



G CONSELLERIA
O SALUT I CONSUM
I DIRECCIÓ GENERAL
B PRESTACIONS
/ I FARMÀCIA

Estratègia de Malalties Minoritàries de les Illes Balears

Curs d'actualització en malalties minoritàries

Palma, 4 i 5 de novembre de 2021
Sala d'actes de l'Hospital Universitari Son Espases

ESTRATÈGIES
DE SALUT ILLES BALEARS



Amiloidosis Hereditaria por Transtiretina:

Aspectos cardiológicos

Tomás Ripoll Vera

Unidad de Cardiopatías Familiares

Unidad Multidisciplinar de ATTR

Grupo Balear de Investigación en Cardiopatías Genéticas, Muerte súbita y ATTR

Hospital Universitario Son Llàtzer & IdISBa

La AC es una patología progresiva, de mal pronóstico y de pobre calidad de vida¹

 ~3,5años **ATTRwt**² ~2,6años **ATTRv**² <6meses **AL**³
Supervivencia tras diagnóstico sin tratamiento

 **17**
Hospitalizaciones en los 3 años previos al diagnóstico¹

 **Infra**
 **ardío**
 **Incorrecto**
Diagnóstico⁴

 La mortalidad está asociada sobre todo a eventos CV⁶

- Muerte súbita
- Insuficiencia Cardíaca
- Infarto del miocardio



 **Síntomas físicos debilitantes**⁴
 **Fatiga e intolerancia al ejercicio**⁴
 **Capacidad funcional**⁴
 **CdV**⁴

 Un diagnóstico precoz y correcto es crítico^{1,4}

- Retraso en el diagnóstico → peor pronóstico⁷
- Tratamiento sintomático correcto reduce la morbimortalidad CV⁵

1. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC et al Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2019 Jul 2;140(1):16-26.;2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016; 3. Donnelly J, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med. 2017;84(12 Suppl 3):12-26. 4. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019 Sep;12(9):e006075; 5. Itzhaki Ben Zadok O, Kornowski R. Cardiac Care of Patients with Cardiac Amyloidosis. Acta Haematol. 2020 May 14;1-9; 6. Vyndaequal Orphan Maintenance Assessment Report (2020); 7. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. Heart Fail Rev. 2021 Feb 20



Artículo original

Caracterización de la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtirretina en España

Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain

Jorge Álvarez Rubio ^a, Ana José Manovel Sánchez ^b, José González-Costello ^c, Pablo García-Pavía ^{d, e, f}, Javier Limeres Freire ^{g, h}, José Manuel García-Pinilla ^{e, i}, Esther Zorio Grima ^{e, j}, Ana García-Álvarez ^{e, k}, María Valverde Gómez ^{l, m}, M. Ángeles Espinosa Castro ⁿ, Gonzalo Barge-Caballero ^{e, o}, Juan Ramón Gimeno Blanes ^{e, p}, María Teresa Bosch Rovira ^q, Luis Miguel Rincón Díaz ^r, Miguel Ángel Aibar Arregui ^s, María Gallego-Delgado ^t, Juan Jiménez-Jáimez ^u, Marina Martínez Moreno ^v ... Tomás Ripoll-Vera ^{a, z} 

Show more

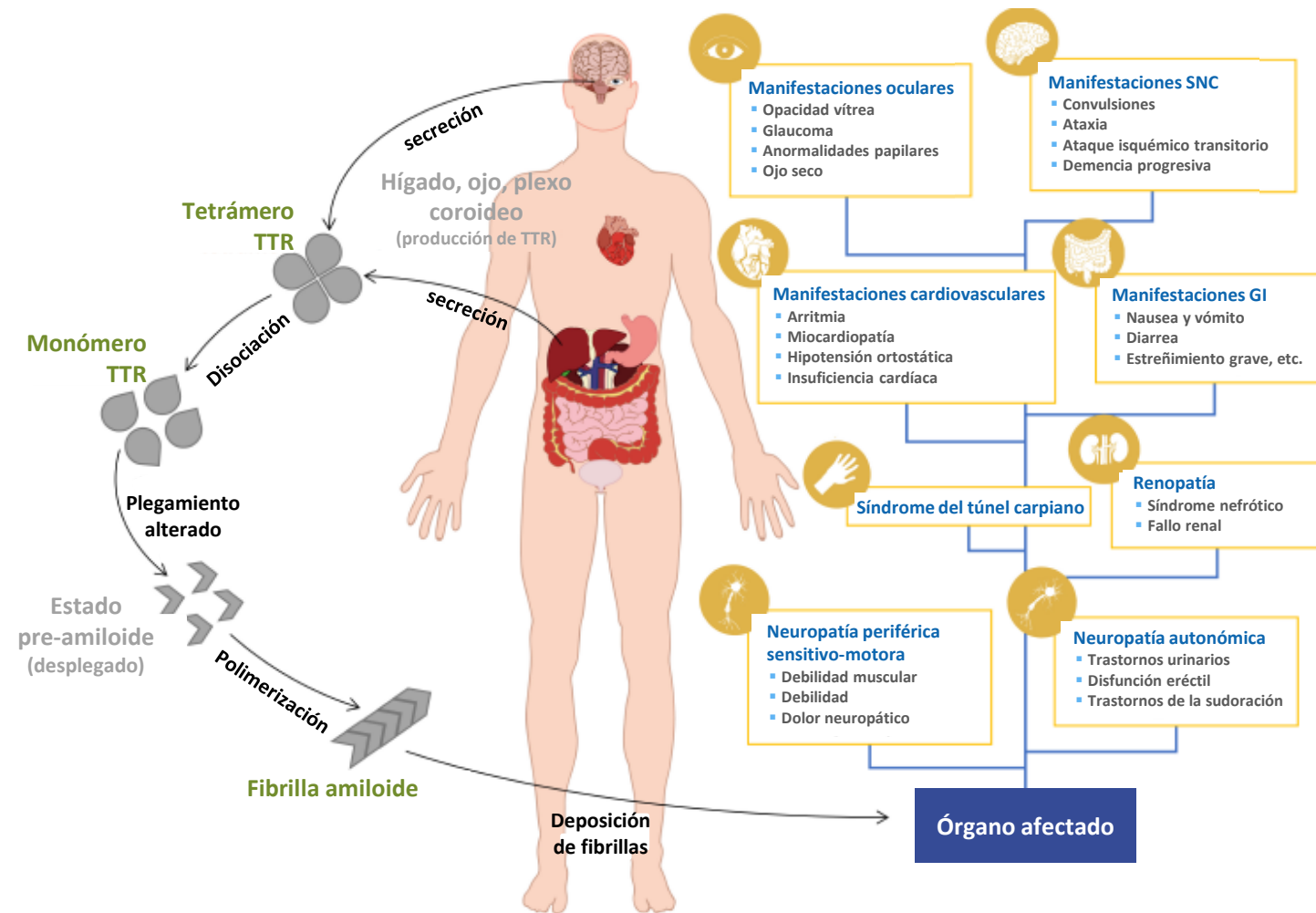
+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.007>

[Get rights and content](#)

- **Reclutados 181 pacientes de** 26 centros hospitalarios españoles.
- mediana de edad al diagnóstico de 62 años
- La afectación extracardiaca fue frecuente, principalmente neurológica (68%).
- Seguimiento: 24,9% ingresó por IC, 34,3% marcapasos, 31,6% Tx hepático, 32,5% éxitus, principalmente por IC (28,8%).
- 120 (67,8%) Val50Met
- 22 (12,4%) Val142Ile.

