Actualidad en





CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Septiembre 2021

¿Por qué necesitamos consensos para el manejo de la dislipemia?



José María Gámez Martínez Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca

Asistimos a un descenso de la mortalidad cardiovascular en nuestro país, gracias a los avances terapéuticos. Pese a ello, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad¹.

La prevención cardiovascular es un pilar esencial, basada en un control global de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). El aumento del colesterol, especialmente el unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), es un potente factor para el inicio y el desarrollo de la aterosclerosis². De hecho, la hiperlipidemia es el FRCV que más contribuye a sufrir un infarto de miocardio³. Disponemos de tratamientos efectivos para el control del colesterol. Sin embargo, muchos estudios evidencian el mal control de los pacientes, tanto en prevención primaria⁴ como en secundaria⁵-6, que no alcanzan los objetivos diana de los principales FRCV ni de c-LDL.

Un consenso médico, según el Consejo Europeo, es una declaración pública sobre un aspecto concreto del conocimiento médico, basado en la evidencia y en el estado de la ciencia, realizado por un grupo representativo de expertos. Su principal objetivo es aconsejar a los profesionales en la toma de decisiones en diagnóstico, manejo o tratamiento⁷. ¿Necesitamos documentos de este tipo para el manejo de la dislipemia?

Las últimas guías europeas de manejo de la hipercolesterolemia⁸ plantean un sistema gradual de tratamiento que puede retrasar la consecución de objetivos de c-LDL, especialmente en pacientes con mayor riesgo, que son los que precisan mayores reducciones y más precoces.

El paciente, en prevención primaria o secundaria, es seguido en atención primaria, en cardiología, en medicina interna o en unidades de lípidos o, según el proceso, en varios niveles.

Por ello, es esencial consensuar el manejo de estos pacientes, independientemente del nivel de prevención o asistencial. Gracias a la visión multidisciplinar y al enfoque pragmático

con que se han elaborado los consensos de prevención primaria⁹ y secundaria de la Sociedad Española de Cardiología¹⁰, se consigue homogeneizar los criterios entre niveles asistenciales, un mejor manejo y una consecución de objetivos más precoz. Este tipo de documentos pulen algunos aspectos de las guías y matizan otros. En definitiva, facilitan el control del paciente, para conseguir los objetivos antes y mejorar su pronóstico. Sin duda, necesitamos consensos para el manejo de la dislipemia.

Referencias

- Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Disponible en: www.ine.es. Último acceso: 25/06/21.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-2472.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-952.
- 4. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. Eur J Prev Cardiol 2020 Mar 20;2047487320908698. DOI: 10.1177/2047487320908698.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J of Prev Cardiol 2020. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Anguita M, Gómez Doblas JJ y Barrios V. Grado de control del cLDL tras un síndrome coronario agudo en España. ¿Se utilizan adecuadamente los recursos terapéuticos existentes? Rev Esp Cardiol 2021;74:194-196.
- Council of Europe. Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices. (Recommendation (2001) 13 and explanatory memorandum). Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2002;96 Suppl 3:5-59.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-188.
- Barrios V, Escobar C, Anguita M, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes en prevención primaria. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. REC: CardioClinics 2021;56:118-128.
- Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol 2020;73:161-167.

Principales aportaciones de los consensos SEC



Carlos Escobar Cervantes Hospital Universitario La Paz, Madrid

A pesar de las recomendaciones realizadas por las guías de práctica clínica¹, lo cierto es que las cifras actuales de control de colesterol LDL (c-LDL) siguen siendo bastante pobres, tanto en prevención primaria, como secundaria². Por lo tanto, se hace necesario desarrollar estrategias concretas que permitan facilitar la consecución de los objetivos de c-LDL a través del tratamiento adecuado.

En este contexto, desde la Sociedad Española de Cardiología (SEC) se han publicado dos documentos de consenso con el objetivo de mejorar el control lipídico, tanto en prevención secundaria como primaria^{3,4}.

