

Actualidad en insuficiencia cardiaca



Primera edición, abril 2013

SUMARIO

Página 2

Revisión del contenido en los últimos congresos RELAX-HF trial: serelaxina como nuevo fármaco para el tratamiento de la IC aguda

DR. JOSEP MASIP UTSET

Página 4

Actualización en guías de práctica clínica

Guías sobre el uso de soporte circulatorio mecánico de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón 2013

DR. MANUEL GÓMEZ BUENO

Página 5

Últimas evidencias científicas

Diálisis peritoneal continua ambulatoria como alternativa terapéutica en insuficiencia cardiaca congestiva refractaria

DR. JULIO NÚÑEZ VILLOTA

Página 6

Opinión de expertos en IC

Implementación de las nuevas guías ESC 2012: papel de los antagonistas del receptor mineral corticoide en la IC

DR. JUAN F. DELGADO JIMÉNEZ

Página 7

Quiero saber

Cuándo pedir un test genético para el estudio de las miocardiopatías

DR. JOSÉ MANUEL GARCÍA PINILLA

Página 8

Entrevista a...

DR. ANTONI BAYÉS-GENÍS

De la cardiología a la ingeniería tisular cardiaca



EDITORIAL

¿Podemos avanzar en la gestión de la insuficiencia cardiaca?

Dr. Nicolás Manito Lorite

Jefe Clínico de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Presidente de la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante de la SEC

La prevalencia y la incidencia de la insuficiencia cardiaca (IC), conforme ha ido envejeciendo la población, han ido en aumento en los últimos años de una forma muy significativa. La prevalencia de la IC está entre el 2 y 3% llegando a ser del 10-20% en los pacientes entre 70 y 80 años. La IC es, en los últimos años, la causa de ingreso más importante en nuestros hospitales lo que la ha convertido en un grave problema del sistema sanitario. La situación actual nos demanda mejoras y avances en la gestión de los pacientes con IC que faciliten la sostenibilidad y la eficiencia de nuestro sistema de salud.

La reducción de la mortalidad ha sido el objetivo primario en la mayoría de los estudios que han evaluado los fármacos con evidencia en el tratamiento de la IC y este objetivo llamado "duro" es el referente para la comunidad científica. No obstante, para el paciente y su entorno, la calidad de vida y la capacidad funcional, objetivos "blandos", son el referente más importante para poder afirmar que el tratamiento que se ha administrado es eficaz. La IC es una patología que comporta una mala calidad de vida, peor o similar a otras patologías como el cáncer, la insuficiencia renal terminal o la depresión. Por tanto hemos, cada vez más, de ser más exigentes en que los nuevos tratamientos para la IC también muestren entre sus objetivos, aquellos centrados en el paciente con IC, como son la calidad de vida y la mejora de la capacidad funcional.

En las últimas décadas se han producido importantes avances terapéuticos con fármacos que modulan la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, lo que ha comportado una reducción de la mor-

talidad pero aun así en los estudios poblacionales las hospitalizaciones por IC sigue aumentando. La hospitalización por descompensación de IC puede traer consigo altos porcentajes de mortalidad (~25%) así como un aumento de la severidad de los síntomas en los 6 meses posteriores a la hospitalización. Los pacientes con IC son hospitalizados por exacerbación de los síntomas, y tras una hospitalización tienen con frecuencia re-hospitalizaciones (entre un 40-50% en el primer año). Las re-hospitalizaciones frecuentes se asocian, a su vez, con una mala calidad de vida y con un aumento de la mortalidad, especialmente por progresión de la IC y por muerte súbita. Otro aspecto a considerar es el coste económico relacionado con la IC y que sigue creciendo en los últimos años. Se calcula que un 70% del coste económico total de la IC es debido a la hospitalización. En España se ha realizado un estudio prospectivo llamado VIDA-IC que relaciona hospitalizaciones y calidad de vida, realizado por 115 especialistas (cardiólogos y medicina interna) que incluyeron pacientes consecutivos que acudían a su consulta con insuficiencia cardiaca crónica y FEVI \leq 40% en 2011. El antecedente de un ingreso hospitalario reciente por IC puede hacer cambiar el manejo de la enfermedad y también la percepción que el paciente tiene sobre su calidad de vida. Así pues, el objetivo de este estudio fue comparar las características clínicas, tratamiento recibido y calidad de vida de pacientes con o sin un ingreso hospitalario reciente por IC. La percepción de calidad de vida fue peor en los pacientes con ingreso reciente, tanto en EQ-5D ($0,6 \pm 0,3$ vs $0,7 \pm 0,2$, $p < 0,0001$), como en es-

cala visual analógica ($57,6 \pm 19,8$ vs $65,3 \pm 18,1$, $p < 0,0001$) o en el score clínico ($60,6 \pm 23,5$ vs $79,9 \pm 22,4$, $p < 0,0001$) y global (57 ± 23 vs $67,6 \pm 22,2$, $p < 0,0001$) del KCCQ.

Por tanto, la reducción de las hospitalizaciones es también un punto clave en el manejo clínico de los pacientes con IC, contribuyendo a mejorar el pronóstico, la calidad de vida y a reducir el coste económico de la IC. ☺

Referencias

1. Zanolla L, Zardini P. Eur J Heart Fail 2003;5:717-23.
2. Solomon SD, Dobson J, Pocock S et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2007;116:1482-87.
3. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. Am Heart J 2007;154:260-6.
4. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail. 2002;4:361-371.
5. Trinidad de Frutos, Marisa Crespo, Manuel Anguita, Josep Comín, Luis Almenar, Javier Muñoz, Francesc Formiga y Luis Manzano. Influencia del antecedente de un ingreso reciente sobre el manejo y la percepción de calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica en España (estudio VIDA-IC). Abstract 6000-301: Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Sevilla. SEC 2012.

Revisión del contenido en los últimos congresos



RELAX-HF trial: serelaxina como nuevo fármaco para el tratamiento de la IC aguda

Dr. Josep Masip Utset

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Consorci Sanitari Integral. Hospital Moisès Broggi de Sant Joan Despí (Barcelona) y Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Profesor Asociado de Cardiología de la Universidad de Barcelona

Hasta hace poco, todos los ensayos con nuevas terapias en la insuficiencia cardiaca aguda (ICA), en el mejor de los casos habían demostrado mejoría en algunos objetivos secundarios, pero habían fracasado en encontrar un claro impacto en la mortalidad. Este es el caso de fármacos muy diversos como el sensibilizador del calcio (levosimendan), el péptido natriurético (nesiritide), antagonistas de la adenosina (rolofyllina), de la endotelina (tezosetan) y de la vasopresina-1 (tolvaptan, conivaptan) o incluso algunas técnicas como el balón de contrapulsación, la ventilación no invasiva o la ultrafiltración (UF) entre otras.