Amiloidosis por transtiretina: una enfermedad multisistémica



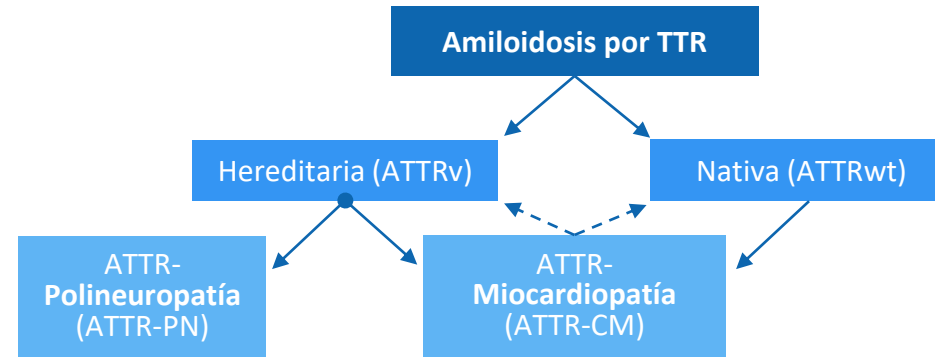
- Casi todos los tejidos pueden ser afectados por depósitos de fibras de amiloide²
- Lo que puede contribuir al diagnóstico incorrecto²

Figura extraída de Ibrahim RB, Liu YT, Yeh SY et al. *Contributions of Animal Models to the Mechanisms and Therapies of Transthyretin Amyloidosis*. Front Physiol. 2019;2(10):338.

Existen dos subtipos principales de ATTR con diferentes patrones de implicación en los órganos¹

ATTRv:

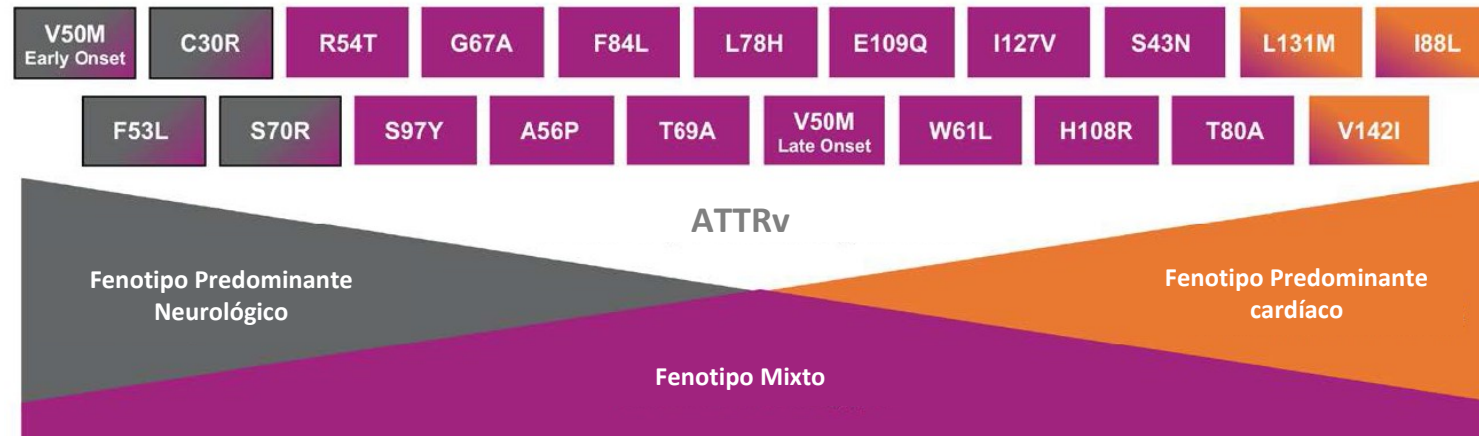
- Mutaciones genéticas
- Poco frecuente, autosómica dominante, de penetrancia variable y con amplia variabilidad de síntomas³



ATTRwt:

- Cambios en la TTR relacionados con la edad aumentan su inestabilidad y formación de depósitos²
- Tropismo cardíaco de la TTR hace que el depósito sea mucho mayor en el corazón²

La dicotomía ATTR-PN vs ATTR-CM puede ser una mera simplificación. **El espectro de la enfermedad es mucho más continuo. Lo más frecuente es el FENOTIPO MIXTO.**

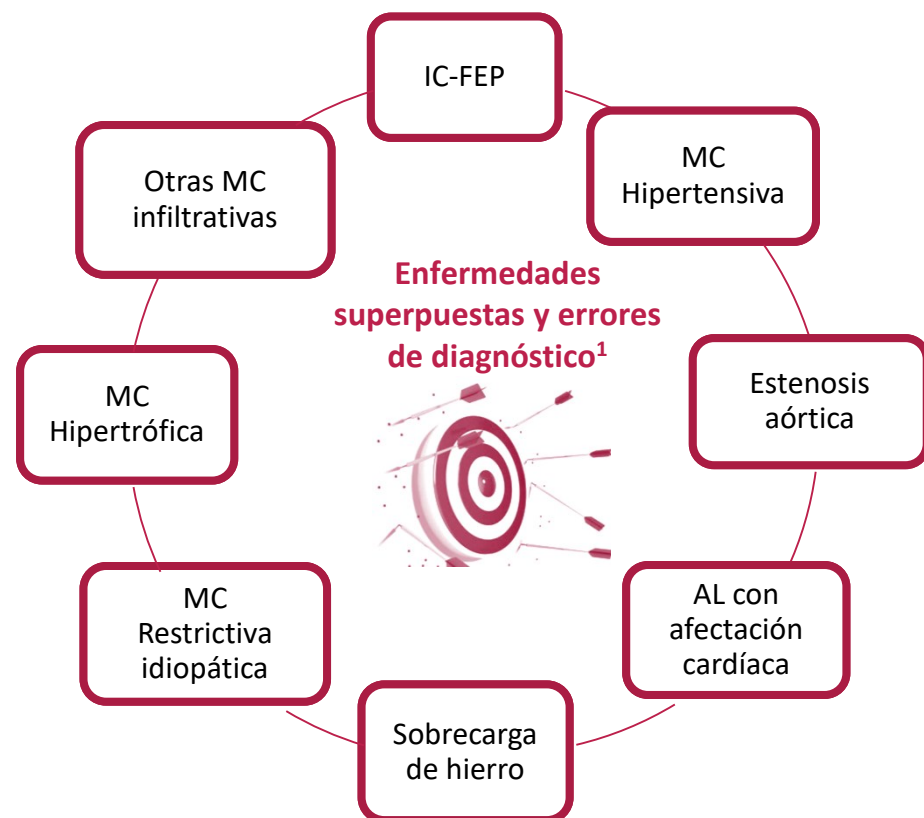


Extraído de Maurer MS, Bokhari S, Damy T et al. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006075.

