



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARIS

FORO LES 2017

Afección primaria del aparato respiratorio en el lupus eritematoso sistémico

Dr. Javier Narváez
Servei de Reumatologia
Hospital Universitari de Bellvitge



Contenido

- Afectación pulmonar primaria en el LES: generalidades.
- Revisión de las manifestaciones más infrecuentes.
 - ❑ Síndrome del pulmón encogido.
 - ❑ Neumonitis lúpica aguda.
 - ❑ Hemorragia alveolar difusa.
 - ❑ Enfermedad pulmonar intersticial difusa (NINE, NIU, NO).

Afección pulmonar en el LES

- Las **infecciones** son la causa más frecuente de afectación parenquimatosa pulmonar en esta enfermedad, por lo que debe ser la primera sospecha a considerar en los pacientes con síntomas respiratorios y fiebre.

The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients

WJ Zhou and CD Yang

Department of Rheumatology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China

487 pacientes ingresados por fiebre (2002-2007).

- ❑ **Infección: 53%** (256 pacientes)
 - Respiratorias: 62.6%
 - Urinarias: 8.6%
 - Cutáneas: 8.3%

- ❑ **Actividad de la enfermedad: 43%** (206 pacientes)

- ❑ **Coexistencia proceso infeccioso + reactivación de la enfermedad: 2%** (8)

- ❑ **Neoplasias: 1%** (4)

- ❑ **Miscelánea: 1%** (fármacos, sd hemofagocítico, pancreatitis).

Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus



Localization and cause of severe infection

	N	%
Localization		
Respiratory	425	35.5
Urinary tract	180	15.0
Soft tissues	159	13.3
Bacteremia/sepsis	141	11.8
Gastrointestinal	108	9.0
Septic arthritis	39	3.3
CNS	33	2.8
Endocarditis	11	0.9
Others	102	8.5
Total	1198	100
Agent		
Bacteria	622	51.9
Mycobacterium	42	3.5
Fungus	27	2.3
Virus	143	11.9
Unknown	364	30.4

CNS, central nervous system.

Afección pulmonar primaria en el LES.

- **Complicación no tan bien conocida como la de otros órganos mayores.**
 - Prevalencia desconocida: 5% - 90%.
 - Todos sus componentes (vías respiratorias superiores, parénquima y vasculatura pulmonar, pleura y diafragma) pueden verse afectados en el curso de la enfermedad.
 - **Enfermedad pleural.**
 - **Afección de la vía aérea superior e inferior (bronquiolitis folicular, bronquiolitis obliterante).**
 - **Neumonitis lúpica aguda (NLA).**
 - **Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).**
 - **Hipoxemia aguda reversible.**
 - **Hemorragia alveolar difusa.**
 - **Síndrome del pulmón encogido.**
 - **Hipertensión pulmonar primaria.**
 - **Tromboembolismo pulmonar.**

Afección pulmonar primaria en el LES

- ❑ Se desconocen los factores de riesgo relacionados con la aparición de estas complicaciones.
- ❑ Tampoco está bien perfilado el espectro clínico ni el pronóstico de algunas de las manifestaciones más infrecuentes como la NLA, la EPID, o el síndrome del pulmón encogido.
- ❑ La aparición de complicaciones respiratorias influye en el pronóstico y en el daño acumulado de la enfermedad, aunque no se sabe cuanto ni en qué manera.
- ❑ Puesto que el espectro de las manifestaciones pulmonares es muy amplio, no todas las complicaciones van a influir del mismo modo.

Afección pulmonar primaria en el LES

ABSTRACT NUMBER: 1612 • 2017 ACR/ARHP Annual Meeting

Primary Respiratory Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Data from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) Cohort

Javier Narváez¹, Helena Borrell², Fernando Sánchez-Alonso³, Iñigo Rúa-Figueroa⁴, Francisco Javier López Longo⁵, María Galindo⁶, Jaime Calvo-Alén⁷, Jose Luis Andreu⁸, Mariano Andres⁹, Juan José Alegre¹⁰, Ricardo Blanco¹¹, Tatiana Cobo-Ibáñez¹², Gema Bonilla¹³, Alina Boteanu¹⁴, Elvira Diez Alvarez¹⁵, Antonio Fernandez-Nebro¹⁶, Mercedes Freire¹⁷, Marian Gantes¹⁸, Paloma Garcia de la Peña¹⁹, Rosario García-Vicuña²⁰, José Hernández Beiraín²¹, Maria Loreto Horcada²², Jesus Ibañez²³, Antonio Juan²⁴, Nuria Lozano-Rivas²⁵, José Luis Marengo de la Fuente²⁶, Rafael-Benito Melero González²⁷, Carlos Alberto Montilla-Morales²⁸, Mireia Moreno²⁹, Alejandro Olivé³⁰, Maria Teresa Oton Sanchez³¹, Angela Pecondon-Español³², Esther Ruiz Lucea³³, Ana Sánchez Atrio³⁴, Gregorio Santos-Soler³⁵, Francisco Toyos³⁶, Esther Uriarte Isacelaya³⁷, Tomas Ramón Vazquez Rodriguez³⁸, Joan Miquel Nolla² and JM Pego-Reigosa³⁹, ¹Rheumatology Department, Hospital de Bellvitge. Barcelona. Spain, L'Hospitalet de