En el consenso de prevención secundaria se proponen tres algoritmos de abordaje sencillos y fácilmente aplicables, que abarcan tres escenarios diferentes del paciente con cardiopatía isquémica: escenario agudo (primer año tras el evento agudo), escenario crónico de pacientes con riesgo cardiovascular extremo y escenario crónico con riesgo cardiovascular muy elevado. Esto es relevante, ya que aunque en las guías europeas de dislipemia se sugiere que en prevención secundaria no todos los pacientes tendrían el mismo riesgo de presentar un nuevo evento cardiovascular¹, en el consenso de la SEC se realiza una clasificación que da mayor claridad en este punto. Así, aquellos pacientes con cardiopatía isquémica y alguna de las siguientes condiciones (diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular ateroesclerótica a otro nivel, ≥ 2 infartos de miocardio previos, infarto de miocardio en los 2 años previos, afectación de ≥ 2 vasos coronarios, cirugía de revascularización coronaria previa, síndrome coronario agudo en paciente joven, progresión de enfermedad cardiovascular a pesar de estar en objetivos, hipercolesterolemia familiar, lipoproteína (a) muy elevada) se consideran que tienen un riesgo cardiovascular extremo, y sobre los que habría que actuar rápidamente y con mayor intensidad para lograr los objetivos de control. En este mismo consenso se clasifican las diferentes alternativas terapéuticas hipolipemiantes, solas o en combinación, en función de su capacidad para reducir el c-LDL. Finalmente, según el tratamiento hipolipemiante previo (estatinas y si son a dosis máximas toleradas) y de los valores de c-LDL se realizan recomendaciones específicas acerca de cuál es el mejor tratamiento hipolipemiante (en monoterapia, o en combinación) en el momento de atender al paciente, con una posterior optimización del mismo a las 4-6 semanas en caso de un control insuficiente. Además, se ha desarrollado una aplicación específica (https://control-lipidico.app/) que facilita la aplicación práctica de dichos algoritmos3.

Más recientemente se ha publicado el consenso de prevención primaria también con el objetivo de lograr los objetivos de control de c-LDL en el menor tiempo posible. Como en todo paciente con dislipemia, inicialmente se debe estratificar el riesgo cardiovascular. Aunque en general se siguen las mismas recomendaciones que las guías europeas de dislipemia de 2019 en cuanto a la estratificación de riesgo cardiovascular, en este con-

senso se realizan ciertas matizaciones. Así por ejemplo, en los pacientes con un riesgo cardiovascular muy elevado, además se incluyen a los pacientes con enfermedad renal crónica moderada + albuminuria \geq 30 mg/g, así como a los sujetos con enfermedad vascular subclínica significativa tanto en territorio coronario como carotídeo. En los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, además de los pacientes incluidos en las guías de dislipemia, también se incluyen a los hipertensos con lesión de órgano diana, al igual que aquellos con lipoproteína (a) \geq 180 mg/dl y otro factor de riesgo. En los de riesgo cardiovascular moderado además de los indicados en las guías, también se incluyen a los varones > 55 años o mujeres > 60 años sin otros factores de riesgo cardiovascular. Finalmente, también se presenta un listado bastante completo de factores que modulan el riesgo cardiovascular al alza en caso de estar presentes⁴.

Con respecto a los tratamientos hipolipemiantes, además de los indicados en el consenso de prevención secundaria, que se clasifican en función de su capacidad para reducir el c-LDL, también se incluyen al ácido bempedoico (solo o en combinación) y la combinación de nutracéuticos con evidencias científicas. Finalmente, se plantean cuatro algoritmos según el riesgo cardiovascular. Los algoritmos de prevención primaria para los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto son bastante similares a los planteados en los pacientes en prevención secundaria (riesgo cardiovascular muy elevado y extremo, respectivamente). En cambio, en los algoritmos de pacientes con riesgo cardiovascular bajo y moderado, se insiste de manera importante en los cambios en el estilo de vida antes de comenzar con el tratamiento hipolipemiante, excepto en los casos de elevaciones marcadas de c-LDL en los que además de insistir en el estilo de vida saludable se iniciaría directamente el tratamiento hipolipemiante. Ahora bien, aunque es importante insistir en los cambios en el estilo de vida, se debe reevaluar a estos pacientes a las 8-12 semanas para intentar optimizar el tratamiento, iniciando la terapia hipolipemiante en caso de que haya resultado insuficiente. Al igual que en el consenso de prevención secundaria, en el de prevención primaria se ha desarrollado una aplicación (https://secardiologia.es/control-lipido-prev-primaria/) para facilitar su aplicación en el día a día.