1. Siddiqi OK, Ruberg FL. *Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(1):10-21; 2. González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P et al. *Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope*. Rev Esp Cardiol 2017;70:991-1004; 3. Conceição I, González-Duarte A, Obici L et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. JPNS.2016;21(1):5-9.

Para diagnosticar la ATTR correctamente y precozmente, es importante reconocer las condiciones superpuestas y los errores de diagnósticos más frecuentes¹

! Los síntomas de la amiloidosis ATTR se asemejan y se solapan con otras enfermedades más frecuentes, retrasando su diagnóstico^{1,2}



! En una encuesta con pacientes ATTRv y ATTRwt, se observó que un elevado número de ellos visitaron **más de cinco especialistas** hasta recibir su correcto diagnóstico²



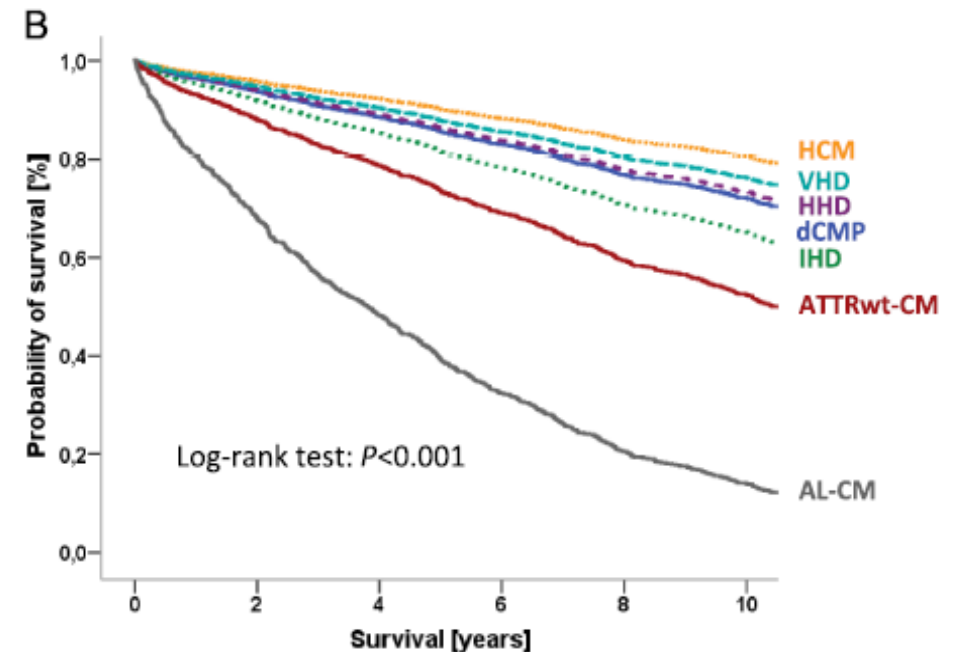
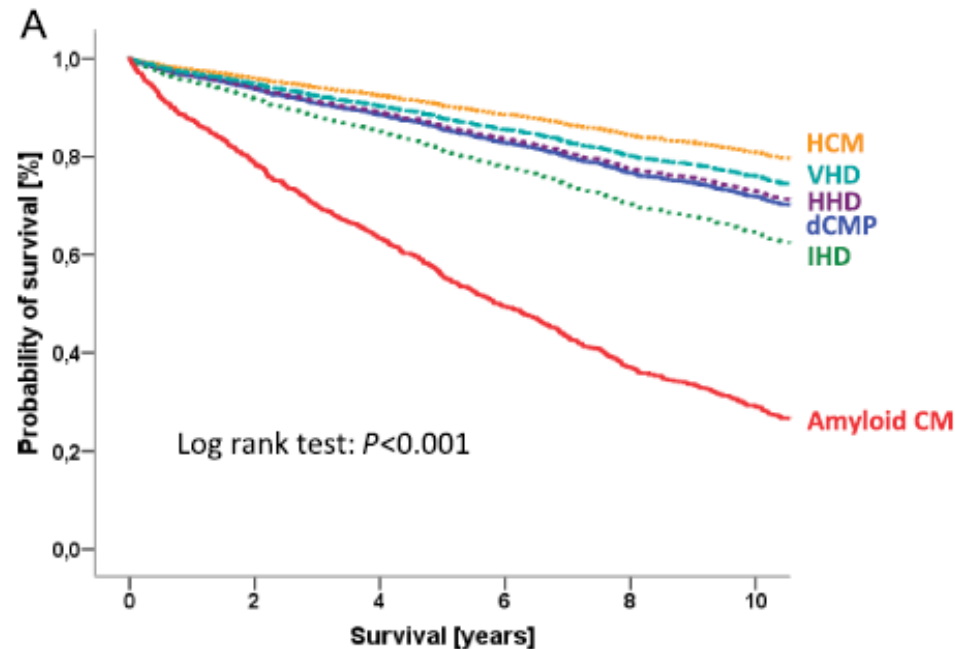
Extraído de Gertz M, Adams D, Ando Y, et al Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. BMC Fam Pract. 2020 Sep 23;21(1):198..

1. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. Heart Fail Rev. 2021 Feb 20. 2. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. BMC Fam Pract. 2020 Sep 23;21(1):198..