Afección pulmonar primaria en el LES

- **RELESSER-TRANS.**

Manifestaciones analizadas.

- Pleuritis
- NLA (interstitial alveolitis/pneumonitis según definición BILAG 2004)
- EPID (pulmonary fibrosis según definición SLICC)/SDI
- Hemorragia alveolar difusa (pulmonary hemorrhage/vasculitis BILAG 2004)
- Síndrome del pulmón encogido (BILAG 2004)
- Hipertensión pulmonar primaria (SDI)
- Tromboembolismo pulmonar (incluyendo los casos registrados de infarto pulmonar según definición SDI).

Exclusión de infecciones, toxicidad por fármacos, EPOC, exposición laboral, y neoplasias.

Afección pulmonar primaria en el LES

- RELESSER-TRANS.

N=3215

- 91% mujeres
- Edad media al dx de LES: 37 (DE*:13, rango 19–86)
- Tiempo de evolución de la enfermedad (mediana): 118 meses (DE:98; rango 61–196).

*DE = desviación estándar

Afección pulmonar primaria en el LES

Prevalencia: 11.3% (N=365)

RELESSER	EUROLUPUS project ¹	GLADEL ²
11.3%	7%	28%

La afección pleuropulmonar primaria se presenta **como máximo en una cuarta parte** de los pacientes con LES en el curso de la enfermedad.

- Una complicación: 289 (79.2%)
- Dos: 56 (15.3%)
- Tres: 19 (5.2%)
- Cuatro: 1 (0.3%)

¹Cervera R et al. *Autoimmun Rev* 2006

²Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL). Haye Salinas MJ et al. *Lupus* 2017

Prevalencia

	RELESSER	GLADEL*	Literatura
Pleuritis	21%	24%	Clínica: 16%-50% Autopsia: >90%
NLA	3.6%	2.3%	1%-4%
EPID	2%	1.4%	Clínica: 1.4%-3% Autopsia: 13%
Hemorragia alveolar	0.8%	1.1%	0.6%-1.6% Pacientes hospitalizados: 3.7-6% Autopsia: 12%-25%
Sd pulmón encogido	0.8%	1.6%	1.1%- 1.53%
HTP primaria	2.4%	2.2%	1.8%-4.2%
Tromboembolismo pulmonar (incluyendo infarto pulmonar)	2.4%	1.7%	Clínica: 1.2%- Autopsia: 7.8%

*Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL). Haya Salinas MJ et al. Lupus 2017

Afección pulmonar primaria en el LES

- **Tiempo medio de evolución de la enfermedad al dx de la complicación respiratoria: 5.8 (DE:8.3) años.**

Cohorte LUMINA*: 5.3 años

Debut del LES: 4% (incluyendo casos de pleuritis, NLA, hemorragia alveolar, sd. del pulmón encogido, y tromboembolismo pulmonar.

Pleuritis	7.6 (8.6)
NLA	5.4 (7.6)
EPID	7.7 (10.5)
Hemorragia alveolar	5.2 (7.5)
Sd pulmón encogido	6 (6.8)
HTP primaria	9.2 (9.2)
Tromboembolismo pulmonar (incluyendo infarto pulmonar)	3.9 (7.9)

Afección pulmonar primaria en el LES

- **S-SLEDAI** (media \pm DE): Afección pulmonar 3.65 ± 2.25 p<0.001
No afección pulmonar 2.72 ± 2.43
- ✓ Enfermedad activa (S-SLEDAI score ≥ 6 en la última visita): 46%

	RELESSER	GLADEL
Cutánea	57%	79%
Músculo-esquelética	78%	84%
Pericarditis	29%	
Nefritis	39%	40%
Neuropsiquiátrica	11%	14%
Cardíaca no isquémica	16%	14%
Gastrointestinal	5%	
Hematológica	45%	48%
Vasculitis	8%	

Afección pulmonar primaria en el LES

- **SLICC/SDI** (media \pm DE): Afección pulmonar 2.39 ± 3.34 $p < 0.001$
No afección pulmonar 0.90 ± 1.40

Excluyendo las manifestaciones pulmonares del SDI:

Afección pulmonar 1.57 ± 2.13 $p < 0.01$
No afección pulmonar 0.62 ± 1.22

Las complicaciones respiratorias representan aproximadamente el 35% del daño acumulado en los pacientes con LES.

