

J.M.^a Álvaro-Gracia / J. Vidal Fuentes

Todos estos datos indican que, aunque la optimización se asocia a una determinada tasa de recaídas, casi todos los pacientes recuperan la respuesta clínica tras la reintroducción o la reescalada de dosis del biológico, por lo que las consecuencias de la optimización desde el punto de vista de pérdida de eficacia son asumibles.

Pero alguien podría pensar: ¿puede provocar la optimización del tratamiento daños estructurales? Según el estudio PRE-SERVE no, por lo menos en un año. Bajando la dosis a la mitad, la consecuencia desde el punto de vista de discapacidad o progresión radiológica de la enfermedad es nula o mínima. Aunque no existen datos suficientemente sólidos al respecto, la probabilidad de que se produzca este problema es mínima. De hecho, sabemos que todos los biológicos son más eficaces para frenar el daño estructural en la artritis reumatoide que la propia inflamación. De hecho, el famoso «desacoplamiento» entre efecto estructural y antiinflamatorio de los biológicos no es real; lo que pasa es que hay pacientes que no responden clínicamente pero sí lo hacen en la progresión radiológica de la enfermedad. Además, algunos estudios demuestran que los biológicos también pueden ser eficaces desde el punto de vista estructural en dosis más bajas (datos tanto sobre anti-TNF como sobre tocilizumab o de rituximab, por ejemplo). Pero es que, además, en pacientes que presentan remisión o una baja actividad de la AR, como ocurre en el perfil de pacientes al que nos referimos, la progresión radiológica es excepcional. Incluso hay estudios, como el BEST, el GUEPARD y el CAMERA, que revelan que el hecho de que se produzca un periodo de artritis reumatoide más activa de unos 3-6 meses no tiene consecuencias notables desde el punto de vista funcional y estructural si adoptamos una estrategia de «control estricto».

Por lo tanto, estos datos avalan que se pueda realizar la optimización sin riesgos importantes de pérdida de eficacia para el paciente.

Quinto: La optimización del tratamiento con biológicos es algo que venimos haciendo desde hace tiempo y aparentemente sin problemas. Según una investigación que desarrollamos en el Hospital de La Princesa y que presentamos en el último congreso de la ACR, el 41% de los 265 pacientes con artritis reumatoide que reciben biológicos están optimizados. Estos datos coinciden con los procedentes de otros estudios españoles, como el de Santiago de Compostela y otro de Barcelona.

Sexto: Porque varias guías y documentos de consenso apoyan la optimización del tratamiento biológico. La última guía de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR) la consideran una opción y, en nuestro ámbito, recientemente la Sociedad Española de Reumatología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria han elaborado un documento conjunto con recomendaciones sobre la optimización.

Conclusiones

- La optimización de un fármaco biológico en pacientes con una artritis reumatoide que está bien controlada tiene sentido tanto para ahorrar costes como para evitar posibles toxicidades.
- Datos procedentes de estudios en fase IV y observacionales de práctica clínica sugieren que la optimización puede realizarse en un gran número de pacientes sin afectar de forma relevante a la eficacia a medio y largo plazo (sobre todo a medio plazo).
- Las dosis que se recomiendan en la ficha técnica, basadas en ensayos de registro, no son aplicables a esta situación clínica, puesto que no se analizó en estos estudios.

Bibliografía

- Arredondo M, et al. ACR. 2013; póster 487.
Bongartz T, et al. JAMA. 2006; 295: 2.275-2.285.
Brocq O, et al. Joint Bone Spine. 2009; 76: 350-355.
Emery P, et al. Arthritis Rheum. 2011; 63: 1.200-1.210.
González-Álvaro I, et al. Documento consenso de la SER y la SEFH.
Inciarte-Mundo J, et al. Reumatol Clin. 2014; 10: 10-16.
Keystone EC, et al. Rheumatology (Oxford). 2012; 51: 1.628-1.638.
Klarenbeek NB, et al. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1.039.
Kremer JM, et al. Arthritis Rheum. 2011; 63: 609-621.
Leombruno JP, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1.136-1.145.
Lipsky PE, et al. N Engl J Med. 2000; 343: 1.594-1.602.
Maini RN, et al. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2.817-2.829.
Maneiro JR, et al. Rheumatol Int. 2013. Doi 10.1007/s00296-013-2839-4.
Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 0: 1-18. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
Smolen JS, et al. Lancet. 2013; 381: 918.
St Clair EW, et al. Arthritis Rheum. 2004; 50: 3.432-3.443.
Tak PP, et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 351-357.
Van der Kooij SM, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 914.
Van der Maas A, et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1.849.