El diagnóstico correcto y diferencial es clave: la miocardiopatía por AC confiere un peor pronóstico entre las varias etiologías de IC^{1,2}



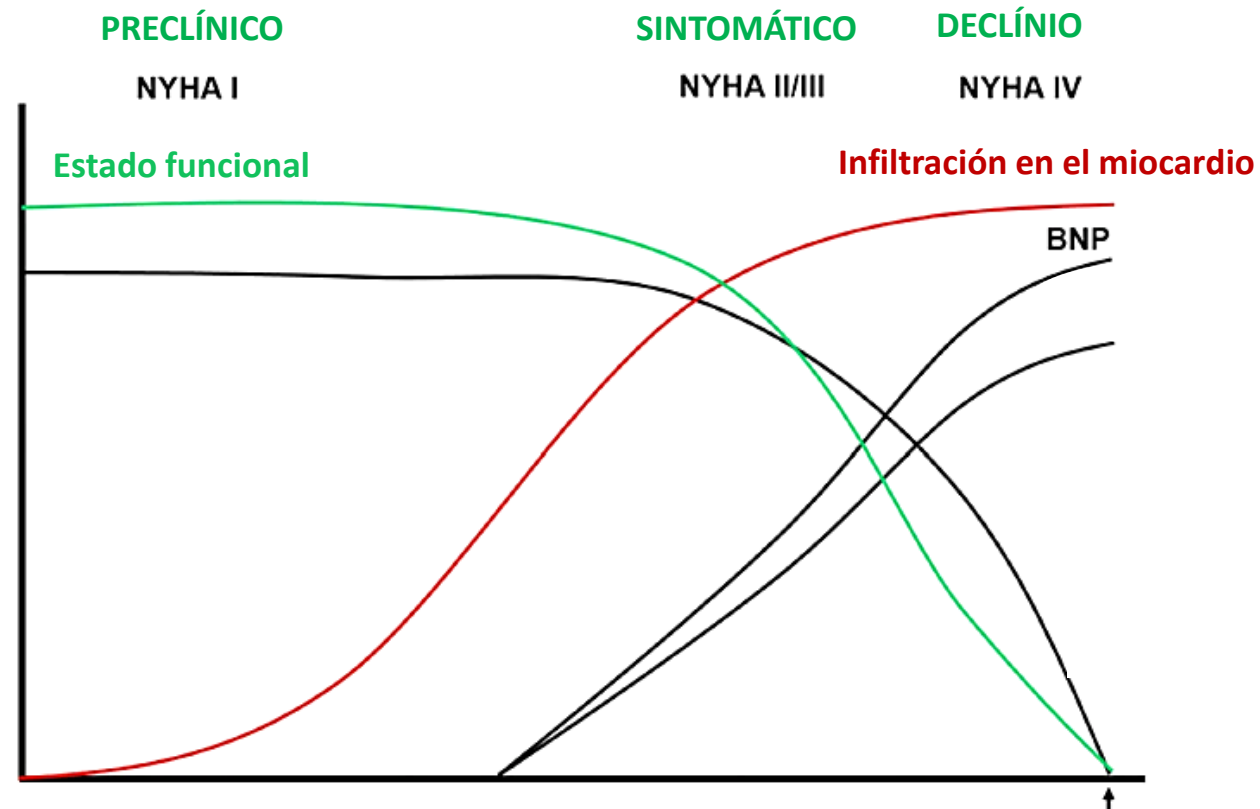
A pesar de que la supervivencia de ATTRwt-CM es mayor *versus* a la AL-CM, el curso natural de los pacientes ATTRwt-CM es menos favorable que otras miocardiopatías, enfermedades cardíacas específicas o que la IC-FEp/FEm¹



Supervivencia estimada Kaplan-Meier ajustada por edad, sexo, clase funcional NYHA y FEVI, presentada de acuerdo con la causa subyacente de insuficiencia cardíaca (A) los subtipos de miocardiopatía por amiloidosis (B). AL-CM, AL; Amyloid CM, amyloid cardiomyopathy; ATTRwt-CM, ATTR wild-type cardiomyopathy; dCMP, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HHD, hypertensive heart disease; IHD, ischaemic heart disease; VHD, valvular heart disease.

1. Kocher F, Kaser A, Escher F, Doerler J et al. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. ESC Heart Fail. 2020 Oct 1;7(6):3919–28.; Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. Heart Fail Rev. 2021 Feb 20.

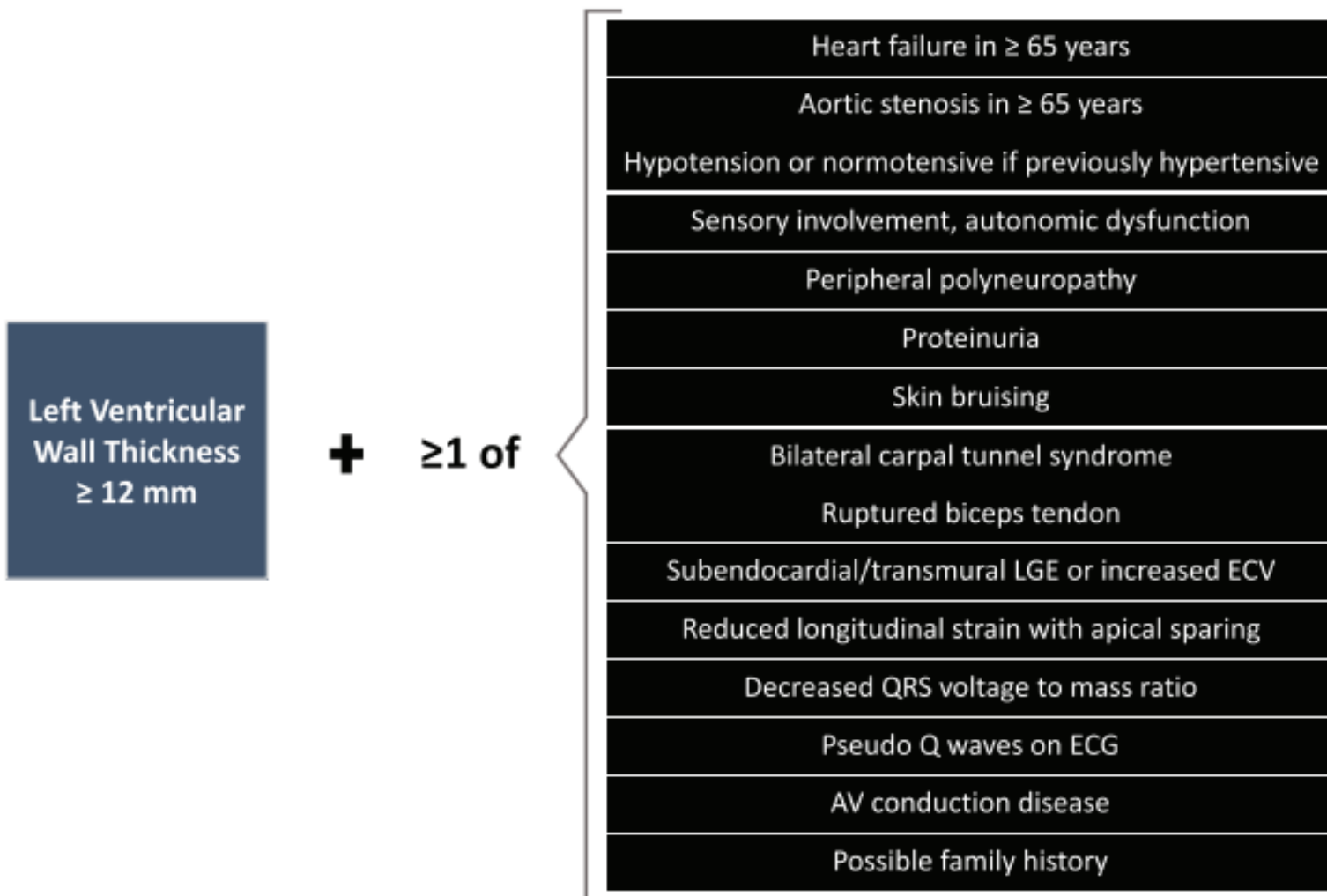
El diagnóstico precoz es clave: el pronóstico empeora rápidamente con el depósito continuo de amiloide y con la disfunción avanzada de los órganos^{1,2}



