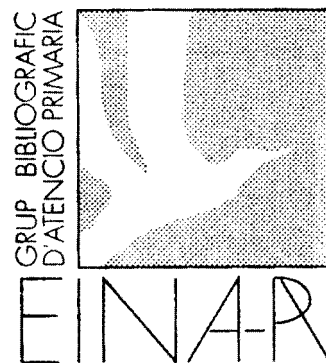


Gaceta Bibliográfica de Atención Primaria



EL RAMIPRIL DISMINUYE LA MORTALIDAD Y LOS EPISODIOS CARDIOVASCULARES EN LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000;342: 145-53.

PREGUNTA: ¿El Inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) ramipril es eficaz para disminuir la mortalidad y prevenir los episodios cardiovasculares (infarto de miocardio (IM) e ictus) en pacientes de riesgo elevado?

ANTECEDENTES: Los datos epidemiológicos y experimentales de los que actualmente disponemos sugieren que la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel importante en el aumento del riesgo cardiovascular¹.

En un metaanálisis de tres estudios^{1,2,3} que incluía más de 9000 pacientes con una baja fracción de eyección, el tratamiento con IECA redujo el riesgo de IM en un 23%. Los IECA también pueden reducir el riesgo de ictus disminuyendo la presión arterial y pueden prevenir las complicaciones de la diabetes⁴.

POBLACIÓN ESTUDIADA Y ÁMBITO DEL ESTUDIO: 9297 pacientes mayores de 55 años, procedentes de más de 250 centros sanitarios de Europa y América, con antecedentes de cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad vascular periférica o diabetes con al menos otro factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, colesterol total elevado, HDL disminuido, tabaquismo o microalbuminuria). Fueron excluidos los enfermos con insuficiencia cardíaca, aquellos que presentaban una baja fracción de eyección (<0,40), tomaban un IECA o vitamina E, hipertensos no controlados o con nefropatía o que habían tenido

un IM o un ictus en las cuatro semanas previas al inicio del estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y VALIDEZ: Ensayo clínico aleatorio en el que 4645 pacientes fueron asignados al grupo de intervención (10 mg de ramipril en dosis única diaria) y 4652 al grupo de placebo realizándose un seguimiento medio de cinco años.

EFFECTOS MÁS IMPORTANTES (RESULTADOS) MEDIDOS: El principal resultado medido fue la combinación de la de la mortalidad cardiovascular con los IM e ictus, analizándose posteriormente cada uno de ellos por separado. También se analizó la mortalidad global y la debida a causas no cardiovasculares.

Como resultados secundarios se valoraron el nº de intervenciones de revascularización, agravamiento de angor, insuficiencia cardíaca, paradas cardíacas, complicaciones de la diabetes...

RESULTADOS PRINCIPALES: 651 (14%) pacientes del grupo de ramipril y 826 (17,8%) del grupo control presentaron durante el seguimiento el resultado combinado (RR 0,78 con IC 95% de 0,70 a 0,86; $p < 0,001$). El tratamiento con Ramipril redujo las muertes de etiología cardiovascular de 8,1% en grupo placebo al 6,1% (RR 0,74 con IC 95% de 0,64-0,87; $p < 0,001$), los Infartos de Miocardio del 12,3% al 9,9% (RR 0,80 con IC 95% de 0,70-0,90; $p < 0,001$), los ictus del 4,9% al 3,4% (RR 0,68 con IC 95% de 0,56-0,84; $p < 0,001$).

También se produjo una disminución en los procesos de revascularización con ramipril en comparación con placebo: del 18,3% al 16% (RR 0,85 con IC 95% de 0,77-0,94; $p < 0,001$), de las paradas cardíacas: del 1,3% al 0,8% (RR 0,63 con IC 95% de 0,41-0,94; $p = 0,02$), insuficiencia cardíaca del 11,5% al 9% (RR 0,77 con IC 95% de 0,67-0,87; $p < 0,001$) y las complicaciones relacionadas con la diabetes del 7,6% al 6,4% (RR 0,84 con IC 95% de 0,72-0,98; $p = 0,03$).

La mortalidad global pasó del 12,2% en el grupo control al 10,4% en el de ramipril (RR 0,84 con IC 95% de 0,75-0,95; $p = 0,005$).

CONFLICTOS DE INTERÉS: No constan.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA:

Conclusión: El ramipril reduce de forma significativa la mortalidad,

IM e ictus en pacientes de elevado riesgo cardiovascular que no presentan insuficiencia cardíaca ni una baja fracción de eyección.