respuesta **NO**

J. Vidal Fuentes

Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara.
Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá

Optimización es la acción y efecto de optimizar. Este verbo hace referencia a buscar la mejor manera de realizar una actividad. Cuan-

do hablamos de «optimización en salud» nos referimos a mejorar su eficiencia o también el uso de los recursos disponibles.

En matemáticas, estadísticas, ciencias empíricas, ciencia de la computación o ciencia de la administración, optimización matemática (o bien optimización o programación matemática) es la selección del mejor elemento (con respecto a algún cri-

terio) de un conjunto de elementos disponibles. De forma general, la optimización incluye el descubrimiento de los «mejores valores» de alguna función objetivo dado un dominio definido, incluyendo una variedad de diferentes tipos de funciones objetivo y diferentes tipos de dominios.

En este sentido, el conjunto de variables que están implicadas en la optimización de las terapias biológicas (TB) no debe basarse exclusivamente en criterios económicos, sino en buscar la certeza de las mejores decisiones posibles. No es que esté en contra de la optimización de dosis de las terapias biológicas; más bien considero que no estamos manejando adecuadamente las incertidumbres que existen en esta área de práctica reumatológica. Los datos que tenemos de Castilla-La Mancha son un reflejo de esta situación. Cuando se analiza el consumo de fármacos biológicos en diferentes hospitales, la práctica clínica varía dependiendo de distintos condicionantes o circunstancias. También cuando analizamos el gasto anual en tratamiento biológico vemos que hay diferencias, y que este gasto es distinto según los fármacos que utilizamos.

El SESCOAM establece y promueve tres puntos:

- Es necesario establecer criterios homogéneos de inicio de terapias biológicas en las artropatías inflamatorias.
- Es necesario establecer pacientes diana y criterios homogéneos para la optimización sobre la base de la evidencia científica, así como definir las variables de seguimiento clínico.
- Es necesario mejorar el sistema de información actual incorporando variables de resultado, algo que en Castilla-La Mancha no se realiza.

La hipótesis que se plantea es que, con la optimización, obtendríamos un beneficio similar con una seguridad igual o superior; en definitiva, que la eficiencia, la relación coste-beneficio, sería favorable. Sin embargo, la realidad es que para alcanzar el perfeccionamiento científico en el manejo de la artritis reumatoide hemos tardado 30 años, y para «reoptimizar» estamos haciéndolo demasiado rápido, en sólo 2 años. Las circunstancias socioeconómicas nos están llevando a realizar acciones clínicas con poca base y crítica científica en un breve plazo de tiempo, con limitada seguridad científica, clínica, y posiblemente ética.

Los objetivos de la optimización plantean algunas incertidumbres, entre ellas las siguientes:

- La eficacia clínica es poco predecible (variabilidad); existe un alto porcentaje de fracasos que no podemos minimizar.
- No conocemos su seguridad: no tenemos datos suficientes sobre qué pasa con los pacientes que reducen la dosis de los fármacos biológicos, ni con los que los suspenden.
- Tampoco se conoce la estandarización del tratamiento: no sabemos si es mejor disminuir la dosis o aumentar el tiempo de administración, y la decisión se toma basándose en la farmacología del producto, y no en los conocimientos farmacológicos.
- Los criterios temporales para el inicio de ajuste de dosis tras la remisión o baja actividad (6 meses, 12 meses...) no tienen un fundamento científico suficiente. Y es posible que pudiéramos alcanzar estos objetivos con terapias combinadas y corticoides como el modelo COBRA y otros más recientes.