Extraído y adaptado de Gertz M, Adams D, Ando Y, et al Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. BMC Fam Pract. 2020 Sep 23;21(1):198..

1. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2017;135(14):1357–77; 2. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Fail Rev. 2015;20:117-124; 3. Adams D, Ando Y, Beirão JM et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2020.

¿CUÁNDO SOSPECHAR AMILOIDOSIS CARDIACA?



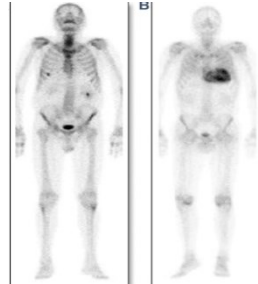
HOW TO DIAGNOSE CARDIAC AMYLOIDOSIS

Signs & symptoms, ECG, echo, cardiac MRI suggestive of cardiac amyloidosis

A
Haematologic study
(to discard AL amyloidosis)



&



B
99mTc-DPD/PYP Scintigraphy

A negative
B negative

AL/TTR cardiac
Amyloidosis
unlikely

if suspicion persist
consider CMR
followed by biopsy

A negative
B positive

B positive (2-3)

Cardiac ATTR
amyloidosis



- ✓ wtATTR
- ✓ hATTR

B positive (1)

Need of
histological
confirmation
to diagnose

A positive
B negative

AL amyloidosis?

CMR
negative

Amyloidosis
unlikely

CMR + or
inconclusive

Histological
confirmation
(cardiac/extracardiac)
to diagnose

A positive
B positive (1-3)

Need of
histological
confirmation
to subtype



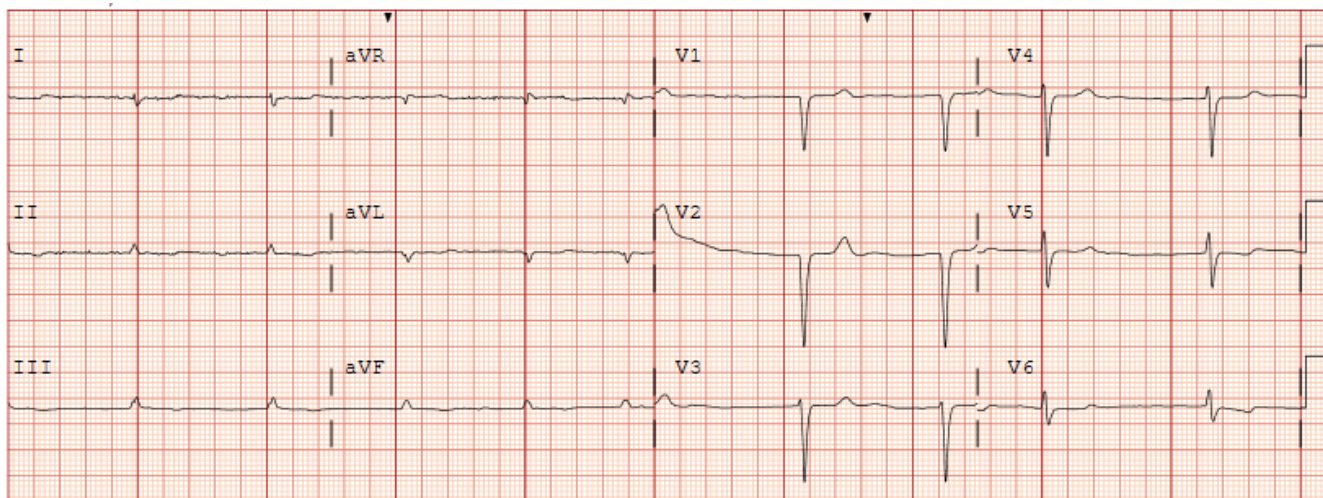
Electrocardiograma

“Red Flag”

- Patrón de pseudoinfarto^{1,2}
- Discordancia entre el grosor ventricular izquierdo y el voltaje QRS²

Características del ECG que permiten la sospecha

- Patrón de pseudoinfarto (hasta el 70% de los casos)^{1,2}
- Discordancia entre el grosor ventricular izquierdo y el voltaje de QRS²
 - 60% en AL y un 22-33% en ATTR
- Trastornos de conducción: bloqueos de la rama izquierda y/o bloqueo auriculoventricular (hasta 22% de los casos)^{1,2}



ECG de un paciente con amiloidosis por ATTRv que muestra fibrilación auricular, patrón pseudoinfarto en precordiales derechas y bajos voltajes en derivaciones de miembros.

Experiencia personal.



Ecocardiografía



“Red Flag”

- Hipertrofia ventricular izquierda $\geq 12\text{mm}^1$
- *Strain* longitudinal con patrón típico “bull eye”¹

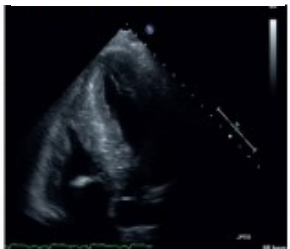
- Aspecto granular o aparición de brillo del miocardio¹