Factores de riesgo

	Odds Ratio	95% Confidence Interval	P
Female sex	0,86	0,57 - 1,29	0,45
Age	1,03	1,02 - 1,04	0.000
Tobacco	1,13	0,88 - 1,45	0,35
SLEDAI score	1,03	1,00 - 1,07	0,02
Arthritis	1,35	0,99 - 1,85	0,06
Raynaud phenomenon	1,41	1,09 - 1,84	0,01
Severe lupus nephritis*	1,56	1,18 - 2,06	0,002
Secondary antiphospholipid syndrome	2,2	1,63 - 2,97	0.000
Anti-RNP antibodies positivity	1,32	1,00 - 1,75	0,054
Non-ischemic cardiac disease	2,81	1,90 - 4,16	0,000
Vasculitis	1,81	1,25 - 2,62	0,002
Hematologic abnormalities	1,31	1,00 - 1,71	0,048
Neuropsychiatric manifestations	1,49	1,11 - 2.02	0,009
Gastrointestinal involvement	2,05	1,14 - 3,67	0,016
Hepatitis	0,75	0,35 - 1,60	0,453

*Including classes III, IV, V and mixed III/IV + V

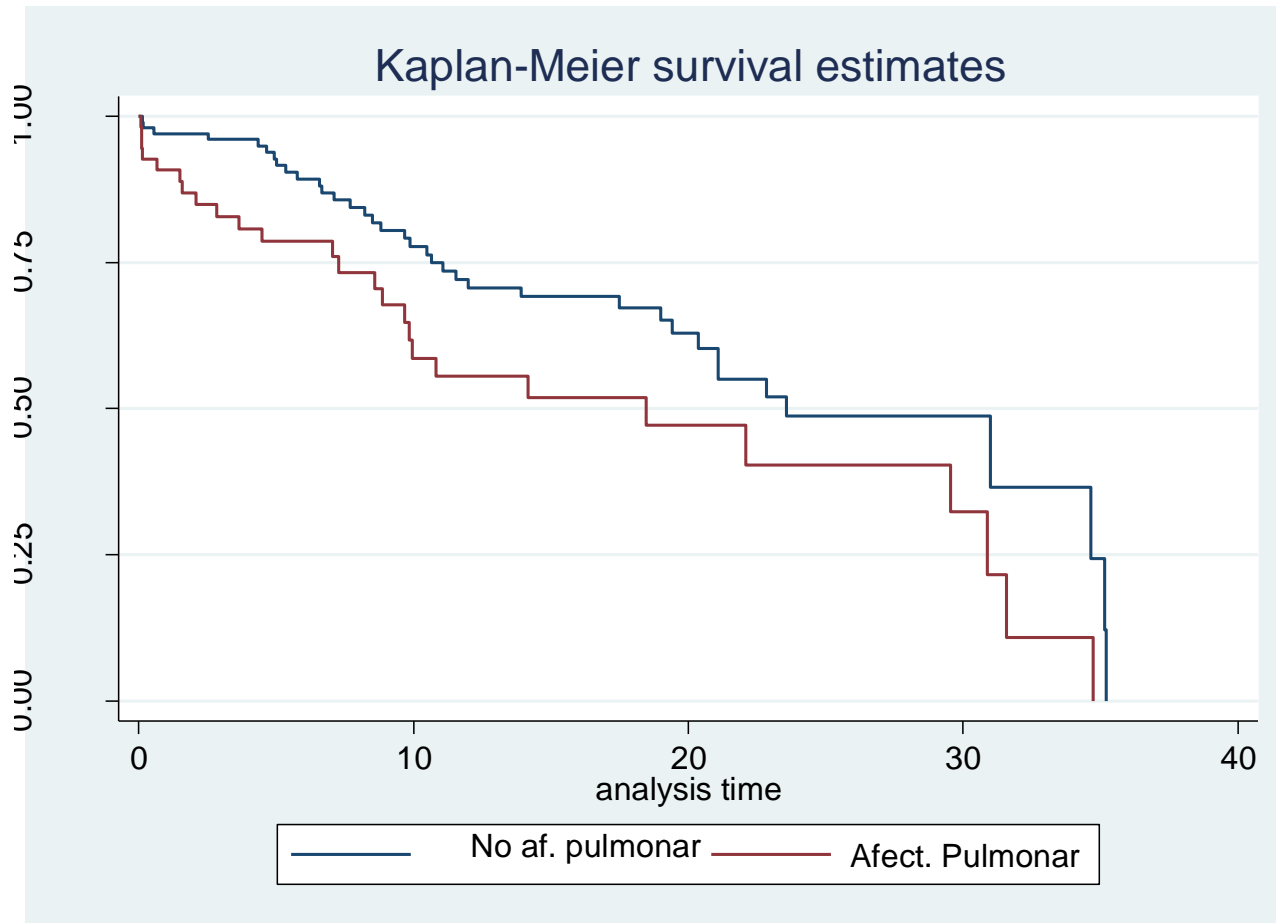
Afección pulmonar primaria en el LES

Comorbilidad.

- Las complicaciones respiratorias representan aproximadamente el 35% del daño acumulado en los pacientes con LES.
- Un 21-22% de los pacientes con NLA o hemorragia pulmonar que sobreviven, desarrolla posteriormente una fibrosis pulmonar.
- Cohorte LUMINA¹: daño pulmonar acumulado (SDI) a los 5 años: 7.6%
10 años: 11.6%
- El daño pulmonar acumulado se correlaciona con el deterioro en las pruebas funcionales respiratorias en pacientes con LES.²

Afección pulmonar primaria en el LES

Mortalidad



Survival rates 95.6% versus 82.2%, $p=0.030$

Mortalidad

	HR	95% Confidence Interval	<i>P</i>
Pleuropulmonary manifestations	3.13	1,56 – 6,28	0.001
Age	0.99	0.96-1.01	0.293
Gender	0.89	0.31-2.52	0.825
Infections	0.79	0.39-1.59	0.506
Nephritis	0.74	0.23-2.39	0.612
Cardiac disease	1.01	0.42-2.42	0.978
Cardiovascular events	1.57	0.32-7.66	0.577
SLEDAI score	1.08	1.00-1.16	0.052
SLICC score	0.79	0.69-0.92	0.002

Cox regression of predictors of mortality in lupus patients from the RELESSER-TRANS cohort

Mortalidad

	Kaplan Meier (Tasas de supervivencia con y sin la manifestación)	<i>P</i> (Log-rank test)