Comentario: *El ramipril es eficaz no solo en los pacientes con insuficiencia cardíaca o con baja fracción de eyección, en los pacientes de riesgo elevado del presente estudio redujo significativamente la mortalidad, ¿ocurriría lo mismo en pacientes de moderado o bajo riesgo?. Otros medicamentos (beta-bloqueantes) han demostrado reducir la mortalidad en pacientes de riesgo, ¿son más eficaces los IECA, en este caso ramipril?. Para responder a estas preguntas de indudable interés necesitamos nuevos ensayos clínicos. [VCG]*

REFERENCIAS

1. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
2. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-8.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.

LA ADMINISTRACIÓN DE ESPIRONOLACTONA REDUCE EL RIESGO DE MUERTE EN LOS PACIENTES CON ICC DEBIDA A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.

PREGUNTA: ¿Es mayor la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular izquierda tratados con 25 mg diarios de espironolactona que la observada en pacientes similares asignados a placebo?

ANTECEDENTES: La aldosterona tiene un importante papel fisiopatológico en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). [1] [2]

Dado que la supresión del sistema renina-angiotensina con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) inhibiría la producción de aldosterona, no sería necesario añadir al tratamiento fármacos que bloquearan los receptores de la aldosterona por el riesgo potencial de hiperpotasemia asociado al uso de los mismos.

Sin embargo, existen pruebas que sugieren que los IECA inhiben la producción de aldosterona durante un tiempo limitado, [3] y la adición de dosis moderadas de espironolactona a las pautas habituales uti-

lizadas para el tratamiento de la ICC, basados en IECA, diuréticos de asas, y en muchos casos digoxina, sería bien tolerada y no conduciría a hiperpotasemias superiores a 6 mmol/L. [4]

POBLACIÓN ESTUDIADA Y ÁMBITO DEL ESTUDIO: 1663 pacientes de 195 centros, en 15 países.

Los pacientes fueron incluidos, tras consentimiento informado, si presentaron una sintomatología de ICC clase IV (New York Heart Association [NYHA]) en los seis meses previos y una NYHA clase III ó IV al ser incluidos, estaban siendo tratados con un IECA (en ausencia de intolerancia a los mismos) y un diurético de asa; si en los seis meses previos presentaron fracción de eyección ventricular izquierda no superior al 35%.

Se permitieron tratamientos con digitálicos o vasodilatadores, pero no con diuréticos ahorradores de potasio. No se recomendaron suplementos de potasio en ausencia de hipopotasemia (definida como un potasio sérico de 3.5 mmol/L)

Fueron excluidos aquellos pacientes con una valvulopatía operable, enfermedad congénita, angina inestable, insuficiencia hepática primaria, cáncer activo o enfermedad (exceptuando la propia ICC) que afectara el pronóstico vital; pacientes con antecedentes o programados para trasplante cardíaco

y pacientes con creatinina de más de 2.5 mg/dL y potasio de más de 5 mmol/L.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y VALIDEZ: Ensayo clínico con asignación al azar y doble enmascaramiento. Los paciente fueron asignados a 25 mg de espirolactona, una vez al día, o a recibir un placebo. La dosis se ajustó, espaciándola en el tiempo o aumentándola hasta 50 mg, en función de la evolución clínica y las cifras de potasio sérico.

El análisis se realizó manteniendo la asignación inicial de los sujetos o por intención de tratamiento.

EFECTOS MÁS IMPORTANTES (RESULTADOS) MEDIDOS: Muerte por cualquier causa. De forma secundaria: muerte de origen cardíaco; hospitalización por la misma causa, combinación de las dos anteriores y cambios en la clase NYHA.

RESULTADOS PRINCIPALES: 841 pacientes fueron asignados a placebo y 822 a espirolactona. El ensayo fue interrumpido tras un período de seguimiento de 24 meses dado que en el quinto análisis provisional se observó una eficacia de la espirolactona sobre el riesgo de morir superior al valor crítico predeterminado para z.

Se observaron 386 muertes en el grupo placebo (46%) frente a 284 en

el grupo experimental (37%); el riesgo relativo (RR) de muerte fue de 0,7, con un intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 0,6 a 0,82, en los tratados con espirolactona frente a los asignados a placebo. Esta disminución fue debida a un menor riesgo de muerte por progresión de la ICC y súbita de origen cardíaco.

El riesgo relativo de hospitalización por empeoramiento de la ICC fue de 0,65; IC95%, 0,54 a 0,77. También se observaron mejorías en la clase NYHA.