En el último congreso de la American Heart Association celebrado en Los Ángeles se presentaron dos estudios relevantes en el campo de la ICA: el estudio CARRESS que evaluaba la UF y el RELAX-HF que evaluó un nuevo fármaco, la serelaxina.

Estudio CARRESS

El síndrome cardiorenal es la disfunción renal inducida por una enfermedad cardiaca. Puede ser agudo (tipo 1) con una incidencia variable que llega hasta el 70% en los casos de shock cardiogénico o crónico (tipo 2) que está presente en una cuarta parte de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica¹. Varios estudios aleatorios han analizado el papel de la ultrafiltración (UF), la extracción de líquido sin solutos (aquaresis) ni reposición mediante dispositivos de hemofiltración. Entre ellos destacan el RAPID-CHF² que evidenció una mayor pérdida de líquido con la UF respecto al tratamiento diurético, el estudio ULTRADISCO³ que evidenció una mejoría hemodinámica y especialmente el UNLOAD⁴, que incluyó 100 pacientes y demostró una mayor pérdida de peso, sin diferencias en cuanto a la mejoría de la disnea, pero con una menor tasa de re-hos-

pitalizaciones. Hay que destacar, no obstante, que en el UNLOAD se detectó un incremento de la creatinina sérica con la UF que no fue estadísticamente significativo.

El estudio CARRESS (CARDiorenal REScue Study in Acute Decompensated Heart Failure)⁵ fue presentado por el investigador principal Dr. Bradley Bart. Se trata de un ensayo aleatorio, abierto, de fase 3 que comparó la seguridad y eficacia de la ultrafiltración (UF) con el sistema Aquadex FlexFlow (Gambro) frente a un algoritmo de tratamiento farmacológico escalonado, para mejorar la función renal y el acúmulo de líquido en pacientes hospitalizados con ICA descompensada y síndrome cardiorenal. El ensayo fue diseñado y ejecutado por el National Heart, Lung and Blood Institute y el Heart Failure Clinical Research Team, vinculado a la NIH.

Se incluyeron 188 pacientes con ICA, empeoramiento de la función renal y congestión persistente, durante un periodo de 3 ½ años en 22 centros. El objetivo primario fue una combinación de dos variables: cambio en peso y cambio en la creatinina sérica.

El estudio concluyó que el tratamiento farmacológico fue superior a la UF en la preservación de la función renal a las 96 h, con una pérdida de peso similar y una menor tasa de efectos adversos a los 60 días (57 vs 72%, $p=0,03$). La UF se efectuó con una velocidad de extracción de 200 ml/h durante una media de 40 h.

El análisis en detalle del CARRESS pone en relieve que básicamente, los pacientes asignados al grupo UF eran algo mayores (69 vs 65 años), tenían menor fracción de eyección de ventrículo izquierdo (30 vs 35%), mayor tasa de cardiopatía isquémica (70 vs 51%) y niveles de NT-proBNP más elevados (5.013 vs 4.007), que quizás pudieron influir en los resultados. No hubo mayor tasa de empeoramiento o entrecruzamiento, pero sí una reducción significativa del Na sérico y de la hemoglobina en el grupo tratado con UF.

Los autores invocaron que quizás los pacientes reclutados en el

estudio eran más graves que en los estudios previos y que la UF fue más prolongada, lo que pudo contribuir a una depleción excesiva del volumen intravascular, afectando la función renal.

Lo cierto es que a pesar de estos estudios, aún no está especificada la población diana de esta terapia, ni la definición de la resistencia a los diuréticos, ni la mejor tasa de ultrafiltrado o el tiempo de aplicación. En estos momentos está en marcha un estudio de muestra más amplia, el AVOID trial, que pretende reclutar 810 pacientes con ICA y signos de sobrecarga hídrica en 40 centros de EEUU, para evaluar si la UF reduce las descompensaciones posteriores y está prevista su finalización en 2014.

RELAX-HF

El estudio RELAX-HF⁶ ensayó la efectividad y seguridad de la serelaxina, la forma recombinada de la relaxina-2, un péptido hormonal segregado por las mujeres durante el embarazo. Este fármaco tiene una acción selectiva sobre los receptores de la endotelina-1, especialmente en los vasos que presentan vasoconstricción, produciendo vasodilatación, aumento del gasto cardiaco y del flujo renal. El estudio previo de fase 2, el Pre-RELAX⁷, demostró que la dosis de (30 µg/kg/día) era la que tenía mejor respuesta, con una mejoría significativa de los síntomas y una tendencia a reducir la mortalidad en el seguimiento cuando se agrupaban las distintas dosis de serelaxina frente a placebo. Fruto de las expectativas del producto, se diseñó el estudio RELAX-HF, inicialmente promovido por el Laboratorio Corthera y finalizado por Novartis. Los resultados fueron presentados por el investigador principal Dr. John Teerlink.

Se trata de un ensayo de fase 3, internacional, aleatorio, controlado y doble ciego, en pacientes ingresados por ICA con una presión arterial >125 mmHg y NT-proBNP elevado, que fueron asignados en las primeras 16 h

Figura 1: Cambios en los niveles de creatinina y de peso corporal en los pacientes tratados con ultrafiltración (rojo) y con fármacos (azul). Se observa que el grupo de ultrafiltración mostró similar pérdida de peso pero con un incremento significativo de los niveles de creatinina respecto al grupo tratado con fármacos.