Pleuritis	82.9% <i>versus</i> 95.6%	0.101
Tromboembolismo pulmonar	88.7% <i>vs</i> 95.6%	0.253
Sd. Pulmón encogido	80.9% <i>vs</i> 95.6%	0.567
EPID	79.7% <i>vs</i> 95.6%	<0.01
Neumonitis aguda	78.6% <i>vs</i> 95.6%	<0.01
Hipertensión pulmonar primaria	76.1% <i>vs</i> 95.6%	<0.01
Hemorragia pulmonar	55.6% <i>vs</i> 95.6%	<0.001

Conclusiones

- Exceptuando la enfermedad pleural, el resto de complicaciones respiratorias son infrecuentes presentándose en menos del 4% de los pacientes.
- La manifestación pulmonar más frecuente del LES es la neumonitis aguda.
- Aunque las manifestaciones pleuro-pulmonares pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad, lo más habitual es que se presenten en fases avanzadas del LES (media 5-6 años de evolución).
- Generalmente ocurren en pacientes con enfermedad activa y grave, siendo frecuente la afección previa o concomitante de otros órganos mayores.

Conclusiones

- Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones, **ninguno de ellos modificable**: edad avanzada, actividad de la enfermedad (SLEDAI), positividad de los Ac anti-RNP y antifosfolípidos, la presencia de fenómeno de Raynaud, y la afección previa o concomitante de otros órganos mayores (renal, neuropsiquiátrica, cardíaca no isquémica, gastrointestinal, hematológica, vasculitis).
- Las manifestaciones pleuro-pulmonares representan aproximadamente el 35% del daño acumulado en los pacientes con LES (SDI) y son un factor independiente relacionado con una mayor mortalidad.
- Las complicaciones con peor pronóstico son la EPID, la neumonitis aguda, la hipertensión pulmonar primaria y la hemorragia alveolar.

Síndrome del pulmón encogido

- **Frecuencia:** 0.8-1.6%.
- **Patogenia:** inflamación de la pleura parietal diafragmática + disfunción (¿miopatía?) diafragmática.
- **Cuadro clínico:** disnea de esfuerzo de intensidad variable + dolor torácico pleurítico en el 76% de los casos.