Un 10% de los pacientes tratados con espirolactona manifestaron ginecomastia y mastodinia comparado con un 1% en el grupo placebo ($p < 0,001$). La hiperpotasemia o el número de abandonos debido al tratamiento fue similar en ambos grupos observados.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Financiado por Searle.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA:

Conclusión: En los pacientes con ICC debida a disfunción ventricular izquierda sistólica, una NYHA de III a IV y una fracción de eyección ventricular izquierda del 35% o menor, el tratamiento con espirolactona produjo, a los 24 meses, una reducción en la mortalidad por todas las causas del 30% (IC95%, 18 a 40%).

El número necesario de pacientes a tratar durante 24 meses para evitar una defunción fue de 9, con un IC95% de 7 a 13.

Comentarios: La magnitud del NNT, y la precisión del mismo motivaron la finalización prematura del estudio y la publicación en la página de Internet del *New England Journal of Medicine* tres meses antes de su publicación en el soporte habitual, al considerar primero los autores y luego los editores de la revista que los resultados de este estudio, por su consecuencias en uso de recursos y muertes prematuras evitados, debía estar, con el menor lapso de tiempo posible, en conocimiento de la comunidad científica.

Los hallazgos de este ensayo sugieren un importante avance terapéutico. Siempre que la función renal esté conservada (creatinina sérica menor de 2.5mg/dL), añadir espironolactona supondrá reducir la dosis del diurético de asa y de los suplementos de potasio. Con un seguimiento adecuado debería ser posible trasladar parte del beneficio observado en este ensayo internacional, multicéntrico, a nuestros pacientes. [JPB]

REFERENCIAS

1. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L: Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-1736.
2. Weber KT, Brilla CG: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-1865.
3. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B: Evidence of a partial escape of renin-

angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. J Clin Pharmacol 1993; 33: 40-45.

4. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907.

TABAQUISMO MATERNO Y ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA: ESTUDIO DE COHORTES EN NIÑOS DEL ÁREA METROPOLITANA DE ATLANTA, 1989-1996

Yusuf HR, Rochat RW, Baughman WS, Gargiullo PM, Perkins BA, Brantley MD, et al. Maternal Cigarette Smoking and Invasive Meningococcal Disease: A Cohort Study Among Young Children in Metropolitan Atlanta, 1989-1996. Am J Public Health. 1999; 89: 712-17.

PREGUNTA CLÍNICA: ¿Existe asociación entre el tabaquismo en la madre durante el embarazo y la enfermedad meningocócica invasiva en la infancia?

ANTECEDENTES: En los últimos años varios estudios^{1,2,3} parecen hallar una asociación entre la exposición pasiva de los niños al humo de los cigarrillos de la madre y el desarrollo de enfermedad meningocócica invasiva. En este estudio se presentan los resultados de un estudio de cohortes en el que se asume que las mujeres que fumaron durante el embarazo, seguían haciéndolo después del parto exponiendo a sus hijos al humo del tabaco.

POBLACIÓN ESTUDIADA Y ÁMBITO DEL ESTUDIO: 283291 niños residentes en el área metropolitana de Atlanta.



DISEÑO DEL ESTUDIO Y VALIDEZ: Estudio de cohorte retrospectiva en la que se utilizó la base de datos de los certificados de nacimiento del área estudiada para identificar a los niños nacidos del 1 de Enero de 1989 hasta el 31 de Diciembre de 1995 cruzándola con los certificados de defunción de los niños menores de tres años fallecidos hasta el 31 de Septiembre de 1996.

La duración del seguimiento se estableció como el periodo transcurrido entre el nacimiento y el desarrollo de enfermedad meningocócica en los niños que presentaron la enfermedad, el periodo entre el nacimiento y la muerte en los niños que murieron durante el seguimiento por otras causas y el periodo entre el nacimiento y el 31 de Septiembre de 1996 o el tercer cumpleaños.

EFFECTOS MÁS IMPORTANTES (RESULTADOS) MEDIDOS: Niños que presentaron enfermedad meningocócica diseminada definida por el aislamiento de *N. Meningitidis* en sangre o líquido cefalorraquídeo.

RESULTADOS PRINCIPALES: Las tasas crudas de enfermedad meningocócica eran cinco veces más elevadas en los niños cuyas madres fumaban durante el embarazo que en los hijos de madres no fumadoras (0,05 % vs 0,01 %). El análisis multivariable reveló que el tabaquismo materno (RR 2,9 con IC 95% entre 1,5 y 5,7) y el bajo

nivel de instrucción de la madre (menos de 12 años de escolarización) con RR 2,1 y IC 95 % entre 1,0 y 4,2 se asociaron de forma independiente con la aparición de enfermedad meningocócica invasiva.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Inexistentes.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA:

Conclusión: Parece existir una asociación entre el tabaquismo materno y la enfermedad meningocócica invasiva en los primeros años de vida.

Comentario: *Los mecanismos que pueden determinar el aumento de riesgo de enfermedad meningocócica como resultado de la exposición al humo del tabaco incluyen el efecto sobre la integridad de la mucosa bronquial y el sistema inmune. El humo de los cigarrillos disminuye la secreción de moco bronquial y la actividad del sistema ciliar y puede inhibir el efecto barrera de la mucosa contra los agentes patógenos⁴.*

Podemos estar ante una nueva causa evitable de enfermedad atribuible al tabaco y ante un motivo más para insistir en nuestras consultas sobre los efectos nocivos del tabaquismo pasivo. [VCG]

REFERENCIAS:

1. Bredfeldt RC, Cain SR, Schutze GE, Holmes TM, Mc Ghee LA. Relation between passive tobacco smoke exposure and the development of bacterial meningitis in children. *J Am Board Fam Pract.* 1995; 8: 95-98.
2. Imrey PB, Jackson LA, Ludwinski PH, et al. Outbreak of serogroup C meningococcal disease associated with campus bar patronage. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 624-630.
3. Tappero JW, Reporter R, Wenger JD, et al. Meningococcal disease in Los Angeles County, California, and among men in the county jails. *N Engl J Med* 1996; 335: 833-840.
4. Weber A. Annoyance and irritation by passive smoking. *Prev Med* 1984; 13: 618-625.



EL ABANDONO DEL HÁBITO TABÁQUICO EN CATALUÑA

Fernández E, Carné J, Schiaffino A, Borrás JM, Saltó E, et al. El abandono del hábito tabáquico en Cataluña. Gaceta Sanitaria 1999;13:353-360.

PREGUNTA: ¿Cuáles son las características de los fumadores que abandonan el hábito?

ANTECEDENTES: El tabaquismo es el principal problema de salud pública susceptible de prevención en los países desarrollados. Es la primera causa de pérdida de salud, de muerte prematura evitable, la causa evitable más importante de efectos adversos durante el embarazo para la madre y el niño. La OMS estima que el tabaquismo producirá el 6% de la mortalidad total. En España durante el periodo de 1978-1992 se atribuyeron directamente al tabaco más de 600.000 muertes, lo que representa un 14% de la mortalidad anual.

En 1994 en Cataluña se estimó una prevalencia de fumadores de 42,3% de los hombres mayores de 14 años y del 20,7% de las mujeres. Aunque en los últimos años se han seguido las tendencias en la prevalencia de fumadores y de ex fumadores, en este trabajo se proponen estimar la proporción de abandono del hábito tabáquico en Cataluña en 1994 y estudiar las variables sociodemográficas, estilos de vida y características del hábito asociadas al abandono.

POBLACIÓN ESTUDIADA Y ÁMBITO DE ESTUDIO: Se incluyen 5424 individuos mayores de 14 años (3649 hombres y 1775 mujeres) que declararon ser fumadores actuales (2335 hombres y 1331 mujeres) o ex fumadores (1314 hombres y 444 mujeres) de la población no institucionalizada de Cataluña.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y VALIDACIÓN: Estudio transversal por entrevista de una muestra obtenida por muestreo polietápico representativa de la población no institucionalizada, utilizando información procedente de la Encuesta de Salud de Cataluña de 1994. Se obtuvo información sociodemográfica sobre salud autopercebida y morbilidad, estilos de vida, utilización de servicios sanitarios, prácticas preventivas y prevalencia de discapacidades.

El hábito tabáquico fue definido según los criterios que establece la OMS de "fumador actual" "ex fumador" y "no fumador".

Los cálculos se han realizado mediante la comparación de la distribución de variables de los ex fumadores con la de los fumadores actuales.

Se han calculado las tasas de abandono crudas, estandarizadas por edad, y las correspondientes razones de odds de abandono.

EFFECTOS MÁS IMPORTANTES MEDIDOS: Proporción de abandono (PA) del hábito tabáquico ajustada por edad para ambos sexos y razones de odds de abandono.

Características sociodemográficas, estilos de vida asociados al abandono.

RESULTADOS PRINCIPALES: El 31,8% de los varones y el 30,9% de las mujeres abandonaron el hábito, siendo mayor la proporción en los grupos de mayor edad.

La PA del hábito tabáquico es, en ambos géneros, mayor entre los casados, con nivel socioeconómico y cultural más alto y con indicaciones de estilo de vida más saludables, tales como actividad física de ocio moderada o intensa y consumo de alcohol moderado.