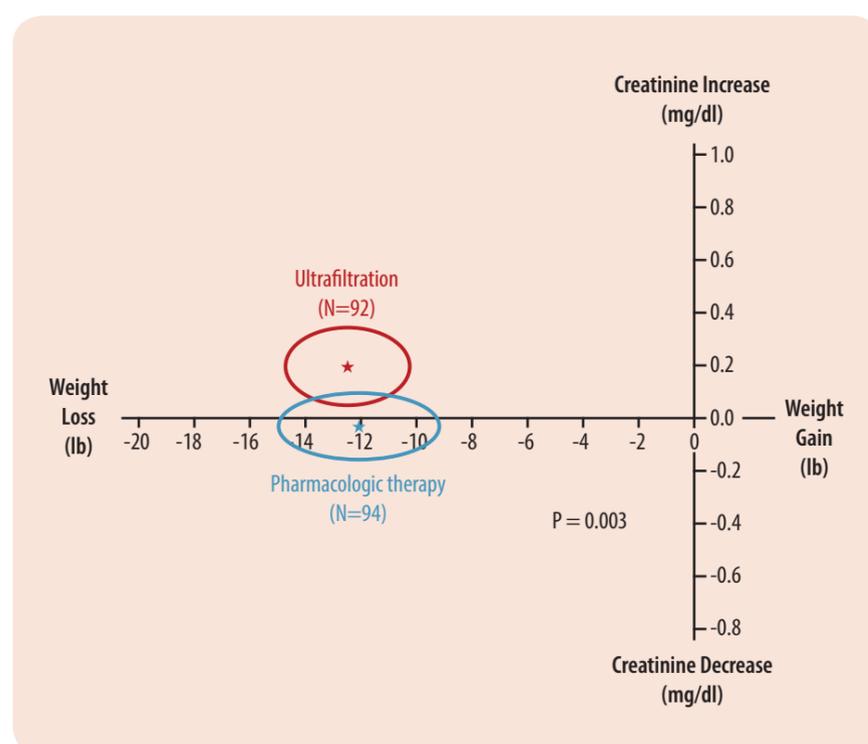
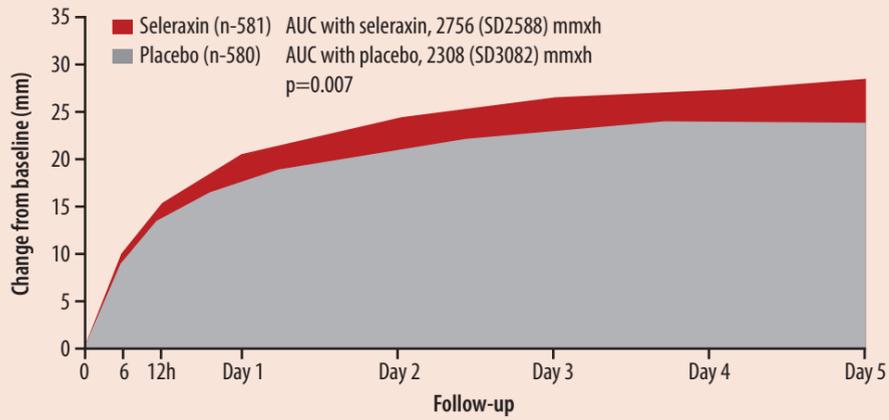
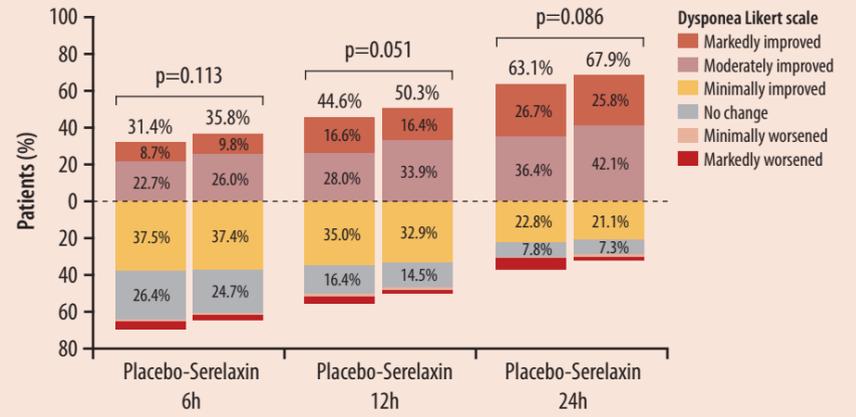


Figura 2: Resultados del estudio RELAX-HF.

A. Curva de respuestas de la escala visual analógica en los primeros 5 días. Los pacientes tratados con serelaxina (en rojo) mostraron un área de respuesta más elevada que los del grupo control (p=0.007).



B. Respuestas a la escala de disnea Likert a las 6, 12 y 24 h. Las columnas de los pacientes tratados con serelaxina mostraron mayor tasa de respuestas favorables pero no llegaron a ser significativas en ninguno de los intervalos encuestados.



del ingreso a la perfusión de Serelaxina (dosis de 30 µgr/kg/día) durante 48 h o a placebo. El objetivo primario fue demostrar mejoría de la disnea en una escala visual analógica (VAS) al día 5 y en una escala cualitativa (Likert) a las 24 h.

El estudio reclutó 1.161 pacientes en 11 países y demostró una reducción significativa de la disnea en el día 5, sin diferencias significativas a las 24 h, ni en los objetivos secundarios de días vivos fuera del hospital, o muerte cardiovascular o reingreso a los 60 días. El ensayo, sin embargo, reveló que los pacientes tratados con serelaxina tenían mejores índices de descongestión (menores niveles de NT-proBNP) y menor tasa de empeoramiento de la ICA durante el ingreso, así como menor daño tisular a nivel de órganos. Esto se evidenció por niveles significativamente más bajos de biomarcadores, tanto a nivel cardíaco (troponina T), como renal (creatinina y cistatina-C) y hepático (ASAT y ALAT)⁸. El estudio encontró una reducción de la mortalidad cardiovascular y total a los 180 días, un

objetivo de seguridad previamente marcado, que se justificó por la mejoría clínica y la mejor preservación de órganos inducida por el fármaco.

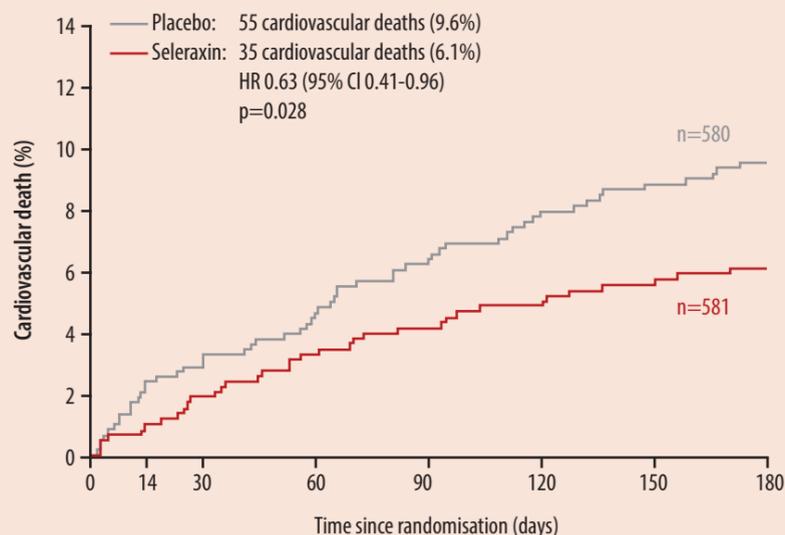
El perfil de los pacientes reclutados no era de alto riesgo (se excluyeron los síndromes coronarios agudos y los pacientes con TA <125 mmHg) pero engloba un contingente importante de los pacientes con ICA. Los resultados no son del todo consistentes respecto a los objetivos primarios y secundarios planteados (solo cumplió en uno de ellos), pero el fármaco demostró ser efectivo en reducir la disnea con un perfil de seguridad excelente gracias a la protección de órganos y la reducción de la muerte a medio plazo. El impacto en la mortalidad es relevante dado el menor número de eventos en los pacientes de bajo riesgo y está en línea con el estudio previo de fase 2. Este hecho no había sido observado con otros fármacos y abre las expectativas de estar ante un producto de potencial elevado, lo cual obliga a plantear un nuevo estudio que corrobore los resultados actuales. ☺

Referencias

- Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardio-renal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-1539.
- Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2043-2046.
- Giglioli C, Landi D, Cecchi E, et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DiureticS on clinical biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:337-346.
- Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. for the UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:675-683.
- Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. for the Heart Failure Clinical Re-
- search Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-2304.
- Teerlink J, Cotter G, Davison BA, et al for the RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 381:29-39.
- Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009; 373: 1429-1439.
- Metra, M, Cotter G, Davison BA, et al. for the RELAX-AHF Investigators. Effect of Serelaxin on Cardiac, Renal, and Hepatic Biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Development Program. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:196-206.

Figura 3: Curvas de mortalidad a los 180 días del estudio RELAX-HF.

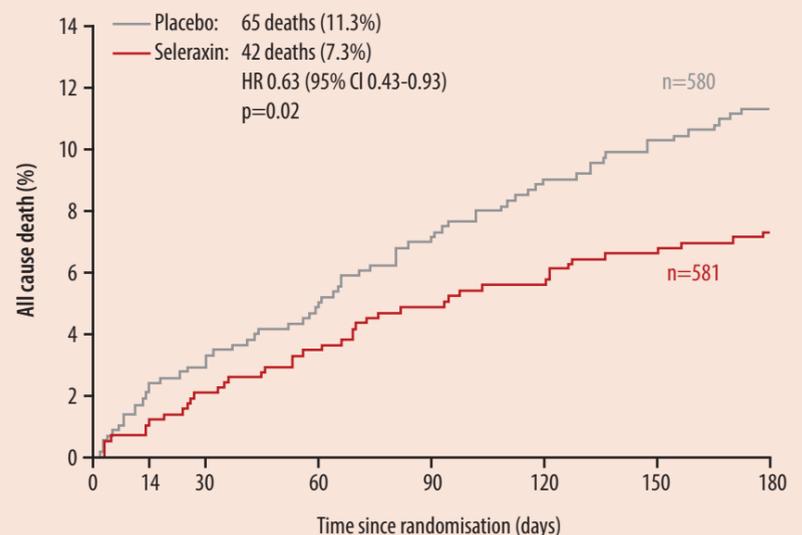
A. Curva de mortalidad cardiovascular



Number at risk

Placebo	580	567	559	547	535	523	514	444
Seleraxin	581	573	563	555	546	542	536	463

B. Curva de mortalidad por cualquier causa.



Placebo	580	567	559	547	535	523	514	444
Seleraxin	581	573	563	555	546	542	536	463



Guías sobre el uso de soporte circulatorio mecánico de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón 2013

Dr. Manuel Gómez Bueno

Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante
Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid)

“El éxito de la asistencia ventricular mecánica depende de la correcta selección de pacientes, la técnica quirúrgica, el estricto control del postoperatorio y un buen autocuidado por parte del paciente”.

El número de implantes de asistencias circulatorias mecánicas para tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) terminal está aumentando de forma exponencial en los países más desarrollados. Según el registro estadounidense INTERMACS¹, se ha pasado de unas 100 intervenciones de este tipo en 2006 a más de 1.800 en 2011. En total, el registro incluye cerca de 7.000 pacientes con algún dispositivo de asistencia ventricular (VAD) de larga duración. La gran mayoría son VAD izquierdos de flujo continuo que, por su menor tamaño y mejores resultados, han sustituido a los de flujo pulsátil (figura 1). El objetivo más frecuente del implante de un VAD es permitir que los pa-

cientes lleguen a un trasplante cardíaco (TxC), aunque cada vez es más frecuente implantar un VAD como terapia definitiva en pacientes no candidatos a TxC.

La supervivencia con estos dispositivos ha mejorado en los últimos años, y alcanza en la actualidad el 80% en el primer año y 70% a los dos años del implante. Los principales factores de riesgo de mortalidad postimplante son la situación crítica del paciente y la necesidad de implantar una asistencia biventricular, por lo que estos dispositivos se restringen en el caso de pacientes con shock cardiogénico establecido con daño de otros órganos y en pacientes con alto riesgo de fracaso del ventrículo derecho (VD) tras el implante del VAD.

La calidad de vida también mejora significativamente en la gran mayoría de receptores de un VAD, que habitualmente recuperan la autonomía para las actividades de la vida diaria, e incluso realizan actividad física moderada con asiduidad.

A pesar del alto nivel de desarrollo de nuestra medicina, en España solamente unas decenas de pacientes han sido tratados con VADs, debido a la relativa facilidad para conseguir donantes cardíacos hasta hace pocos años y al elevado coste económico que conllevan. En nuestro país son contados los hospitales con un programa estable de implante de estos dispositivos.

La Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) ha publicado recientemente unas guías sobre el manejo del soporte mecánico circulatorio de larga duración², en un intento de consensuar los diferentes protocolos de cada hospital. Ante la escasez de evidencias sólidas procedentes de estudios correctamente diseñados, la mayoría de las recomendaciones están basadas en opiniones de expertos, y se agrupan en 5 apartados:

1) *Selección de pacientes para implante de VADs.* Los pacientes ideales son los que presentan disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sin afectación importante del VD. La existencia de valvulopatías severas o shunts intracardíacos no corregibles, el infarto anterior reciente o la endocarditis infecciosa no controlada desaconsejan el implante de un VAD. Se consideran contraindicaciones la disfunción grave e irreversible de otros órganos, historia de incumplimiento del tratamiento, problemas psicosociales graves, adicción a tóxicos, coagulopatía o cualquier otra enfermedad que confiera una expectativa de vida menor de 2 años.

2) *Cuidado del paciente previo al implante.* Se debe intentar llegar a la cirugía en las mejores condiciones posibles de nutrición y de función de órganos. En algunos casos de shock con fracaso multiorgánico el uso de una asistencia mecánica circulatoria temporal tipo ECMO puede ‘rescatar’ al paciente para permitirle acceder al implante de un VAD más adelante.

3) *Consideraciones intraoperatorias y cuidado postoperatorio inmediato.* La técnica quirúrgica varía según el tipo de VAD y existe una curva de aprendizaje. El manejo cuidadoso perioperatorio del VD es fundamental, y para ello muchas veces es necesario utilizar inotrópicos y/o vasodilatadores pulmonares. La anticoagulación debe iniciarse en las primeras 24-48 h, cuando el paciente ya no presenta sangrado activo.

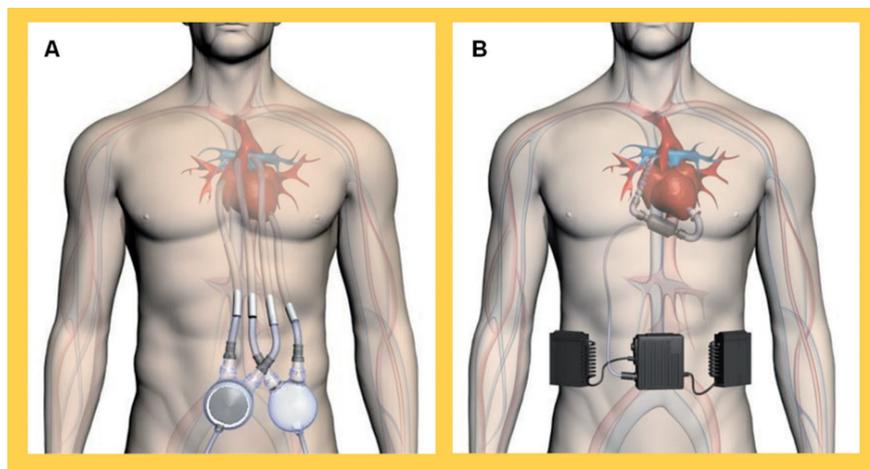
4) *Recomendaciones para el periodo de hospitalización postoperatoria.* La optimización del funcionamiento del

VAD requiere ajustes del dispositivo guiados por ecocardiograma. Habitualmente en esta fase se reintroducen los fármacos utilizados en IC (betabloqueantes, IECAs, etc.) para control de la presión arterial y para facilitar una posible recuperación miocárdica en casos de cardiopatías potencialmente reversibles. Las complicaciones más frecuentes en este periodo (hemorragias, infecciones relacionadas con el dispositivo, disfunción del VAD, etc.) deben ser reconocidas y tratadas precozmente.

5) *Cuidados del paciente ambulatorio a largo plazo.* El paciente y las personas de su entorno deben estar capacitados para reconocer las posibles alarmas y problemas del dispositivo y solucionar situaciones de emergencia. Se les debe facilitar acceso al equipo médico experto y hacerles partícipes de algunos aspectos del autocuidado (control del INR, higiene de la zona de salida de la cánula o de la línea eléctrica según el tipo de VAD, etc.).

En resumen, cada vez es más frecuente el implante de asistencias mecánicas circulatorias de larga duración como tratamiento de la IC terminal. El éxito de la terapia, a corto plazo depende en gran medida de la selección de pacientes, la técnica quirúrgica y el tratamiento postoperatorio, y a largo plazo del compromiso del médico y el paciente en el cuidado excelente de su dispositivo y la salud personal. ☺

Figura 1: A) Dispositivo paracorpóreo de asistencia biventricular de flujo pulsátil. B) Dispositivo intracorpóreo de asistencia izquierda de flujo continuo.



Referencias

1. Kirklin JK, et al. The INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6.000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:141-156
2. Feldman D, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:157-87



Diálisis peritoneal continua ambulatoria como alternativa terapéutica en insuficiencia cardiaca congestiva refractaria

Dr. Julio Núñez Villota

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

“La diálisis peritoneal continua ambulatoria surge como potencial alternativa terapéutica para pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva refractaria”.

La persistencia de congestión sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC), a pesar de tratamiento farmacológico, es un hecho frecuente en fases avanzadas de la enfermedad y se asocia a una elevada morbimortalidad. Datos recientes sugieren el papel de la congestión sistémica, no solo como marcador de severidad, sino como factor causalmente implicado en la progresión de la enfermedad¹. De hecho, datos recientes respaldan el papel de la sobrecarga hídrica en la patogenia de la disfunción renal (síndrome cardiorenal) y la posterior resistencia a los diuréticos². En este contexto, se han propuesto técnicas de ultrafiltración para el manejo de estos pacientes: a) ultrafiltración intermitente, especialmente útil durante los episodios de descompensación aguda³, y b) diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

La diálisis peritoneal es una técnica de reemplazo de la función renal que consiste en la introducción de una solución osmóticamente activa en la cavidad peritoneal. Esta técnica de depuración renal, ampliamente utilizada en pacientes con insuficiencia renal terminal, ofrece un proceso de ultrafiltración continuo, más fisiológico y con posibilidades de ser puramente ambulatorio.

Nuestro grupo incluyó en un programa de DPCA a una serie prospectiva de pacientes con IC congestiva avanzada refractaria definida por los siguientes criterios: a) al menos dos hospitalizaciones previas por IC aguda, con un último episodio en los

6 meses anteriores; b) clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA); c) congestión persistente a pesar de un tratamiento óptimo con diuréticos de asa, y d) presencia de una disfunción renal documentada (tasa de filtrado glomerular estimado <60 ml/min/1,71 m²). El programa de DPCA consistió en sesiones aplicadas 2-3 veces/día de un intercambio de una solución de diálisis (con el 1,36-2,27% de glucosa), ajustándola en función de la situación clínica del paciente.

Como era de esperar la población incluida presentó un perfil de muy alto. La mediana (rango intercuartílico) de edad, índice de Charlson y filtrado glomerular fue de 75,1 años [8], 5 [2] y 33 ml/min/1,73 m² [11], respectivamente. La media (desviación estándar) de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 40% [14]⁴.

A los 45 y 180 días tras el inicio de la diálisis, se objetivó una mejora notable y significativa de la clase funcional de la NYHA, la capacidad física (distancia recorrida en 6 min de marcha), la calidad de vida (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) y el perfil bioquímico en los primeros 25 pacientes incluidos en este programa⁴. De hecho, todos los pacientes mejoraron su clase funcional y la distancia

recorrida en 6 minutos mejoró en torno a 50 metros⁴.

Cuando se comparó el grupo de DPCA (n=28) con un grupo control de pacientes con similares características (n=34) que no se incluyeron en programa DPCA (negativa a participar, incapacidad de aplicar la técnica y presencia de defectos de la pared abdominal) en cuanto a episodios adversos clínicos (muerte, reingresos o días vivo y fuera del hospital), se observó, tras una mediana de seguimiento de 16 [6-22] meses, una reducción del riesgo relativo de más del 50% para todos los objetivos clínicos (figura 1), con un número necesario de pacientes a tratar para evitar un episodio adverso entre 3 y 6⁵.

Además, el perfil de complicaciones relacionadas con la técnica fue aceptable, siendo las complicaciones más frecuentes las peritonitis, que recibieron en la gran mayoría de casos tratamiento antibiótico local y siguieron un curso clínico benigno^{4, 5}.

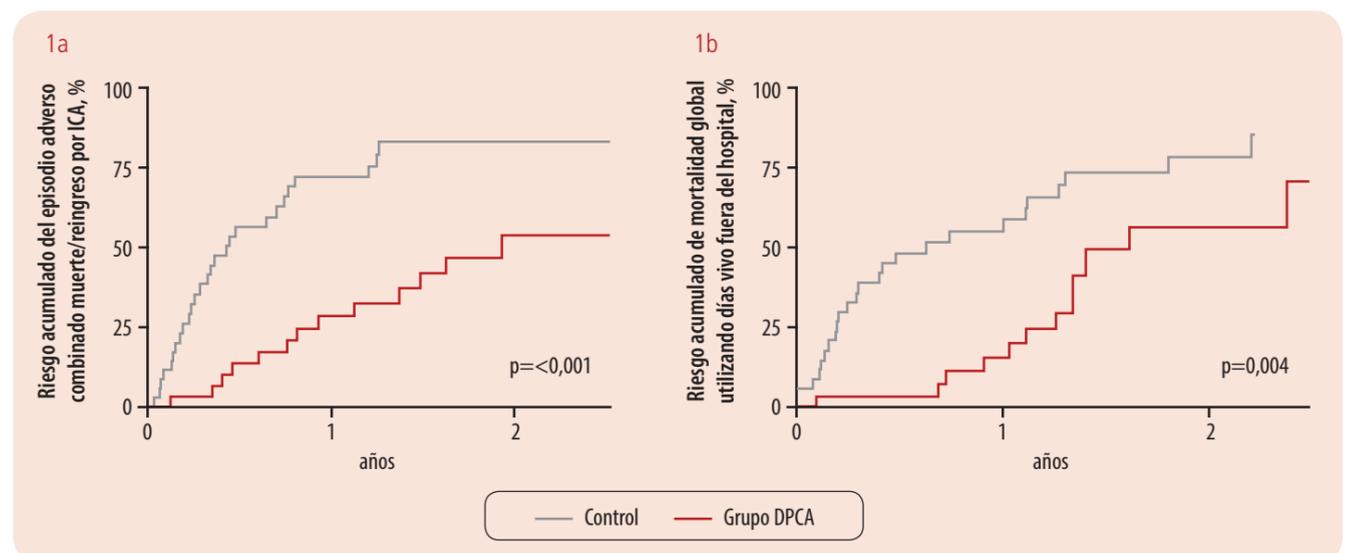
Estos resultados preliminares sugieren que la DPCA podría desempeñar un papel importante en el manejo de pacientes con IC congestiva refractaria y cierto grado de disfunción renal, situación donde actualmente no se disponen de estrategias terapéuticas de contrastada eficacia. Estos resultados preliminares sirven de base para que aparezcan nuevos

estudios, especialmente en ambientes más controlados, que evalúen la eficacia y seguridad de esta técnica en este particular escenario. ☺

Referencias

1. Colombo PC, Jorde UP. Papel activo de la congestión venosa en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63:5-8.
2. Dupont M, Mullens W, Tang WH. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2011; 8:233-41.
3. Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U, Parenti E, Cremaschi E, Detrenis S, et al. Ultrafiltration in heart failure. *Am Heart J*. 2011; 161:439-49.
4. Núñez J, González M, Miñana G, García-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14:540-8.
5. Núñez J, González M, Miñana G, García-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Diálisis peritoneal ambulatoria continua y evolución clínica de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva refractaria. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:986-95.

Figura 1: Episodios adversos grupo diálisis peritoneal continua ambulatoria vs. grupo control.





Implementación de las nuevas guías ESC 2012: papel de los antagonistas del receptor mineralcorticoide en la IC

Dr. Juan F. Delgado Jiménez

Profesor de Medicina. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Hospital Universitario 12 de Octubre

Los antagonistas del receptor mineralcorticoide (ARM) son actualmente un pilar esencial en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC). Los resultados del estudio EMPHASIS-HF¹, han supuesto el espaldarazo definitivo para los ARM y en concreto para la eplerenona. De hecho, este estudio fue elegido por la prestigiosa página web Medscape, como el estudio más importante en el ámbito de la cardiología en el año 2011.

A la evidencia ya existente, con estudios previos como el RALES²(en IC en clase III-IV de la NYHA) y el EPHEUS³ (en el postinfarto agudo de miocardio), los resultados del EMPHASIS confirman un papel prioritario y un efecto contundente e incuestionable, como tratamiento farmacológico de primera línea, junto a IECAs y betabloqueantes, en el algoritmo terapéutico del paciente con IC. Y es así como se recoge en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología⁴ y de la Asociación Americana de Insuficiencia Cardíaca (HFSA)⁵. Desplazan pues, la indicación de los ARAI como tratamiento añadido y los ARM pasan a recibir un grado de recomendación I con nivel de evidencia A, en pacientes con IC sintomática de cualquier grado y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \leq 35%.

En las guías europeas se habla genéricamente de ARM y no se define exactamente en qué escenarios es recomendable usar las dos moléculas comercializadas actualmente (espironolactona o eplerenona). Esta indefinición puede sugerir que los autores de las guías reconocen que existe un efecto de clase entre ambas moléculas o simplemente que dejan a criterio del clínico la interpretación de los estudios y su aplicación en la práctica diaria.

La pregunta de si existe efecto de clase entre ambas moléculas y pueden ser intercambiables, es motivo de controversia.

Existen argumentos en contra del efecto de clase, ya que sabemos que existen diferencias farmacológicas. De hecho, se ha sugerido que los efectos antiandrogénicos y proges-

tágenos de la espironolactona, muy atenuados en el caso de la eplerenona, podrían generar diferencias en el beneficio obtenido en el paciente con IC⁶. También se ha publicado un mejor perfil metabólico y hormonal sobre la diabetes mellitus en pacientes con IC tratados con eplerenona respecto a espironolactona⁷. Además, el efecto de clase es muy discutible como ya se ha comprobado en moléculas bien conocidas como betabloqueantes y estatinas. Pero también hay argumentos a favor del efecto de clase de los ARM en la IC. Es bien conocido el efecto positivo antiremodelado ventricular de canrenona (un metabolito activo de la espironolactona) en el contexto del paciente tras un infarto agudo de miocardio⁸ y en el de la IC leve⁹.

Aunque carecemos de estudios que comparen ambas moléculas, una revisión sistemática de los estudios publicados con los ARM en el terreno de la IC sugiere que eplerenona no parece superior a espironolactona en reducir eventos clínicos, ni siquiera reduciendo la incidencia de hiperpotasemia. Eso sí, mostró claras ventajas en relación a la ginecomastia y la mastodinia¹⁰.

Hasta el momento en que la eficacia de estos dos fármacos se compare en un ensayo clínico, parece más razonable (como sugieren las guías de práctica clínica de la HFSA) utilizar estos agentes en el terreno clínico en que se ha probado su eficacia en ensayos clínicos. Así, en pacientes con IC avanzada y severa disfunción ventricular, espironolactona debe ser la elección. No obstante, hay que balancear el riesgo beneficio de que los pacientes varones desarrollen ginecomastia, mastodinia o impotencia o las mujeres, irregularidades menstruales, donde el empleo de eplerenona está claramente más justificado. El inicio de eplerenona, también, debe ser considerado en pacientes tipo Ephesus (disfunción ventricular postinfarto agudo de miocardio) o Emphasis (IC leve-moderada y FEVI deprimida).

En el momento actual, ensayos clínicos a gran escala están incluyen-

do pacientes para responder a muchas de las preguntas pendientes en el ámbito de la IC y de otras indicaciones. Entre otras, estudiar la eficacia de los ARM en pacientes con IC y función sistólica preservada, en pacientes con disfunción ventricular severa asintomáticos o en aquellos con disfunción leve-moderada del VI. ☺

Referencias:

1. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11-21.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldosterone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
3. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, Neaton J, Roniker B, Hurley S, Burns D, Bittman R, Kleiman J. The EPHEUS trial: Eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone post-AMI heart failure efficacy and survival study. *Cardiovascular Drugs and Therapy / Sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2001;15:79-87.
4. McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration With the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
5. Butler J, Ezekowitz JA, Collins SP, Givertz MM, Teerlink JR, Walsh MN, Albert NM, Westlake Canary CA, Carson PE, Colvin-Adams M, Fang JC, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Rogers JG, Spertus JA, Stevenson WG, Sweitzer NK, Tang WH, Stough WG, Starling RC. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Heart Failure Society of America Guidelines Committee*. *J Card Fail*. 2012;18:265-281.
6. Pascual-Figal DA, Sanchez-Mas J, Januzzi JL. Eplerenone in mild heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364:1370; author reply 1372.
7. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A_{1c} levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2010;160:915-21.
8. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, Fujii M, Taniguchi A, Hamatani T, Nozato Y, Kataoka K, Morigami N, Ohnishi M, Kinoshita M, Horie M. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2559-2565.
9. Boccanelli A, Mureddu GF, Cacciatore G, Clemenza F, Di Lenarda A, Gavazzi A, Porcu M, Latini R, Lucci D, Maggioni AP, Masson S, Vanasia M, de Simone G. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF Study): Final Results. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11:68-76.
10. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N, Mukherjee D. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med*. 2012;125:817-825.



Cuándo pedir un test genético para el estudio de las miocardiopatías

José Manuel García Pinilla

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Miocardiopatías

A.G.C. del Corazón. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)

Los test genéticos para el estudio de las miocardiopatías han pasado de tener una aplicación casi exclusiva a nivel experimental a convertirse en herramientas habituales en el manejo clínico de estas patologías.

Hoy en día se ha universalizado la solicitud de estudios genéticos. En este sentido, los cardiólogos se deben familiarizar con conceptos básicos de Biología Molecular y Genética para una correcta interpretación y aplicación de los resultados.

Aunque un test genético puede solicitarse en cualquier ámbito de la Cardiología Clínica, la aproximación para el consejo previo a su realización, la interpretación del resultado y las recomendaciones que derivan de este, deberían realizarse en centros experimentados en el manejo de las miocardiopatías. Este modelo organizacional permite un manejo supra-individual, gracias a la valoración conjunta de los familiares de un caso índice. Además individualiza muchos aspectos y decisiones según el perfil de expresión clínica de la mutación en una familia concreta, especialmente en casos de mutaciones no descritas. No debemos olvidar que la mayor parte de las miocardiopatías presentan una penetrancia variable, esto es, una expresión fenotípica heterogénea, que depende no solo del gen mutado y de la mutación presente sino también de complejas interacciones ambientales, moleculares y genéticas. En general, la penetrancia suele aumentar con la edad y puede verse influenciada por factores ambientales como la actividad física o interacción genéticas con otras variantes alélicas (mutaciones o polimorfismos) sobre el mismo u otros genes.

Por otro lado, aunque la mayor parte de las miocardiopatías presentan una patrón de herencia autosómico dominante, existen variedades raras con herencia autosómica recesiva, ligada al cromosoma X e incluso con patrones de herencia mitocondrial. En estos casos es preciso en muchas ocasiones la colaboración de auténticos expertos a la hora de interpretar el estudio genético.

Otro aspecto a tener en cuenta es que el estudio genético no debe suplir al diagnóstico clínico, sino que es una herramienta más en la evaluación del paciente con miocardiopatía, que complementa al estudio convencional, mejorando la estratificación pronóstica del paciente y permitiendo una selección de los familiares que deberán seguir un reconocimiento periódico, con vistas a un diagnóstico precoz. Solo en casos muy concretos, como puede ser el caso de la miocardiopatía arritmogénica, el estudio genético puede tener valor diagnóstico, al complementar los criterios clínicos convencionales.

Existen más de 50 genes asociados a miocardiopatías y canalopatías y se han descrito cientos de mutaciones diferentes en ellos, en muchas ocasiones con solo una o dos familias afectas en el mundo. Además, no siempre es posible encontrar una mutación asociada, ya que la sensibilidad de los test genéticos es variable dependiendo del tipo de patología: 20% para las miocardiopatías restrictivas y 60% para la miocardiopatía hipertrófica. Por tanto, un test genético negativo no puede por sí solo descartar la presencia de una miocardiopatía.

La identificación correcta de una mutación en un caso índice permite ampliar el estudio a los familiares de primer grado. Aquellos con resultado negativo no precisarán más evaluaciones ni más seguimiento y se les podrá informar de la ausencia de transmisibilidad a descendientes. En caso de el resultado sea positivo en un familiar, se debe realizar un estudio clínico para valorar la presencia de expresión fenotípica, incluso en ausencia de síntomas. En caso de que se identifique un portador sano, dicha evaluación debe realizarse periódicamente. La periodicidad de las revisiones no está estandarizada y debe individualizarse según el patrón de expresión fenotípica de la familia y según la exposición ambiental del individuo. En aquellos casos donde se identifique una mutación no descrita es muy importante reali-

zar un estudio y seguimiento de los familiares con el fin de determinar la cosegregación familiar.

Un aspecto peculiar a tener en cuenta es el de extender el estudio genético a menores de edad. Existe controversia a este respecto, aunque la última palabra la tienen los responsables jurídicos de los menores. Aunque en el caso de algunas canalopatías, como el síndrome de QT largo o la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, el simple hecho de ser portador de una mutación causal con penetrancia completa tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, en la mayor parte de las miocardiopatías, con penetrancia incompleta, las decisiones al respecto son mucho más controvertidas, por lo que en muchas ocasiones no se recomienda realizar este tipo de estudios hasta el inicio de la pubertad, momento en el cual se suelen producir cambios en la expresión fenotípica, en asociación al crecimiento, los cambios hormonales y a la generalización de la actividad física recreacional. Hasta ese momento, sería suficiente realizar un estudio clínico. Un estudio genético con resultado negativo libera a los progenitores del estrés emocional que supone la incertidumbre sobre la posibilidad del desarrollo de la miocardiopatía en el futuro y permite al niño realizar una vida absolutamente normal. Sin embargo, aunque un estudio positivo no implica un curso inexorable hacia el desarrollo de la enfermedad, y por tanto, los niños deben realizar una vida también normal, con seguimiento periódico en consulta, generalmente da lugar a fenómenos de sobreprotección, que afectarán a las relaciones con otros niños y que pueden marcar el desarrollo psicomotor del menor.

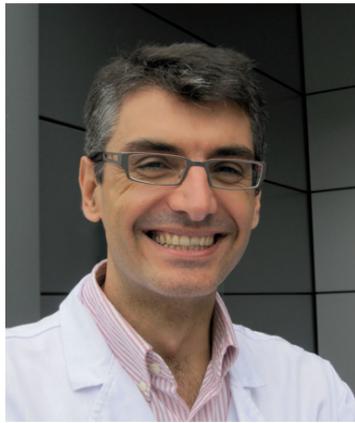
Una vez identificado un caso índice, de una manera general, el consejo genético se recomienda para los pacientes y sus familiares de primer grado. Este consejo debe incluir una discusión de los riesgos, beneficios y opciones disponibles a la hora de planificar el futuro re-

productivo. Esto es, posibilidad de empeoramiento de la patología de base ante un hipotético embarazo en caso de mujeres y posibilidades de concebir descendientes por métodos no tradicionales (donantes de gametos, selección embrionaria), siempre y cuando se encuentren disponibles.

De acuerdo con la Declaración de Expertos publicada en 2011, se aconseja realizar un estudio genético en todos los casos índices de miocardiopatía arritmogénica (también en caso de presencia de un criterio diagnóstico mayor o dos menores), restrictiva y no compactada, así como en los casos de miocardiopatía hipertrófica con historia familiar de muerte súbita o con múltiples familiares (en una estrategia coste-efectiva de eliminación del seguimiento de los no portadores) o con diagnóstico clínico complejo por escasa hipertrofia ventricular y mal pronóstico (agregación de casos de muerte súbita). En caso de miocardiopatía dilatada se aconseja en pacientes con un trastorno de la conducción significativo (BAV de primer, segundo o tercer grado) y/o historia familiar de muerte súbita. ☺

Referencias

1. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Europace* 2011;13:1077-1109.
2. Braunwald E. Cardiovascular science: opportunities for translating research into improved care. *J Clin Invest* 2013;123:6-10.
3. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, et al. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenómica era. *J Mol Diagn* 2013 Mar;15(2):158-70.
4. Curry SA. Genetic testing in the contemporary diagnosis of cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep* 2013 Mar;10(1):63-72.



Antoni Bayés-Genís*

De la cardiología a la ingeniería tisular cardiaca

*Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Profesor Titular de la Universitat Autònoma de Barcelona

El Dr. Antoni Bayés Genís se licenció en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona en 1993. Obtuvo el título de Especialista en Cardiología en el Hospital de Sant Pau en 1997 y el de Doctor en Medicina en 1998. Tras una estancia post-doctoral en la *Mayo Clinic and Foundation* de dos años (1999-2000), regresó en 2001 al Servicio de Cardiología del Hospital de Sant Pau. Desde 2010 es el Director del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y Profesor Titular del Departamento de Medicina de la UAB. En la actualidad es el presidente electo de la Societat Catalana de Cardiologia y ha sido nombrado recientemente como miembro de la Real Academia de Medicina de Catalunya. Ha publicado más de 150 artículos en revistas nacionales e internacionales y ha presentado más de 200 abstracts en congresos nacionales e internacionales.

1. ¿Cómo fue su transición desde la clínica a la investigación básica en la terapia celular y la ingeniería tisular?

Desde joven siempre me gustó la investigación, y en realidad ya en bachillerato me escapaba los sábados con amigos a la Facultad de Medici-

na a realizar los primeros experimentos. Durante la carrera y la residencia tuve poco tiempo disponible y esta inquietud estuvo un poco apagada. Al terminar la residencia realicé un fellowship durante dos años en la Clínica Mayo exclusivamente de investigación básica y translacional. Allí empecé a diseñar experimentos tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. Asimismo, aprendí a manejarme en el laboratorio experimental y las técnicas de biología molecular.

2. ¿Cuáles son sus mayores aportaciones científicas en estos campos de la investigación básica?

Las distinguiría en cuatro fundamentales: 1) fuimos pioneros en identificar que el corazón post-natal no es un órgano completamente diferenciado y que la homeostasis cardiaca implica regeneración; 2) aislamiento, detección y caracterización de un nuevo linaje celular en la grasa cardiaca: las cardiac-ATDPC. Se trata de células progenitoras derivadas de la grasa pero con la maquinaria genética predispuesta hacia el cardiomiocito; 3) hemos desarrollado una nueva cirugía basada en la transposición de un pedículo graso a la zona del in-

farto que permite reducir el tamaño de la cicatriz mediante neoangiogénesis y migración de células progenitoras de la grasa al miocardio isquémico subyacente; y 4) desarrollo de constructos sintéticos de ingeniería tisular o 'bioprotésis miocárdicas'. Estas investigaciones han generado 4 patentes internacionales.

3. ¿Para cuándo cree que podremos tener corazones bioartificiales en la práctica clínica?

Es difícil poner fecha al 'corazón bioartificial completo'. Es necesario que aprendamos a ensamblar miocardio, válvulas, vasos y electricidad utilizando progenitores externos dentro de la arquitectura hueca de matriz extracelular. Las 'bioprótesis miocárdicas' para las zonas dañadas o cubriendo escaras de infarto me parecen una opción más realista a corto plazo. Nuestro grupo, en colaboración con el consorcio europeo RECATABI, está terminando de analizar en el modelo preclínico de oveja el efecto de una bioprótesis sintética rellena de células mesenquimales autólogas. Su evaluación en humanos en ensayos de seguridad y eficacia podría realizarse en meses.

4. ¿Cuáles son los puntos fuertes y los débiles de la investigación cardiovascular en España?

Los principales puntos fuertes son la existencia de instalaciones altamente dotadas para llevar a cabo experimentos complejos y los equipos consolidados que realizan investigación translacional en los hospitales. El principal punto débil es la falta de planificación a medio-largo plazo y la ausencia de la carrera investigadora. Si no solucionamos estos dos aspectos nuestros investigadores más brillantes van a tener que emigrar.

5. ¿Cuáles son sus consejos como experto para los cardiólogos jóvenes que se quieren dedicar a la investigación?

Primero: buscar un tema que les interese y ser los mejores; segundo: establecer alianzas con otros grupos nacionales e internacionales; tercero: conseguir financiación nacional e internacional. Nunca desesperar si nos rechazan un proyecto, habrá otra oportunidad; cuarto: tener imaginación y perseverancia. ☺



Para darse de alta en la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) contacte con la secretaria responsable de Secciones Científicas en la Casa del Corazón.

Cristina Plaza
Teléfono: 91 724 23 70 (Ext. 213) • E-mail: cplaza@secardiologia.es



www.insuficienciacardiaca2013.com

Esta Newsletter se realiza gracias a una beca no condicionada de Almirall



Soluciones pensando en ti