En definitiva, la aplicación de los algoritmos propuestos desde la SEC va a facilitar de una manera sencilla, rápida y práctica la consecución de los objetivos de c-LDL tanto en prevención primaria como secundaria.

Referencias

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111-188.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2020 Aug 28 Epub ahead of print. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2020;73:161-167.
- Barrios V, Escobar C, Anguita M, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes en prevención primaria. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. REC CardioClinics. 2021;56:118-28.

Tratamiento combinado o tratamiento escalonado. ¿Cuál es la mejor opción?



Juan Cosín Sales Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Valencia

Uno de los principales desafíos para los médicos que tratamos a pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica es reducir el riesgo de eventos vasculares mortales, hospitalizaciones y necesidad de revascularización. En esto, el colesterol LDL (c-LDL) desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares derivados de ella. Además, la reducción de sus niveles mediante tratamientos farmacológicos, se acompañan una reducción de eventos cardiovasculares relacionados con la aterosclerosis e incluso de una regresión de las placas de ateroma1. Por ello, cuanto antes y cuanto más bajemos los niveles de c-LDL antes comenzaremos con la reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares. Esto ya se demostró hace varios años en el estudio PROVE IT-TIMI 222, cuanto más reducíamos los niveles de c-LDL desde el evento coronario con una estatina de alta intensidad (atorvastatina 80) en comparación con una estatina de menor intensidad (pravastatina 40), mayores y más precoces beneficios obteníamos, empezando a encontrar las primeras diferencias en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares al mes de tratamiento, favoreciendo la reducción intensiva de c-LDL.

Sabemos que las últimas guías de práctica clínica de la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) para el manejo de la dislipemia³ recomiendan un abordaje del tratamiento de forma escalonada, empezando con estatinas de alta intensidad a la máxima dosis tolerada, que es el tratamiento fundamental para estos pacientes, y a las semanas de seguimiento, si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico de c-LDL, se recomienda continuar con las terapias no estatínicas, inicialmente ezetimiba y a continuación inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9) hasta alcanzar el objetivo terapéutico. Es cierto que la investigación clínica se ha realizado siguiendo este esquema, pero a menudo estos pacientes también requerirán un tratamiento hipolipemiante no estatínico para alcanzar el objetivo de c-LDL, especialmente para pacientes con riesgo muy alto, cuyo objetivo actual de c-LDL ha de ser menor de 55 mg/dl o una reducción del 50% del valor basal (el menor de los 2) y/o con niveles basales muy elevados de c-LDL4. Nosotros analizamos este dato en pacientes tras el alta de un síndrome coronario agudo (SCA) y para conseguir los objetivos terapéuticos en el menor plazo posible, aproximadamente un 47% de ellos precisarían tratamiento combinado (mayoritariamente ezetimiba y estatina de alta intensidad) desde el momento del alta hospitalaria⁵.

La terapia de combinación inicial mejora la adherencia y la posibilidad de alcanzar el objetivo terapéutico de c-LDL a largo plazo, como lo demuestra el estudio Treat Stroke to Target, en el que la combinación de ezetimiba y estatinas aumentó la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de c-LDL en 3 veces⁶. La disponibilidad de una combinación fija de ezetimiba y una dosis alta de una estatina de alta

intensidad que permita su uso desde el inicio del tratamiento hipolipemiante, probablemente mejorará la adherencia del paciente. Para los pacientes con intolerancia a las estatinas y niveles elevados de c-LDL, la combinación inicial con ezetimiba y ácido bempedoico reduce los niveles de c-LDL en un 40% y se podría usar en intolerantes a estatinas también desde el inicio. Este modo de pautar el tratamiento hipolipemiante, en una combinación fija desde el inicio, es lo mismo que se recomienda para el manejo de la hipertensión arterial en las guías ESC/ESH⁷ correspondientes, basándose en la idea de mejorar la adherencia y el número de pacientes bien controlados, ambos argumentos igualmente válidos para el control de la dislipemia.