Puede ser la primera manifestación del LES (9%)

Posible asociación con los anti-RNP.

- **Diagnóstico:**

Rx tórax: elevación uni o bilateral (73% de los casos) del diafragma

PFRs: trastorno restrictivo con ↓ TLC y DLCO (en ausencia de EPID y de HTP).

↓ PIM y PEM diafragmática.

TACAR: atelectasias bibasales y derrame pleural leve (47%). **Descarta EPID.**



Síndrome del pulmón encogido

- **Tratamiento.**

- Prednisona dosis medias o altas.
- Beta-2-adrenérgicos inhalados.
- ¿Teofilina?
- Inmunosupresores: CYC, MMF, MTX.
- También se ha ensayado rituximab con buenos resultados en casos refractarios.

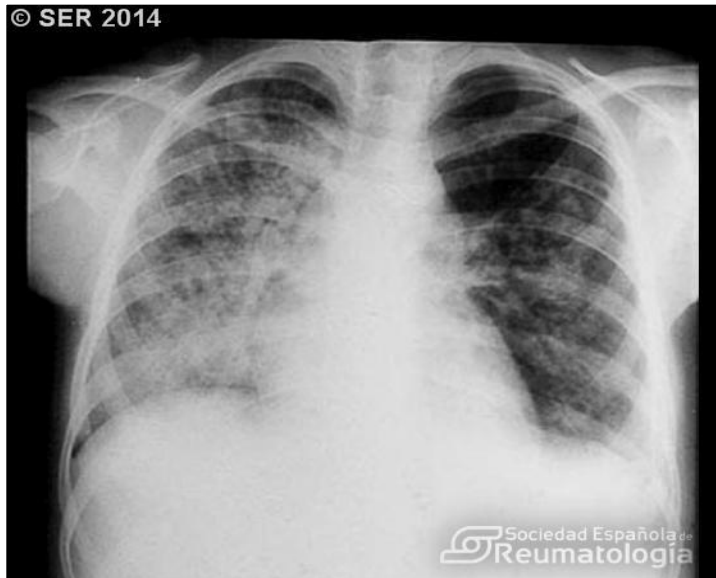
- **Pronóstico.**

Baja mortalidad (< 20%).

Frecuentemente secuelas en forma de trastorno restrictivo residual.

Hemorragia alveolar aguda

- **Frecuencia:** 0.6%-1.6%.
Pacientes hospitalizados: 3.7-6% / Autopsia: 12%-25%
 - **Cuadro clínico:** inicio agudo con febrícula/fiebre, tos con **hemoptisis**, disnea → insuf respiratoria, y **anemia**.
La hemoptisis es frecuente, pero hasta un 40-60% de pacientes no la presentan al inicio del cuadro, y algunos no la presentan nunca.
Puede ser la forma de presentación de la enfermedad (20% de los casos).
Con frecuencia hay afectación de otros órganos vitales (nefritis: 50% de los casos).
- Rx tórax:** infiltrados alveolares bilaterales difusos o parcheados de predominio en lóbulos inferiores.
- TACAR:** áreas mal definidas de vidrio deslustrado o consolidaciones.



Hemorragia alveolar aguda

- **Diagnóstico:** tríada de **anemia, hemoptisis e infiltrados alveolares.**
 - **Broncoscopia con BAL:** presencia de hematíes (hemorragia reciente) o bien de macrófagos cargados de hemosiderina (hemorragia subaguda).
 - **Aumento de la DLCO en las PFR** (ya que éste es captado por la hemoglobina libre alveolar).
 - Diagnóstico diferencial con otros sd. renopulmonares (ANCA y Ac anti-MBG).
- **Tratamiento.**
 - Pulsos de Metilprednisolona 1-0.5 g/día x 3 días, seguidos de 1 mg/kg/día + CYC IV (o RTX 375 mg/m² x 4 semanas) → AZA o MMF.
 - La eficacia de la plasmaféresis y de las inmunoglobulinas IV es controvertida (no hay clara evidencia de que mejoren el pronóstico).
 - Añadir cobertura antibiótica empírica de amplio espectro hasta hasta que la posibilidad de infección se haya excluido (frecuentemente se infectan en la UCI).
- **Pronóstico.**

Mortalidad cercana al 40-50%.

Puede reaparecer varias veces en un mismo paciente. En estos casos parece ser útil el Rituximab (RAVE)

Secuelas a largo plazo: desarrollo de fibrosis pulmonar (21%).

