Commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Deciding to forgo life- sustaining treatment: Ethical, medical and legal issues in treatment decisions. Washington: US Government Printing Office 1983
- 20.- The Appleton international conference: Developing guidelines for decisions to forgo life prolonging medical treatment. J Med Ethics 1992; 18: Supplement.
- 21.- American College of physicians. Ethics Manual. Ann Intern Med 1998; 128: 576-594
- 22.- Callahan D. What kind of life. Simon and Schuster De. NY. 1990
- 23.- Esteban A, Gordo F, Solsona JF, Alia I, Caballero J, Bouza C et al. Withdrawing and withholding life support in the intensive care unit: a Spanish prospective multi-centre observational study. Intensive Care Med 2001; 27: 1744-1749
- 24.- Cabré Ll, Costa J, Carrasco G, Molina R. Sistemas de puntuación de gravedad. Mortalidad. Revista Calidad Asistencial 1996; 11: 47-53
- 25.-Matuschak GM, Rinaldo JE, Pinsky MR et al: Effect of end-stage liver failure on the incidence and resolution of the adult respiratory distress syndrome. Journal of Critical Care 1987; 2: 162-173
26. Villar J, Manzano JJ, Blazquez MA et al: Multiple system organ failure in acute respiratory failure. Journal of Critical Care 1991; 6: 75-80

27. Murphy DJ, Barbour E. GUIDe (Guidelines for the use of intensive care in Denver): A community effort to define futile and inappropriate care. *New Horizons* 1994; 2: 326-331
- 28.- Tran DD, Groeneveld ABJ, van der Meulen J, et al. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 474-479
- 29.- De Campo MM, Demling RH. Posttraumatic multisystem organ failure. *JAMA* 1988; 260:530-534
- 30.- Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990's: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-233
31. García F, Manzano JL, González B, Fuentes J, Saavedra P. Supervivencia y calidad de vida de los pacientes con fracaso multiorgánico al año del alta de una unidad de medicina intensiva. *Med Clin (Barc)* 2000; 114 (Supl 3): 99-103
- 32.-Cabré LI. Estat actual dels Serveis de Medicina Intensiva a Catalunya. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. 1995
- 33.-Bohigas LI, Cruspiner A, Jover C, Blanch LI, cabré LI, Mancebo J, Peláez JC. Estándares de Acreditación. 1997 Fundación Avedis Donabedian. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i balears. Viena Serveis Editorials. Barcelona.

Agradecimientos: queremos agradecer a todos los profesionales que han intervenido en la recogida de datos de los diferentes centros participantes para la elaboración del estudio.

Así mismo queremos agradecer a la Fundación Grifols de Bioética su ayuda para la realización del estudio.

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Centre Hospitalari de Manresa, Manresa (Barcelona). Centro Hospitalario San Millán-San Pedro Logroño, Logroño. Clínica Delfos, Barcelona. Clínica Quirón, Barcelona. Clínica Sagrada Familia, Barcelona. Clínica San Miguel, Pamplona (Navarra). Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo. Fundación Jimenez Díaz, Madrid. Hospital 12 de Octubre, Madrid. Hospital Alto Guadalquivir Andujar (Jaén). Hospital Aranzazu, San Sabastián (Guipuzcoa). Hospital Can Misses, Ibiza (Baleares). Hospital Casa de Salud, Valencia. Instituto Nacional de Silicosis, Asturias. Hospital Clínic (AVI), Barcelona. Hospital Clínic (UCIQ), Barcelona. Hospital Clínic (UVIR) Barcelona. Hospital Clínic Universitari, Valencia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Hospital Comarcal de Antequera, Antequera (Málaga). Hospital Comarcal Vinaròs, Vinaròs (Castellón). Hospital Creu Roja Hospitalet L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Hospital de Barcelona, Barcelona. Hospital de Cabueñes, Cabueñes (Gijón). Hospital de Castellón, Castellón. Hospital de Igualada, Igualada (Barcelona). Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona. Hospital de Reus, Reus (Tarragona). Hospital de Ronda, Ronda (Málaga). Hospital de Sagunto, Puerto Sagunto (Valencia). Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa (Tarragona). Hospital de Valme, Sevilla. Hospital del Mar Barcelona. Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès (Barcelona). Hospital General de Palma de Mallorca, Palma Mallorca (Baleares). Hospital General de Segovia, Segovia. Hospital General de Soria, Soria. Hospital General de Vic, Vic (Barcelona). Hospital General de Yagüe, Burgos. Hospital General Universitario Carlos Haya Málaga. Hospital General Valle Hebrón. Trauma, Barcelona. Hospital Gregorio Marañón, Madrid. Hospital Infanta Cristina, Badajoz. Hospital Italiano de Rosario, Rosario (Argentina). Hospital La Merced Osuna (Sevilla). Hospital Mataró, Mataró (Barcelona). Hospital Clínic (Uci hepática) Barcelona. Hospital Miguel Pérez Carreno, Venezuela. Hospital Morales Meseguer, Murcia. Hospital Mutua Terrasa, Terrasa (Barcelona). Hospital Parc Taulí Sabadell (Barcelona). Hospital Príncipes de España, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Hospital Príncipe de Asturias Alcalá de Henares (Madrid). Hospital Río Carrión, Palencia. Hospital San Agustín, Linares (Jaén). Hospital San Agustín Avilés (Asturias). Hospital San Juan Bautista, Catamarca (Argentina). Hospital Santa Maria del Rosell, Cartagena (Murcia). Hospital Santa Tecla, Tarragona. Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid). Hospital Terrasa, Terrasa (Barcelona). Hospital Txagorritxu, Vitoria Gasteiz. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (REA), Badalona (Barcelona). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (UCI), Badalona (Barcelona). Hospital Universitario de Getafe, Getafe (Madrid). Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. Hospital Universitario San Juan de Alicante San Juan (Alicante). Hospital Verge del Toro, Maó Menorca (Baleares). Hospital Virgen Macarena Sevilla. Instituto Valenciano Oncología, Valencia. Sanatorio Cantegril Maldonado (Uruguay). Hospital Virgen de las Nieves, Granada. Hospital Son Dureta, Palma Mallorca (Baleares). Hospital Granollers, Granollers (Barcelona). Hospital Sagrado Corazón Barcelona. Hospital Sta m^a Naí. Complejo Hospitalario

Ourense Ourense. Clinica Sta M^a Asunción, Tolosa (Guipuzkoa). Clínica N^a Sra.
Perpetuo Socorro, Las Palmas (Gran Canaria).