Características de la ECO que permiten la sospecha

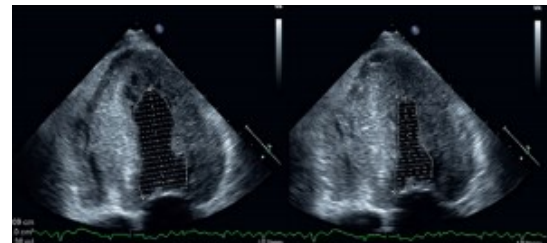
Derrame
pericárdico/pleural



Engrosamiento
ventricular



Volumen sistólico reducido



Engrosamiento
válvulas



Engrosamiento
septo interauricular

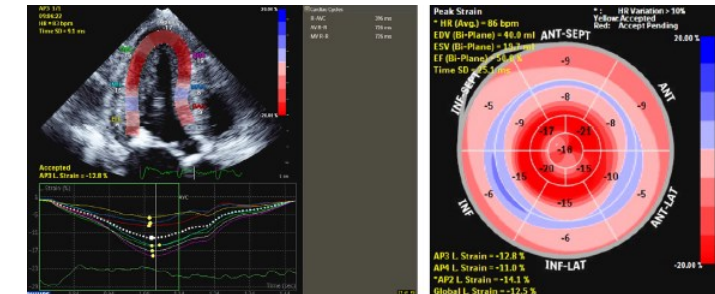


Estenosis aórtica de flujo bajo, gradiente bajo paradójal



Strain longitudinal

Deformación longitudinal global reducida con una relación de deformación apical a basal ($>2,1$)



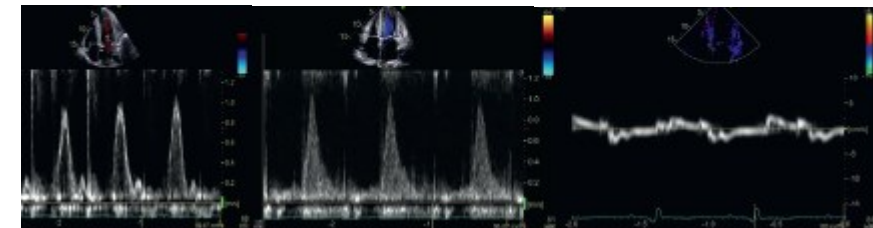
Extraído de Siddiqi et al, 2018

Llenado VI con patrón restrictivo

Influjo mitral por Doppler

Doppler vena pulmonar

Doppler tisular del anillo mitral lateral

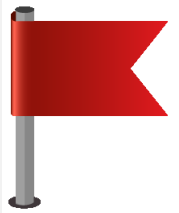


Extraído de Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. *How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach*. JACC Cardiovasc Imaging. 1-16

1. Siddiqi OK, Ruberg FL. *Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(1):10-21;

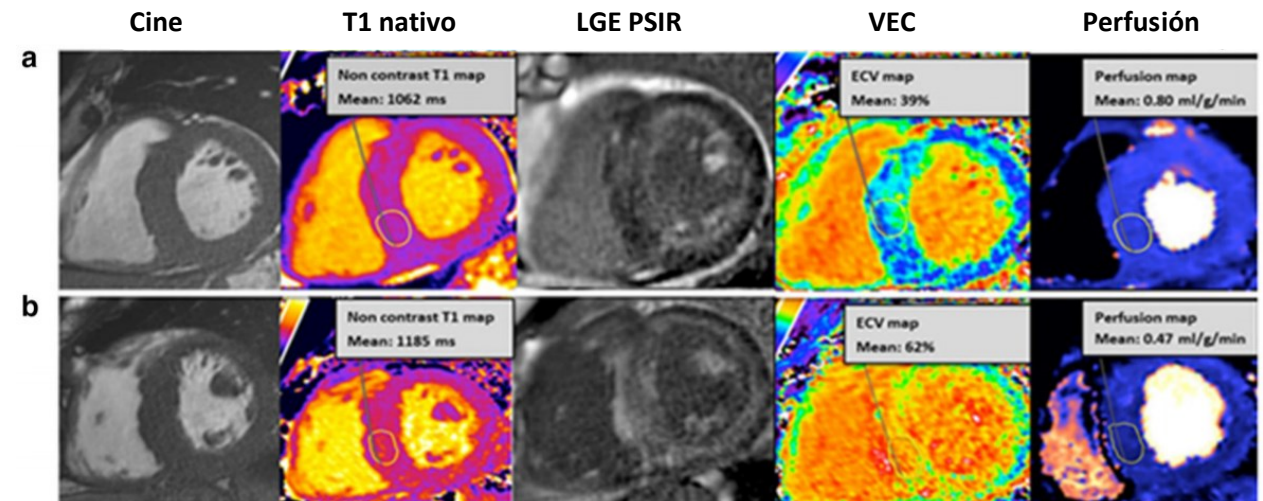


Resonancia magnética cardíaca (RMC)



“Red Flags”

- **↓** Grosor pared VI¹⁻³
- **↑** Masa VI^{2,3}
- Agrandamiento biauricular^{2,3}
- Patrón LGE difuso o global¹⁻³
- **↑** Valores T1 nativo¹⁻³
- Dificultad para anular el miocardio²
- **↑** VEC¹ ($> 0,40$)²
- Derrames pericárdicos o pleurales leves^{2,3}

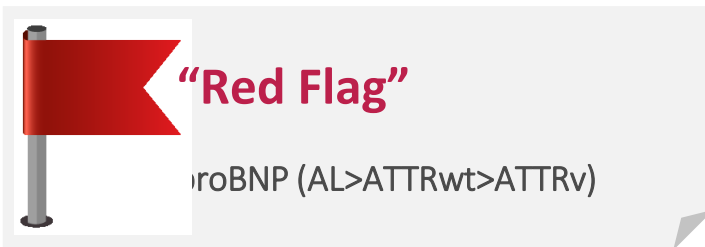


a & b muestran dos pacientes con AC: masa similar (cine), pero carga amiloide significativamente diferente. El paciente b muestra una carga amiloide significativamente más alta (T1 nativo más alto, VEC mayor, LGE transmural) y una perfusión miocárdica en reposo más baja (también, después de ajustar la expansión del VEC)

Figura extraída de Dorbala S et al., 2019

Biomarcadores cardíacos en ATTR-CM

Estadio y pronóstico



Hay estudios que sugieren que los biomarcadores cardíacos pueden ser útiles para evaluar el estadio y el pronóstico de los pacientes con ATTR-CM^{1,2}

2 biomarcadores como predictores de la supervivencia¹:

- **Péptidos natriuréticos**
(BNP >194,9 pg/mL and NT-proBNP >2584,0 pg/mL)
- **Troponina T** (>0,05 µg/L) y **Troponina I** (>0,58 µg/L)

Sistema de estratificación para pacientes con ATTR-CMwt basado en los valores de²:

- **Troponina T** (punto de corte: 0,05 ng/mL)
- **NT-proBNP** (punto de corte: 3000 pg/mL)
 - **Estadio I:** ningún valor por encima
 - **Estadio II:** un valor por encima
 - **Estadio III:** ambos por encima

Tasa de supervivencia global a 4 años		
Estadio I	Estadio II	Estadio III
57%	42%	18%