- Los estudios farmacoeconómicos que existen son fundamentalmente de coste, no son reales ni evalúan el coste-beneficio.
- Un aspecto importante es que no conocemos la influencia de la optimización sobre la comorbilidad (por ejemplo, el riesgo cardiovascular).

Los principios globales en el tratamiento de la artritis reumatoide (T2T de EULAR) se basan sobre todo en el control de la inflamación, con el que se consigue una mejoría clínica, mantener la calidad de vida y evitar el daño estructural. Quizá sea esto lo que debería guiarnos también para la optimización. En este sentido, las nuevas guías (EULAR/2014) reconocen varias cosas.

El tratamiento de la enfermedad tiene unos costes económicos importantes, en los que el reumatólogo debe tener un compromiso de gestión.

Se puede plantear un ajuste de dosis, pero teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Si un paciente está en remisión persistente después de haber retirado los corticoides, se puede considerar disminuir los bDMARD (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad: biológicos), especialmente si este tratamiento se combina con un csDMARD (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad: clásicos).
- En los casos de remisión sostenida a largo plazo, la reducción prudente de la dosis de csDMARD podría considerarse como una responsabilidad compartida de decisión entre el paciente y el médico. Con los DMARD clásicos se llega a la conclusión de que no se deben suspender, porque en el 70% de los casos pueden producirse recaídas de difícil control.
- Cuando la terapia necesita ser ajustada se deben tener en cuenta otros factores que están más allá de la actividad de la enfermedad, como la progresión del daño estructural, las comorbilidades y cuestiones de seguridad.

Si examinamos la evidencia de estas recomendaciones, constatamos que es relativamente baja, aunque el grado de consenso es relativamente alto.

Si consideramos que la inflamación es el elemento fundamental para controlar la enfermedad desde el punto de vista de la remisión clínica, nos encontramos con que un porcentaje muy elevado de pacientes siguen presentando datos de inflamación subclínica. Según un estudio, de los pacientes que están en remisión con metotrexato hasta el 46% siguen presentando actividad inflamatoria en la ecografía Doppler.

En cuanto a si estas señales Doppler se corresponden con una actividad inflamatoria o sólo con la hipervascularización, tenemos datos muy recientes que confirman, mediante biopsias realizadas en pacientes con actividad clínica o en remisión, que existe una correlación muy estrecha entre la actividad inflamatoria histológica y la señal Doppler. En este sentido, una revisión sistemática concluye que la presencia de señal Doppler en pacientes en remisión predice la existencia de brotes y el daño radiológico.

Otro aspecto importante en relación con la lesión estructural es la progresión radiológica. Desde el punto de vista de la significación clínica, si no hay al menos una diferencia de 5 puntos en el índice SharpVdH, no podemos decir que la variación cuantitativa tenga una repercusión clínica. Cuando en los diferentes ensayos clínicos se analiza la progresión radiológica, se observa que ésta tiene significación clínica generalmente a partir de los 2 años, como sucede en los estudios PREMIER y TEMPO. Por esta razón, no debería hacerse una reducción de dosis antes de los 2 años de tratamiento; es decir, hasta haber obtenido el mayor beneficio estructural posible.

Si examinamos todos los estudios de discontinuación/optimización que se han realizado hasta el momento y publicados en una revisión sistemática, podemos llegar a algunas conclusiones:

- Se trata de estudios muy heterogéneos. Muchos de ellos no tienen un diseño específico para evaluar la reducción o la suspensión del tratamiento.
- El número de pacientes es bajo.
- Las poblaciones estudiadas son heterogéneas.
- Los criterios de evaluación no son semejantes.
- En los criterios de actividad sí se aplican parámetros comunes como el DAS.
- En muchos de los estudios no se conoce el tratamiento concomitante; en algunos casos, incluso están con corticoides.
- Los resultados de conseguir el objetivo de supresión del fármaco varían entre el 0 y el 80% de los casos, no siendo posible en un porcentaje muy alto la reducción de dosis.

Otro aspecto que cabe analizar de la optimización es por qué ampliar los intervalos de administración y por qué no reducir la dosis. Desde el punto de vista farmacocinético y de la vida media de los fármacos, no existe ninguna justificación para que alarguemos los intervalos. Lo que vienen a decir estudios como el BEST y en general todos los estudios que llevan a cabo una optimización de TB, es que los pacientes que no han recibido metotrexato, en estadios precoces de la enfermedad y con una baja actividad tienen una posibilidad de discontinuar relativamente alta, es decir, no hubiera sido necesario iniciar la TB. En el estudio OPTIMA, realizado en pacientes que no habían sido tratados con metotrexato, con una actividad moderada de la enfermedad y que habían respondido al tratamiento con adalimumab, se comprueba que las diferencias entre mantener el adalimumab o seguir con metotrexato son relativamente escasas. En el estudio PRESERVE, aunque no había diferencias importantes entre las dosis señaladas en la ficha técnica de etanercept y la dosis de 25 mg semanales, desde el punto de vista de la evaluación radiológica no queda claro si esas pequeñas diferencias que se registran con dosis inferiores de etanercept hacen que la progresión radiológica se vea alterada. En el estudio PRECEPT, que comparó una dosis semanal de etanercept de 50 mg con otra de 25 mg, se observó una mayor progresión en los pacientes que utilizaban dosis bajas. Cabe concluir, por tanto, que la progresión radiológica no es un problema que se resuelva realmente con la disminución de la dosis.

Por último, es preciso señalar que algunos de los estudios abiertos que hay adolecen de limitaciones metodológicas importantes. En algún caso se trata de estudios retrospectivos que han publicado incluso servicios de farmacia y en los que parece que lo único que importe sea reducir el coste, sin que nos quede claro cuál es la repercusión clínica ni la repercusión estructural.

Conclusiones

- La remisión clínica no siempre implica una remisión de la inflamación. La inflamación sigue siendo un elemento que contribuye de manera esencial a la progresión y al daño estructural.
- Los estudios de ultrasonido y Power Doppler predicen la progresión del daño estructural y también la recaída.
- Más del 50% de los casos de optimización fracasan. Y esto no es algo que sólo los reumatólogos podamos minimizar: también el paciente tiene algo que opinar en este sentido.
- No debería optimizarse la terapia biológica antes de los 2 años de tratamiento, porque es probable que el máximo beneficio del tratamiento biológico, y en concreto con los anti-TNF, se alcance a los 2 años.
- Es necesario establecer pacientes diana y criterios homogéneos para la optimización, basados en la evidencia científica, así como definir las variables de seguimiento clínico, incluyendo la radiología y la ecografía, no sólo los índices clínicos.
- No existen estudios que comparen distintas pautas de reducción (disminución de dosis frente a aumento de intervalos).
- Se desconocen los efectos de la optimización a largo plazo, su seguridad real y su influencia sobre la comorbilidad, unos aspectos que incluso la EULAR considera importantes.

La optimización de las TB es algo deseable, tal vez sea necesario en un contexto de crisis, pero en cualquier caso todavía no sabemos con certeza ni suficiente seguridad cómo, a quién y cuándo.

Bibliografía

- Andersen M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(4): 678-683.
Bombardier C, et al. *J Rheumatol*. 2012; 39(8): 1.583-1.602.
Bruynesteyn K, et al. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(4): 913-920.
Bugatti S, et al. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012; 4(4): 235-244.
Colebatch AN, et al. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6): 804-814.
De la Torre I, et al. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013; 13(3): 407-414.
De la Torre I, et al. *Reumatol Clin*. 2014; 10(2): 101-104.
Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2011; 72(5): 665-671.
Foltz V, et al. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(1): 67-76.
Naredo E, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(4): 512-517.
Ramírez-Heirráiz E, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(4): 559-565.
Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(4): 631-637.
Smolen JS, et al. *Lancet*. 2014; 383(9.914): 321-332.
Tada M, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(12): 2.164-2.169.
Ten Cate DF, et al. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(1): R4.
Van den Broek M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(8): 1.389-1.394.
Yoshida K, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(3): 595-599.

entrevista

Sara Marsal y Jesús Tornero

Coordinadores científicos del III Foro de Actualización de Estrategias Terapéuticas en Enfermedades Reumáticas (FAST)

Dra. Sara Marsal

- Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra.
- Doctora por la Universidad de Barcelona.
- Especialista en Reumatología en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona. Consultor sénior de la Unidad de Reumatología en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.
- Profesora asociada de Medicina en la Universidad Autónoma de Barcelona.
- Especialista invitada en el Laboratorio de Inmunogenética Molecular del Departamento de Reumatología del Guy's Hospital de Londres (Reino Unido), en la División de Análi-



sis Funcional del Genoma de DKFZ en Heidelberg (Alemania) y en el Instituto de Biotecnología HudsonAlpha de Huntsville, en Alabama (Estados Unidos).

- Directora científica del Grupo de Investigación en Reumatología del Instituto de Investigación Vall d'Hebron.
- Directora del Programa Nacional Estratégico en enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunes y miembro de diversos comités científicos de evaluación.
- Presidenta de la Sociedad Catalana de Reumatología desde el año 2009.
- Miembro ejecutivo y coordinador científico de la Sociedad Española de Reumatología.

Dr. Jesús Tornero Molina

- Presidente de honor de la Sociedad Española de Reumatología.
- Presidente de la Sociedad Española de Reumatología entre 2004 y 2006.
- Doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá (Madrid).
- Médico especialista en Reumatología con aprendizaje de la especialidad en la Fundación Jiménez Díaz (Madrid).
- Médico especialista en Medicina de Empresa por la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo.
- Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Guadalajara.
- Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Guadalajara desde 1995 hasta 2004.
- Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá desde 1988.



- Secretario General de la Sociedad Española de Reumatología entre 1996 y 1998.
- Tesorero de la Sociedad Española de Reumatología entre 1998 y 2002.
- Presidente del Comité de Finanzas de la Sociedad Española de Reumatología entre 1998 y 2000.
- Miembro del Comité Organizador de Congresos de la Sociedad Española de Reumatología entre 1996 y 2006.
- Miembro del Comité Científico de la Sociedad Española de Reumatología (1996-1998 y 2004-2006).
- Editor del *Manual de enfermedades reumáticas* de la Sociedad Española de Reumatología en su primera (1992), segunda (1996), tercera (2000) y cuarta (2004) ediciones.
- Director editorial del *Tratado Iberoamericano de Reumatología* (1998).

¿Qué es el Foro de Actualización de Estrategias Terapéuticas en Enfermedades Reumáticas (FAST)?

El FAST es una iniciativa de formación médica continuada en reumatología que pretende acercar al clínico reumatólogo los avances más recientes que se han producido en la especialidad. La tercera edición del FAST se celebró en Barcelona a finales de febrero de 2014, y fue posible gracias a la aportación económica, sin condicionantes para su utilización, de los laboratorios UCB, a los que desde aquí queremos agradecer muy sinceramente su generoso mecenazgo.

¿Con qué filosofía se concibió y desarrolló la reunión?

Los dos pilares básicos sobre los que se estableció el encuentro afectan tanto a su contenido como a la forma de su ejecución. En primer lugar, se procuró transmitir a la audiencia conocimientos actualizados, resumidos, concisos y de aplicabilidad práctica inmediata en la consulta diaria; el objetivo era que los asistentes pudieran salir de la reunión convencidos de estar en posesión de los instrumentos necesarios para garantizar la mejor calidad asistencial, con fundamento científico. Por otra parte, se estableció un sistema de transmisión del saber ágil, rápido y ameno, participativo e interactivo, con la introducción de mesas de controversia de formato dicotómico, donde dos ponentes mantenían posiciones opuestas ante un determinado dilema o interrogante clínico.

¿Podrían resumir brevemente el guión de contenidos de esta tercera edición del FAST recientemente celebrado en Barcelona?

Las dos primeras sesiones tuvieron lugar el viernes 28 de febrero por la tarde. En un formato más clásico se desarrollaron dos mesas redondas sobre actualizaciones en espondiloartritis y artritis psoriásica, que abarcaron aspectos tan interesantes como los nuevos tratamientos disponibles para combatir estas dolencias (el certolizumab pegol, por ejemplo), la necesidad de frenar el daño estructural, la definición de objetivos terapéuticos o la estrategia terapéutica más conveniente tras fallar el tratamiento con uno o dos anti-TNF clásicos.

Durante la mañana del sábado se celebraron tres mesas de controversia sobre: a) el uso de medicación biológica en el embarazo, b) las posibles implicaciones terapéuticas del hallazgo de sacroilitis no radiológica en una resonancia magnética de un paciente con lumbalgia, y c) la adherencia o no de nuestra práctica habitual a las pautas de dosificación establecidas en las fichas técnicas de los fármacos biológicos. En cada mesa de controversia, dos ponentes defendieron posiciones enfrentadas ante las cuestiones planteadas, con argumentación fundamentada en la evidencia y el razonamiento científico.

Todos los contenidos y reflexiones de las sesiones científicas se recogen, sintetizados, en las páginas de este suplemento de *Reumatología Práctica*.

¿Cuál es su impresión sobre los resultados finales de la reunión?

Nuestra impresión es muy satisfactoria. La convocatoria obtuvo una respuesta de asistencia sobresaliente. Fueron muchos

los reumatólogos españoles que acudieron a la llamada de renovación y actualización de sus conocimientos científicos en reumatología, y que, en nuestra opinión, salieron enriquecidos con nuevas herramientas e información para mejorar la atención a los pacientes. Desde nuestro punto de vista, y con los hechos ya consumados, creemos haber acertado en la confección del programa científico y de sus contenidos. Los ponentes que participaron en las distintas sesiones y conferencias del Foro exhibieron una adecuada maestría en la interpretación del encargo y su concepción, en la revisión de los contenidos y en la transmisión de conocimientos que se les pedía. Por su parte, los moderadores de las mesas agilizaron y guiaron el desarrollo de la reunión.

En las sesiones de controversia, concebidas con un formato de participación interactiva, se ofreció a la audiencia la posibilidad de participar en su desarrollo; los asistentes pudieron expresar su opinión sobre las alternativas expuestas en cada tema de controversia, lo que permitió evaluar la capacidad de comunicación y argumentación científica mostrada por los distintos ponentes en el enfrentamiento dicotómico de las distintas opciones.

«En las sesiones de controversia, concebidas con un formato de participación interactiva, se ofreció a la audiencia la posibilidad de participar en su desarrollo»

Finalmente, deseamos agradecer la ayuda brindada por la compañía UCB; estamos convencidos de que, sin su apoyo y su profesionalidad, no habríamos alcanzado el grado de excelencia científica y la buena ejecución que, creemos, ha demostrado esta nueva edición del FAST.

¿Les gustaría añadir alguna consideración más?

Bajo el lema «Avances que dejan huella», el Foro también ahondó en las experiencias hospitalarias a partir de acuerdos de riesgo compartido, en especial los basados en resultados clínicos. Asimismo, se aprovechó el encuentro para actualizar la información sobre la exploración de nuevas dianas y vías de señalización susceptibles de ser modificadas para mejorar la enfermedad reumática.

Una vez concluida la tercera edición del FAST, a los coordinadores científicos no nos queda sino agradecer la confianza que han depositado en nosotros tanto los reumatólogos que asistieron al foro como los que ahora se disponen a leer el resumen de los contenidos.



Inspired by **patients.**
Driven by **science.**