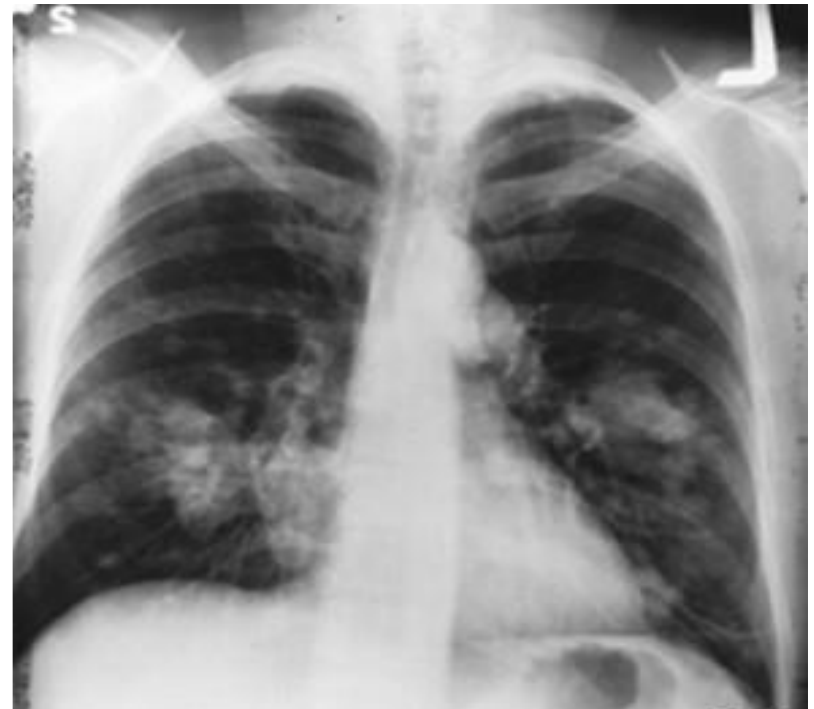
Neumonitis lúpica aguda

- **Frecuencia:** 1-4%.
- **Cuadro clínico:** inicio agudo con fiebre, dolor pleurítico, tos en ocasiones con hemoptisis, y disnea → insuf respiratoria.

Puede ser la primera manifestación del LES.

Posible asociación con Ac anti SSA/Ro (no confirmada en el estudio RELESSER).

- **Rx tórax:** infiltrados alveolares uni o bilaterales, de predominio en lóbulos inferiores. La presencia de un pequeño derrame pleural es frecuente (50%).
- **TCAR:** áreas de vidrio deslustrado con áreas de consolidación parcheada bilaterales.
- **Diagnóstico:** pruebas de imagen y broncoscopia (BAL) para descartar infección.
Biopsia pulmonar quirúrgica o mediante criobiopsia transbronquial en casos necesarios.



Neumonitis lúpica aguda

- **Tratamiento.**

- GLC 1 mg/kg/día + cobertura antibiótica empírica de amplio espectro hasta que la posibilidad de infección se haya excluido.
- Si no hay mejoría en 72 horas o si el paciente se encuentra en estado crítico desde el principio pueden administrarse pulsos de metilprednisolona (1 g día x 3 días) y añadir tto inmunosupresor (CYC IV → AZA o MMF).
- En casos refractarios podrían ser útiles la plasmaféresis, las inmunoglobulinas IV o el rituximab.

- **Pronóstico.**

Mortalidad 40%-21.5% durante el primer episodio

Secuelas a largo plazo: trastorno restrictivo (50%) o desarrollo de fibrosis pulmonar (22%).

EPID (Neumonitis intersticial crónica)

- **Frecuencia EPID clínica:** 1.4-3%.

Hay casos que cursan de forma subclínica (prevalencia del 13% en autopsias).

- **Tipo histológico:** el más frecuente es el patrón de NINE (muchas veces fibrosante), seguido de la NIU. También se ha descrito la Neumonía organizativa (NO; antigua BONO-BOOP) y la neumonía intersticial linfoide.
- **Cuadro clínico** (excepto NO): tos seca repetitiva y disnea de esfuerzo → insuf respiratoria. Crepitantes secos tipo “velcro” (75%), acropaquias y signos de cor pulmonale.
- **Diagnóstico:**
 - Despistaje con PFRs: espirometría + TLC + DLCO.
 - Rx tórax:** técnica muy poco sensible en estadios iniciales.
 - **Confirmación por TACAR.**

Lavado broncoalveolar: no debe realizarse de forma sistemática; sólo en casos seleccionados si ayuda en el dx diferencial.

Biopsia pulmonar (quirúrgica o mediante criobiopsia transbronquial): para establecer un diagnóstico histoespecífico sólo en casos “atípicos”.

Propuesta de tratamiento de la NINE

Grupo 1

**Asintomática
(diagnóstico radiológico)
PFR estables**



**No tto específico
Tu NML no te dejará
dar MTX**

Grupo 2

**Sintomática
Deterioro lento de las PFR (CVF > 60% y DLCO > 40%)
Afectación limitada en el TACAR torácico**



Prednisona dosis medias-altas + MMF* (o AZA)

Grupo 3

Sintomática
Deterioro rápido de las PFR (CVF < 60% y DLCO < 40%)
Afectación extensa en el TACAR torácico



Prednisona (1 mg/kg) o metilprednisolona IV
Ciclofosfamida: pulsos mensuales de 750 mg/m² de superficie corporal durante 6 meses
posteriormente de forma trimestral hasta completar 1 año ↔*MMF



Mejoría / Estabilización

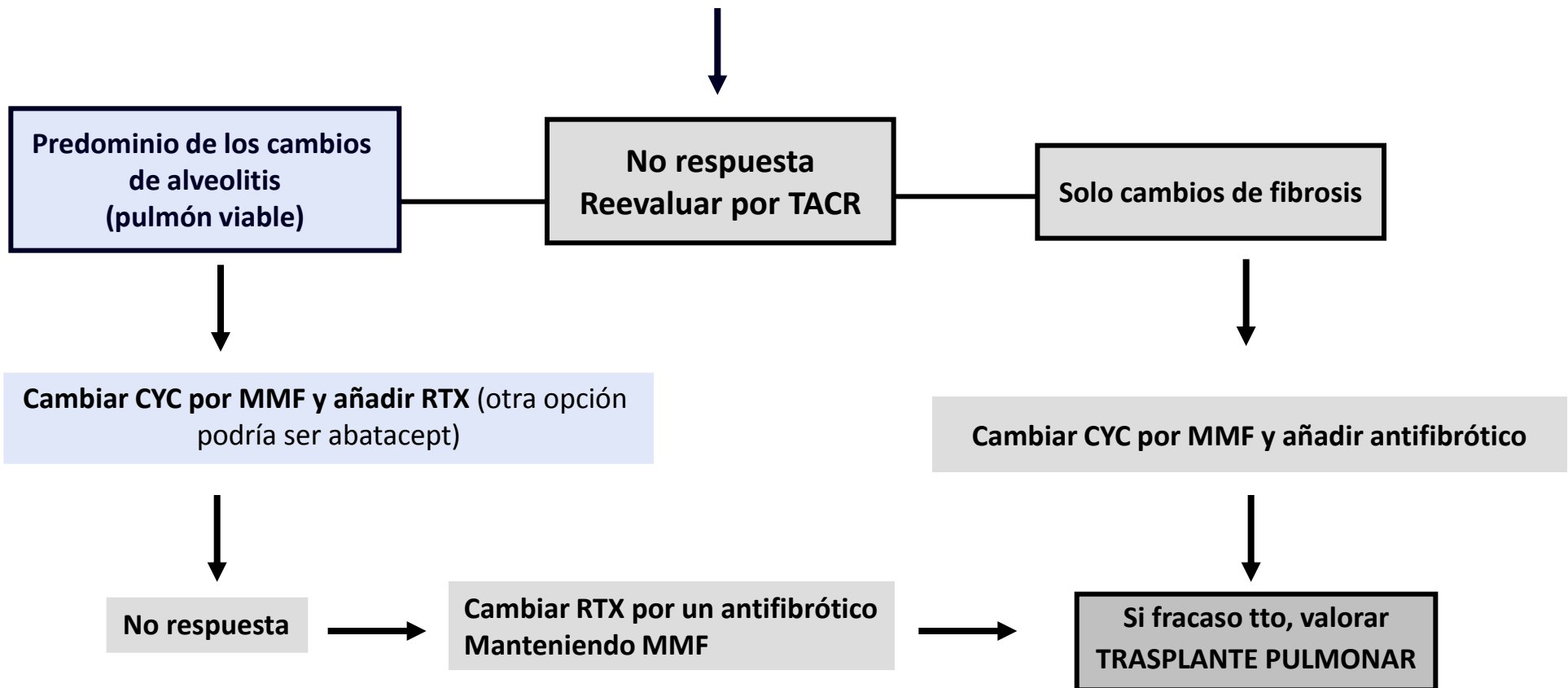


MMF⁺ (o AZA)

Grupo 3

Prednisona (1 mg/kg) o metilprednisolona IV

Ciclofosfamida: pulsos mensuales de 750 mg/m² de superficie corporal durante 6 meses posteriormente de forma trimestral hasta completar 1 año.



Propuesta de tratamiento de la NIU

Si exceptuamos el uso de GLC a dosis altas, hasta no hace mucho aplicábamos el mismo esquema de tto que en la NINE (*y no teníamos la sensación de que no sirviera para nada.....*)



Normativa SEPAR

Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

Antoni Xaubet^{a,b,*,1}, Julio Ancochea^{c,1}, Elena Bollo^d, Estrella Fernández-Fabrellas^e, Tomás Franquet^f,
 Maria Molina-Molina^{b,g}, Maria Angeles Montero^h y Anna Serrano-Mollar^{b,i}

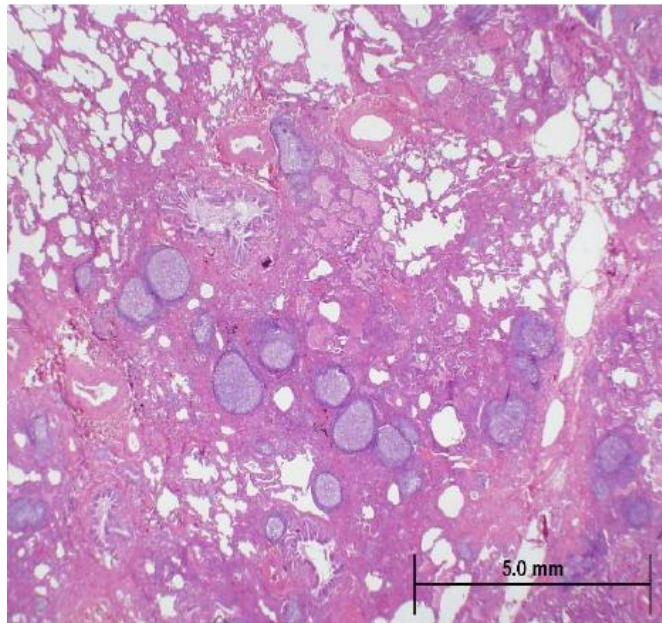
Recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)[†]

Agente	Mecanismo de acción	Recomendaciones
<i>Recomendado en pacientes seleccionados</i>		
Pirfenidona	Antifibrótico + antiinflamatorio + antioxidante + anti TGF β1	Sí, recomendación débil ^a
NAC en monoterapia	Antioxidante	No, recomendación débil
<i>No recomendados</i>		
Esteroides + Azatioprina + NAC	Inmunosupresor + antioxidante + antiinflamatorio	No utilizar
Anticoagulación	Anticoagulante	No utilizar
Bosentán	Antagonismo dual del receptor de la endotelina	No utilizar
Esteroides en monoterapia	Inmunosupresor	No utilizar
Esteroides + terapia inmunomoduladora	Inmunosupresor	No utilizar
Colchicina	Inhibidor proliferación/síntesis de colágeno	No utilizar
Ciclosporina A	Inmunosupresor	No utilizar
Etanercept	Anti TNF alfa	No utilizar
Interferón gamma	Antifibrótico e inmunomodulador	No utilizar

^a En pacientes con FPI leve/moderada.

Propuesta de tratamiento de la NIU

- En SSc no diferencias en pronóstico entre NIU y NINE. Algunos estudios en AR sí que han observado un peor pronóstico en la NIU.
- La supervivencia de la NIU-EAS es superior a la de la FPI.
- Contexto de autoinmunidad.
- Histológicamente se han demostrado que la NIU asociada a EAS tiene un menor grado de panalización y de focos fibroblásticos, y mayor tasa de centros germinales y de inflamación que la FPI.



Song JW et al. Chest 2009
Flaherty KR et al. Am J Respir Crit Care Med 2003

Propuesta de tratamiento de la NIU

- **Propuesta en base a la evidencia actual.**

- N-acetilcisteína 1800 mg/día.

- Glucocorticoides: dar sólo en los brotes de exacerbación aguda (dosis medias-altas en función de la gravedad).

- Inmunosupresor (MMF) + Antifibróticos** en las formas leves y moderadas (CVF \geq 50% y DLCO \geq 30%): pirfenidona o nintedanib.

Si ausencia de mejoría, valorar trasplante pulmonar (o la posibilidad de ensayo clínico)



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARIS



**¡Muchas gracias por vuestra
atención!**

ANY
QUESTIONS
?