La exclusión de proteína monoclonal es una parte **fundamental** del algoritmo de diagnóstico de ATTR-CM^{1,2}



Inmunofijación en sangre (IFs) y orina (IFo)^{1,2}

- ❖ Identifica tipo de cadena monoclonal (IgG, IgA, IgM, IgD, κ o λ)¹
- ❖ Cualitativo¹
- ❖ ↑sensibilidad¹



Ensayo de cadenas ligeras libres en suero (CLL) (Ensayo Freelite)^{1,2}

- ❖ Cuantitativo¹
(κ : 3,3-19,4 mg/L; λ : 5,7-26,3 mg/L, **ratio normal** κ/λ : 0,26-1,6, **ratio renal**: 0,3-3,1)¹

El screening de gammopatía monoclonal debe incluir las 3 pruebas (IFs/IFo/CLL)^{1,2} ya que:

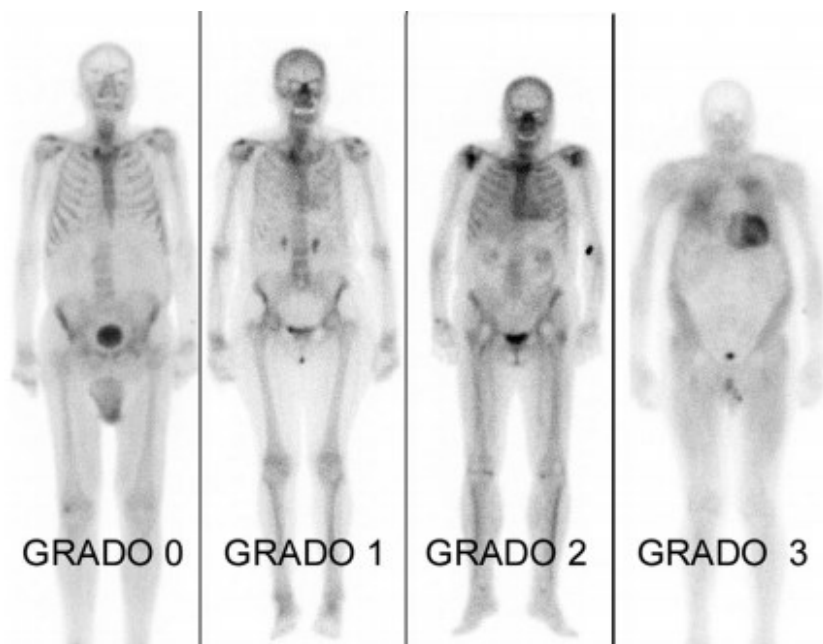
- Población > 65 años: 5% MGUS²
 - Un ↑ moderado de CLL no debe llevar directamente al diagnóstico de AL²
- ATTR: 20-40% de MGUS³
- La insuficiencia renal puede ir acompañada de un ↑cadenas ligeras libres kappa y lambda⁴

La presencia de proteína monoclonal con gammagrafía positiva requiere la realización de biopsia para distinguir entre amiloidosis ATTR y AL³

1. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. Acta Haematol 2019;141:93–106; 2. González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P et al. *Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope*. Rev Esp Cardiol 2017;70:991-1004; 3. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 9;75(22):2851-2862; 4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M et al. *Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2872–2891.



La gammagrafía cardíaca es sensible y específica para ATTR-CM¹



GRADO 0

GRADO 1

GRADO 2

GRADO 3

Escala de Perugini²

Valoración cualitativa

Grado 1 = captación inferior a las costillas;

Grado 2 = captación similar o mayor a las costillas;

Grado 3 = captación similar o mayor a las costillas, disminución de la captación ósea^{1,2}

Relación corazón-tórax contralateral (C/CL)²

Valoración semicuantitativa

Relación C/CL $\geq 1,5$ – paciente positivo para ATTR;

Relación C/CL $< 1,5$ – paciente negativo para ATTR

- Puede detectarse la afección cardíaca cuando la eco y la RMN todavía son normales¹
- La determinación del grado de captación cardíaca **no ha demostrado utilidad en la determinación del pronóstico** de pacientes con ATTR-CM^{2,3}

Extraído de de Haro-del Moral F et al, 2020

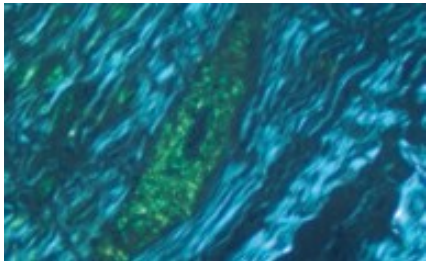
1. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. *Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis*. Circulation 2016(24);133:2404–12; 2. de Haro-Del Moral FJ, Pubul-Núñez V, Casáns-Tormo I et al. Gammagrafía cardíaca con 99mTc-difosfonatos en la amiloidosis cardíaca. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2020 Jul-Aug;39(4):254-266; 3. Hutt DF, Fontana M, Burniston M et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 Dec 1;18(12):1344-1350.

En determinadas ocasiones es necesario la confirmación histológica de la presencia de amiloide¹

1

Confirmación de la presencia de amiloide

Tinción rojo Congo



Los depósitos de amiloide teñidos con rojo Congo y examinados bajo luz polarizada (x200 aumento), muestran una fluorescencia característica color verde manzana²

2

Tipificación del amiloide

Inmunohistoquímica

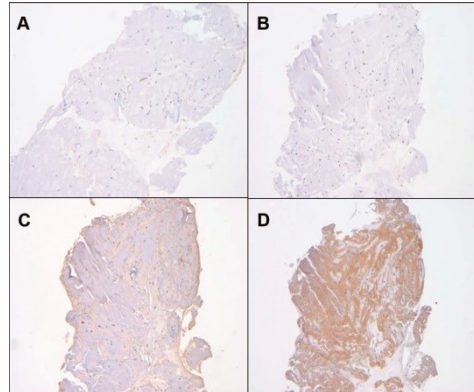


Figura extraída de Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012 Sep 4;126(10):1286-300.

Inmunohistoquímica de biopsia endomiocárdica teñida con anticuerpos contra a) cadena ligera kappa, b) cadena ligera lambda, c) amiloide A sérico y d) TTR.

Positiva para TTR

	Extracardíaca (grasa abdominal, gingival, glándula salivar, GI, etc..)	Endomiocárdica
Rentabilidad	AL>ATTRv>ATTRwt; Error de muestreo elevado ²	Error de muestreo poco probable
Indicada cuando	Pacientes ancianos ³ ; historia familiar de ATTRv	Cuando cardiopatía es la principal afectación ⁴
Riesgo	Bajo	Hemo y neumotórax ⁴ ; necesita experiencia



Una **biopsia negativa no excluye diagnóstico** debido a que la distribución de los **depósitos de amiloide es parcheada y variable**⁵

1. Garcia-Pavia P, Domínguez F, Gonzalez-Lopez E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. Med Clin (Barc). 2020 Oct 30:S0025-7753(20)30642-4.; 2. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve. 2007;36(4):411-23; 3. Mohty D, Damy T, Cosnay P et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Arch Cardiovasc Dis 2013;106(10):528-40; 4 Sławek S, Araszkiewicz A, Gaczkowska A et al. Endomyocardial biopsy via the femoral access - still safe and valuable diagnostic tool. BMC Cardiovasc Disord. 2016; 15;16(1):222; 5. Flodrova P, Flodr P, Pika T et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis. Pathology 2018;50(3):261-8.

Estudio genético

- A pesar de que la ATTRwt es la forma más frecuente de amiloidosis cardíaca, **el estudio genético se recomienda en todos los casos de ATTR-CM¹**
 - La forma hereditaria y la wt no se pueden distinguir por el perfil clínico o histológico²
- Es **recomendable la secuenciación completa del gen**, especialmente en zonas no endémicas³
- Es importante para el pronóstico y el tratamiento identificar de forma exacta la mutación con las pruebas genéticas⁴



1. González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P et al. *Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope*. Rev Esp Cardiol 2017;70:991-1004; 2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R et al. *Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis*. Circulation. 2017;135(14):1357-77; 3. García-Pavía P, Muñoz-Beamud F, Casasnovas C et al. *Recommendations regarding diagnosis and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. Grupo de Estudio y Tratamiento de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar por Transtiretina (GETPAF-TTR). Med Clin (Barc). 2015;145(5):211-7. 4. Picken MM. *Amyloidosis-where are we now and where are we heading?*. Arch Pathol Lab Med. 2010;34(4):545-51. 5. Conceição I, Damy T, Romero M et al. *Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations*. Amyloid. 2019;26(1):3-9.

El abordaje multidisciplinar es clave para el diagnóstico precoz y para mejorar el pronóstico de la AC¹

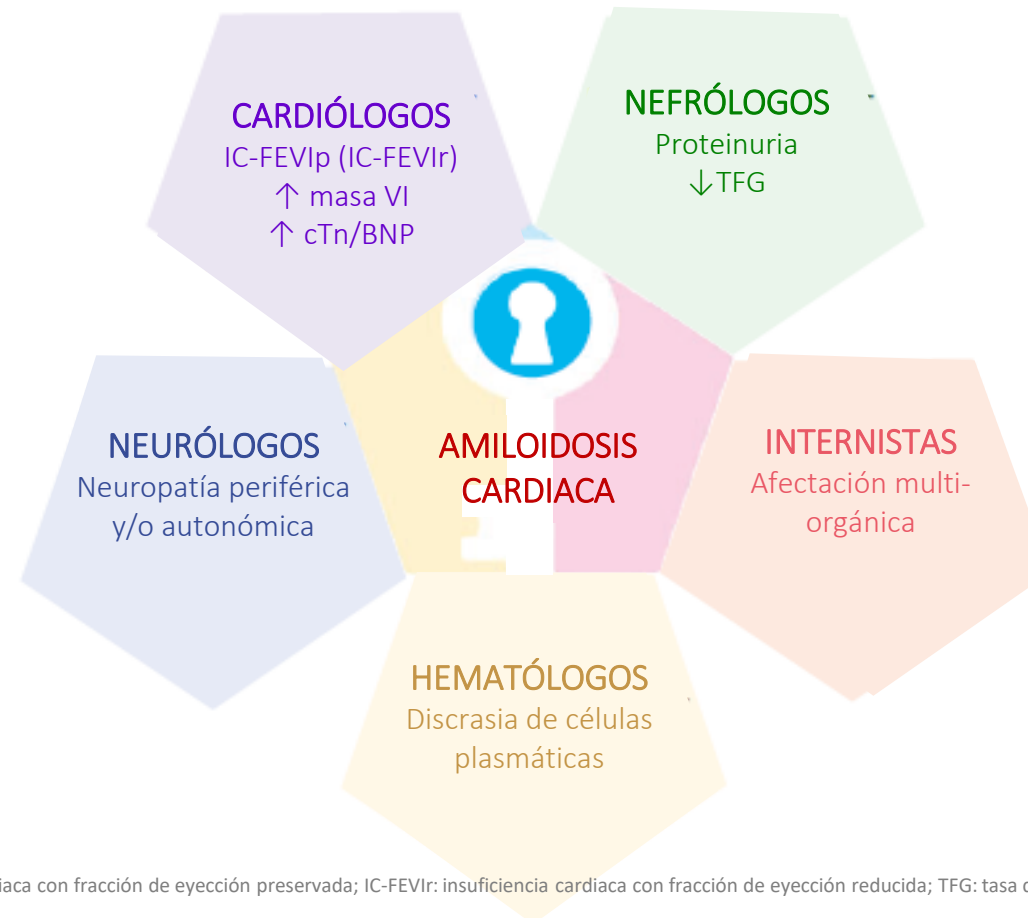


Figura extraída de Vergaro G et al., 2020

BNP: péptidos natriuréticos tipo B; IC-FEVlp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IC-FEVlr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; TFG: tasa de filtración glomerular; VI: ventrículo izquierdo

Conclusiones

- La ATTR es causada por el depósito de transtiretina debido a **factores genéticos** (ATTRv) o por **envejecimiento** (ATTRwt).
- La **ATTR es una enfermedad multisistémica con clínica heterogénea**: manifestaciones cardíacas y extracardíacas. El **fenotipo “mixto”** es el más frecuente, por lo que se requiere un abordaje multidisciplinar.
- Frecuentemente, la ATTR-CM es **diagnosticada de manera errónea – IC-FEP de etiología desconocida o tardíamente**. El diagnóstico precoz es clave. El pronóstico empeora rápidamente con el depósito de amiloide.
- Las manifestaciones extracardíacas como el **Sd del túnel carpiano** permiten sospechar ATTR-CM con prontitud.
- El **uso de técnicas de imagen** permite identificar red flags y diagnosticar la ATTR-CM de una manera no invasiva.
- Tiene un mal pronóstico, sobre todo si se diagnostica tardíamente, por lo que su diagnóstico precoz es crucial dado que cada vez hay más tratamientos específicos, que están cambiando ya el futuro de la enfermedad.
- **En pacientes con sospecha de AC, cuando se descarta la AL, es posible realizar un diagnóstico no invasivo de la ATTR-CM mediante gammagrafía cardíaca y un estudio genético de la TTR para discriminar ATTRv y ATTRwt**

Gracias

tripoll@hsl.es



@tripoll

www.cardiopatiassfamiiares-baleares.es