La OR de abandono aumenta con la intensidad del hábito en los hombres (OR=2,9; IC 95%:2,2-3,8; fumadores de más de 30 cigarrillos/día vs 1-10 cigarrillos/día). En las mujeres la asociación no es lineal: las fumadoras de intensidad media tienen una menor probabilidad de abandono (OR=1,7; IC 95%:1,0-2,9)

CONFLICTOS DE INTERÉS: No existen

RECOMENDACIONES EN LA PRÁCTICA:

Conclusión: Existe una asociación positiva en ambos sexos entre el abandono de hábito tabáquico y la edad avanzada, el nivel socioeconómico y cultural elevado, la mayor intensidad del hábito y estilos de vida saludables.

El estudio de las características de los ex fumadores con respecto a los que siguen fumando es de inte-

rés para el diseño de intervenciones específicas y campañas dirigidas a la disminución del hábito tabáquico.

Y concentrar esfuerzos en grupos de fumadores moderados o de nivel socioeconómico bajo que hasta el momento son más resistentes a las intervenciones.

Comentario: *Los resultados de este estudio concuerdan con la mayoría de trabajos previos que los autores han revisado. Las diferencias observadas en relación con el nivel socioeconómico pueden atribuirse a la fase de epidemia de tabaquismo en España y otros países del entorno.*

La medida de la proporción del abandono del hábito tabáquico se viene usando desde hace unos años, pero no se ha generalizado su uso. Al ser un estudio transversal sólo se pueden establecer asociaciones entre las variables estudiadas. Puede existir un sesgo al no incluir la población institucionalizada y los menores de 14 años. [GRM]

REFERENCIAS

1. **World Health Organization.** *Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic.* Geneva: Tobacco or Health Programme, WHO;1997
2. **González Enríquez J, Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR et al.** *Mortalidad atribuible al tabaquismo en España: 600.000 muertes en quince años. Med Clin (Bar) 1997;109:577-82*
3. **García A, Fernández I, Alvarez Dardet C.** *El abandono del hábito tabáquico en España. Med Clin (Bar)1991;97:161-5.*

Influencia del Sistema Computarizado en las actividades Preventivas

Frame PS et al. Computer-based vs manual health maintenance tracking. Arch Fam Med 1994: 581-587

Una barrera para un cuidado preventivo eficaz es que los sistemas manuales de búsqueda, sobre los que confían los proveedores para iniciar la captación, son inefectivos, especialmente en pacientes inactivos. Este estudio comparó la búsqueda manual con un sistema computarizado que genera recordatorios de forma automática.

El sistema, denominado HTRAK fue desarrollado por una clínica de medicina familiar ["multi-site family practice"] con 20.000 pacientes activos. El sistema genera informes anualmente para los proveedores de servicios de mantenimiento de la salud y situación de detección precoz mediante cribado de todos los pacientes, si están o no en activo y produce recordatorios adecuados para envíos por correo que señalan las medidas preventivas indicadas.

La mitad de los pacientes en esta clínica fueron asignados al sistema HTRAK y la otra mitad recibieron recordatorios de los proveedores en el curso de la práctica clínica rutinaria. De acuerdo con los escri-

tinio de historias la adherencia inicial a las medidas preventivas fue similar en ambos grupos. Tras 2 años, la adherencia se había incrementado hasta 67 % en los pacientes en el programa HTRAK y hasta 56 % en el grupo con recordatorios manuales. El incremento en el grupo HTRAK fue significativo para 8 de las 11 pruebas de detección precoz seleccionadas en el escrutinio. El mayor efecto se obtuvo en el adiestramiento de las mujeres para informar hemorragia postmenopáusica (la adherencia del proveedor se incrementó del 9 al 48 %), enseñanza de autoexamen mamario (del 4 al 41 %) y recuerdos de tétanos (de 20 a 56 %). El sistema tuvo un coste de 78 centavos por paciente y año.

Comentario: *El marcado incremento en la adherencia registrada con las recomendaciones preventivas no incrementó en número de visitas, lo que pone de manifiesto que el problema no es hacer sino recordar. [Carlos Díaz Calleja]*

Redacción: *Los trabajos que se referencian en la Gaceta han sido seleccionados por el Grupo de Bibliografía en Atención Primaria (Eina/PV), conforme a criterios predefinidos de pertinencia y validez.*

Forman el Grupo Eina/PV: *Vicente Cabedo García, Ana Costa Alcaraz, Luís González Luján, Francisca Juan Espert, Joan Puig Barberà, Gloria Rabanaque Mallén y Ana Ramos Pérez.*