De hecho, un Grupo de Trabajo de la EAS, en la que figuran muchos de los autores de las guías para el manejo de las dislipemias, recientemente han publicado un documento que recomienda la terapia de combinación de estatina de alta intensidad-ezetimiba en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica con niveles basales de c-LDL ≥ 100 mg/dl desde el inicio de su tratamiento⁸. En este documento, recomiendan considerar en un segundo tiempo el tratamiento complementario con iPCSK9 en pacientes que no alcanzan el objetivo de c-LDL en terapia de combinación de estatina-ezetimiba.

En conclusión, el tratamiento combinado con estatina de alta intensidad y ezetimiba desde el inicio tiene claras ventajas prácticas al permitir utilizar el momento del alta hospitalaria, de gran importancia para el paciente y familiares, para instaurar el tratamiento que más probablemente nos permitirá alcanzar el objetivo terapéutico, además de evitar el seguimiento repetido, y permitirá a los pacientes estar en el objetivo lo antes posible, con un impacto favorable en la reducción de eventos cardiovasculares.

Referencias

- Guijarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. Clin Investig Arterioscler. 2021 May;33 Suppl 1:25-32.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early
 and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary
 syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol.
 2005;46:1405-10.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41:111–188.
- F. Schiele, F. Ecarnot, R. Chopard. Coronary artery disease: risk stratification and patient selection for more aggressive secondary prevention. Eur J Prev Cardiol 24 (2017) 88-100.
- Manzano S, Flores PJ, Castillo AM, et al. Repercusión en la práctica clínica del nuevo consenso de la SEC para mejorar el control lipídico tras SCA. REC: CardioClinics 2021. doi.org/10.1016/j.rccl.2020.03.008.
- P. Amarenco, J.S. Kim, J. Labreuche, et al. Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 382 (2020) 9.
- Williams B, Mancia C, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-3104.
- 8. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. Atherosclerosis, 2021;325;99-109.

NU2/

Aportaciones clínicas de la combinación rosuvastatina/ezetimiba



Vivencio Barrios Alonso Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid Coordinador de la newsletter Actualidad en Cardiología Clínica

El cumplimiento de los objetivos recomendados por las guías de dislipemia no siempre es fácil, especialmente en pacientes de elevado riesgo cardiovascular y es precisamente en estos pacientes en los que tenemos que hacer un mayor esfuerzo terapéutico, ya que son los que tienen peor pronóstico y, por tanto, donde el impacto de la intervención es mayor.

La terapia con estatinas sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la dislipemia. Los objetivos de las guías, cada vez más exigentes, obligan a utilizar habitualmente estatinas de alta potencia a la dosis máxima en todos los pacientes con riesgo alto o muy alto y en ese contexto cabe recordar que rosuvastatina está considerada la estatina con mayor capacidad de reducción de colesterol LDL (c-LDL).

La rosuvastina sola y en combinación ha demostrado en múltiples estudios clínicos su eficacia para la disminución del c-LDL, además de reducir los triglicéridos y aumentar discretamente el colesterol HDL (c-HDL). Diversos estudios han analizado la eficacia y seguridad de la combinación rosuvastatina/ezetimiba. Así, en el EXPLORER se observó la superioridad de la combinación rosuvastatina/ezetimiba frente a la monoterapia con rosuvastatina. En dicho estudio, se aleatorizaron a casi 500 pacientes de alto y muy alto riesgo a recibir rosuvastatina 40 mg o rosuvastatina 40 mg combinada con ezetimiba 10 mg. La reducción de c-LDL fue superior en la terapia combinada (70% de reducción media frente al 57% en monoterapia), con reducciones también superiores en colesterol total y triglicéridos. Consecuentemente, en sendas categorías de riesgo, el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia. Así, en el grupo de muy alto riesgo, rosuvastatina/ezetimiba logró alcanzar el control de c-LDL en más del doble de pacientes que el grupo en monoterapia. En otro estudio de la terapia combinada rosuvastatina/ ezetimiba (GRAVITY), se compararon las dosis baja y media de rosuvastatina (10 y 20 mg) frente a las dosis más altas de simvastatina (40 y 80 mg), añadiendo en todos los casos ezetimiba. Como era esperable, los pacientes con mayor reducción del c-LDL fueron aquellos con combinación de rosuvastatina 20 y ezetimiba 10. Además, hay que destacar el mayor porcentaje de pacientes controlados con la combinación de rosuvastatina a cualquier dosis que con la dosis equivalente de simvastatina.

En hipercolesterolemia familiar, el estudio MRS-ROZE¹ comparó también el uso de rosuvastatina en monoterapia frente a terapia combinada. Casi 400 pacientes fueron aleatorizados a las dosis de rosuvastatina disponibles en el mercado frente a las mismas dosis en terapia combinada. Tanto de manera global, como para cada una de las dosis estudiadas de manera individual (5, 10 y 20 mg sin/con ezetimiba 10 mg), el grupo de terapia combinada fue en todos los casos superior a la monoterapia, llegando a un 15% más de reducción en algunos grupos. En este estudio, también se observaron diferencias significativas en el aumento de c-HDL favorables a la terapia combinada.

En el contexto de prevención secundaria, un estudio de Wang y et al.² demostró que la utilización de la terapia combinada logró una mejoría en la carga aterosclerótica coronaria y mejoró su estabilidad, con una tasa significativamente menor de la variable combinada infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardiovascular o ictus.

Estos estudios y otros se recogen en una revisión muy actual de las principales evidencias con rosuvastatina sola y en combinación con ezetimiba en el tratamiento hipolipemiante tanto en monoterapia como en terapia combinada³.

Recientemente, se han publicado dos documentos de consenso SEC para el manejo de las dislipemias en prevención primaria y secundaria. En ambos casos, se aboga por la terapia intensiva precoz para lograr los objetivos de c-LDL en pacientes de riesgo alto o muy alto lo antes posible. Así, se recomienda utilizar pronto, incluso como terapia inicial, el tratamiento combinado con una estatina de alta potencia (como rosuvastatina) y ezetimiba, buscando la estrategia más eficiente para alcanzar los objetivos de c-LDL de forma rápida y eficaz^{4,5}.

Por otra parte, no se debe olvidar que la adherencia terapéutica es un tema fundamental en el paciente crónico, y más aún en el de alto riesgo cardiovascular, que habitualmente esta polimedicado. La utilización de una combinación fija que permita reducir el número de comprimidos tiene siempre un impacto positivo en el cumplimiento, lo que asegura obtener el efecto que se desea conseguir. En este sentido, se ha confirmado estas ventajas al comparar los resultados con la combinación fija de rosuvastatina/ ezetemiba frente a la asociación libre de ambos fármacos⁶.

Referencias

- Kim K-J, Kim S-H, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus
 rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter
 Randomized Study of ROsuvastatin and eZEtimibe). Cardiovasc Ther 2016;34:371-82.
- Wang X, Zhao X, Li L, et al. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease. Heart Lung Circ 2016;25:459-65.
- Barrios V, Escobar C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesteremia according to cardiovascular risk. Expert Rev Clin Pharmacol 2021 [in press] DOI: 10.1080/17512433.2021.1925539.
- Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier A, Cosín-Sales J et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso. Rev Esp Cardiol 2020;73(2):161-67.
- Barrios V, Escobar C, Anguita M, Arrarte VI, Campuzano R, Juan Cosín-Sales J, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol 2020; REC Cardio Clinics 2021;52(6):118-128.
- Katzmann JL, Sorio-Vilela F, et al. Non-statin lipid-lowering over time in very-highrisk-patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDLc. Clin Res Cardiol 2020 doi.org/10.1007/s00392-020-01740-8.

Con la colaboración de:

