

Donación hepática en asistolia controlada y técnica súper-rápida con donantes mayores de 70 años

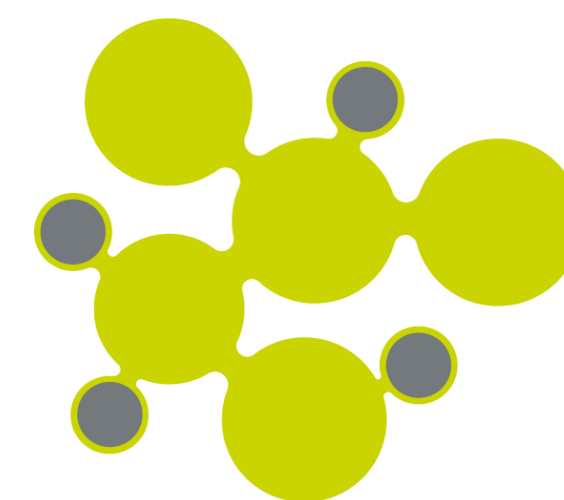
Felipe Alconchel, PA Cascales-Campos, D Ferreras, B Febrero, M Royo-Villanova, M Martínez, A Ríos, JM Rodríguez, JÁ Fernández, JA Pons, L Martínez-Alarcón, E Martínez-Barba, V López-López, F Sánchez-Bueno, R Robles, P Parrilla, Pablo Ramírez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Virgen de la Arrixaca, Murcia

 **Arrixaca**

Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca

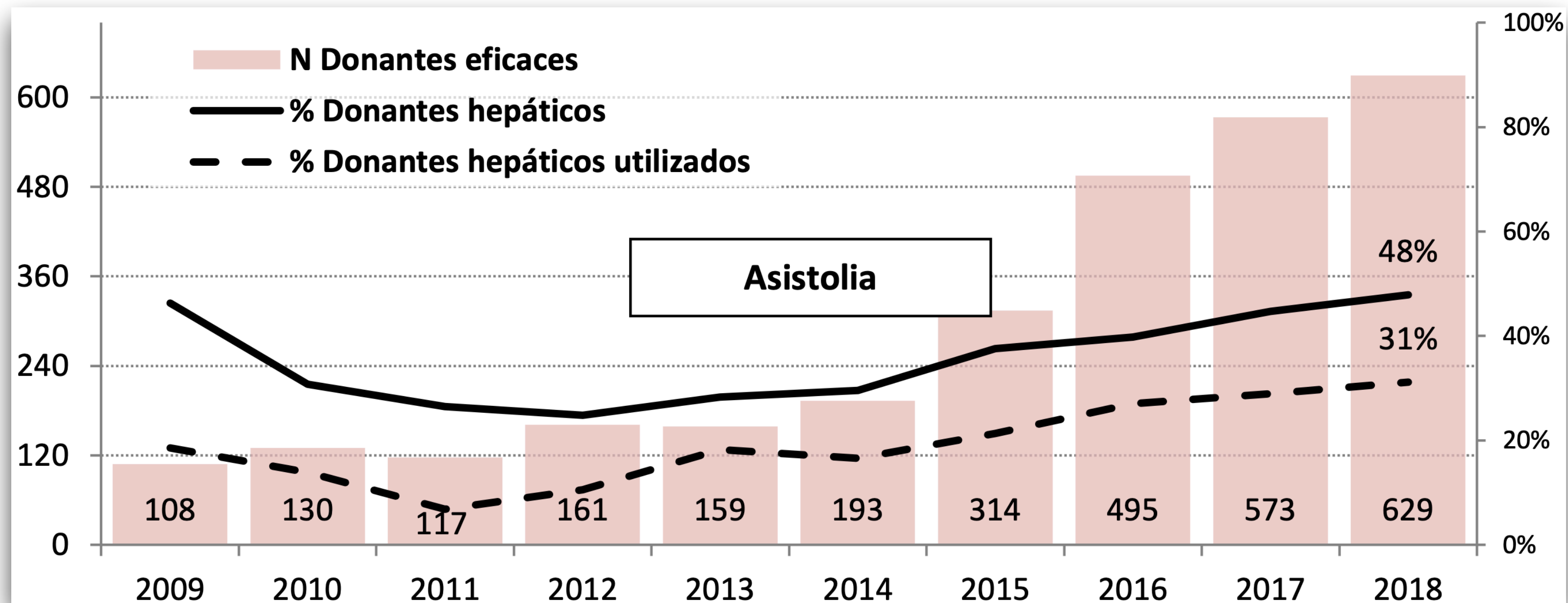
 **seth**



IMIB-Arrixaca
Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria

Introducción

- Actualidad, DBD=DCD
- 31% DCD potenciales **descartados** durante la evaluación y extracción
- **Presión lista de espera** (HCUVA: mortalidad 18% en 2013-2015)



Memoria actividad donación y trasplante hepático. ONT 2018

Mejores resultados con DCD:

- DCD < 50 años
- tWIT < 30'
- CIT < 5h

Peores resultados con DCD:

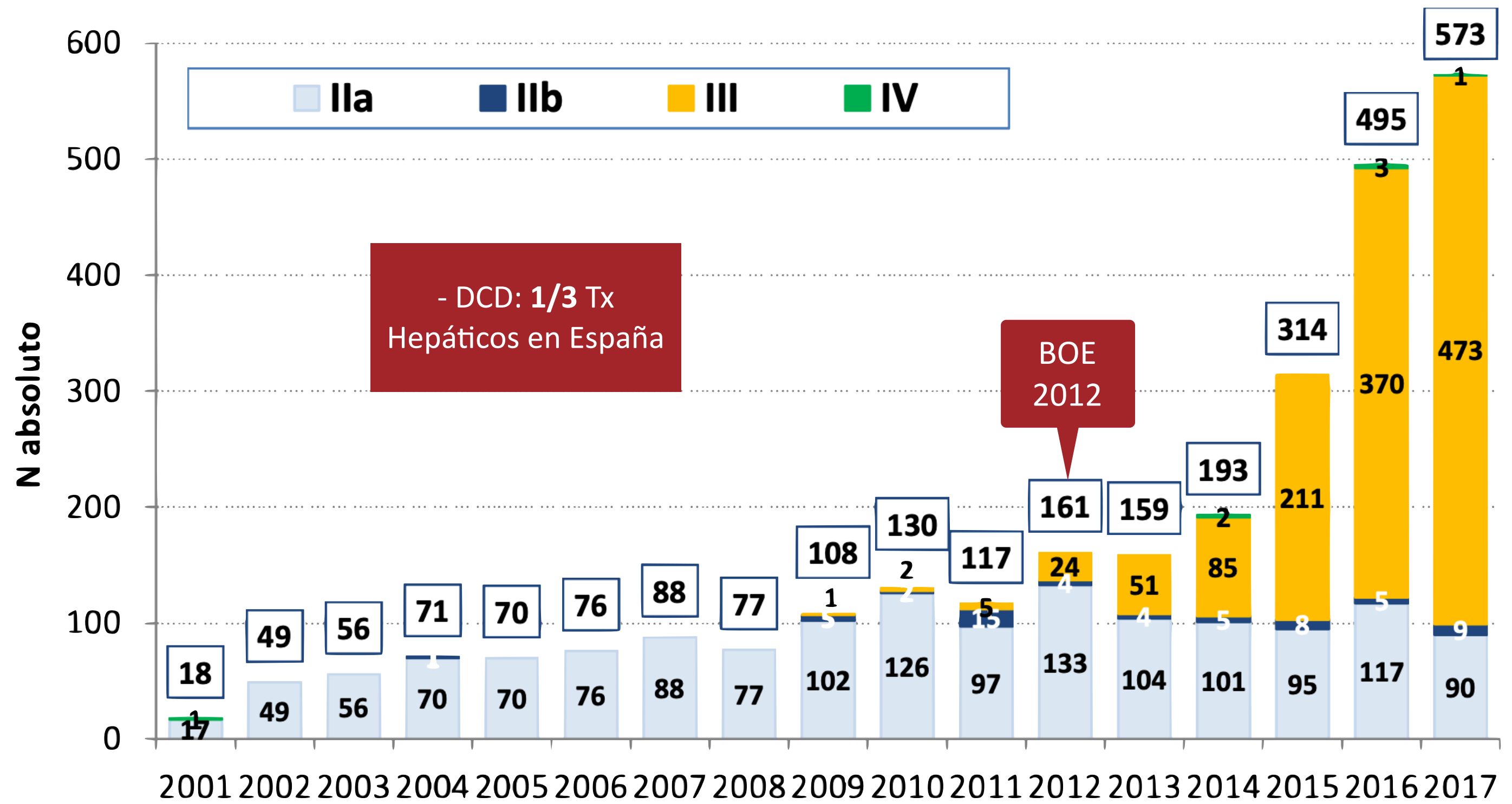
- > 60-65 años
- ALF, HCC, ALC, HCV
- Retrasplante
- Diálisis

Introducción (II)



Original Article

Donation after circulatory death today: an updated overview of the European landscape



Evolución de los donantes en asistolia en España, total y según tipo en la clasificación de Maastricht modificada de Madrid. España 2001-2017. (Informe actividad de Donación en Asistolia, ONT, 2017)

Introducción (III) -¿Y qué hay de la edad en el DCD?

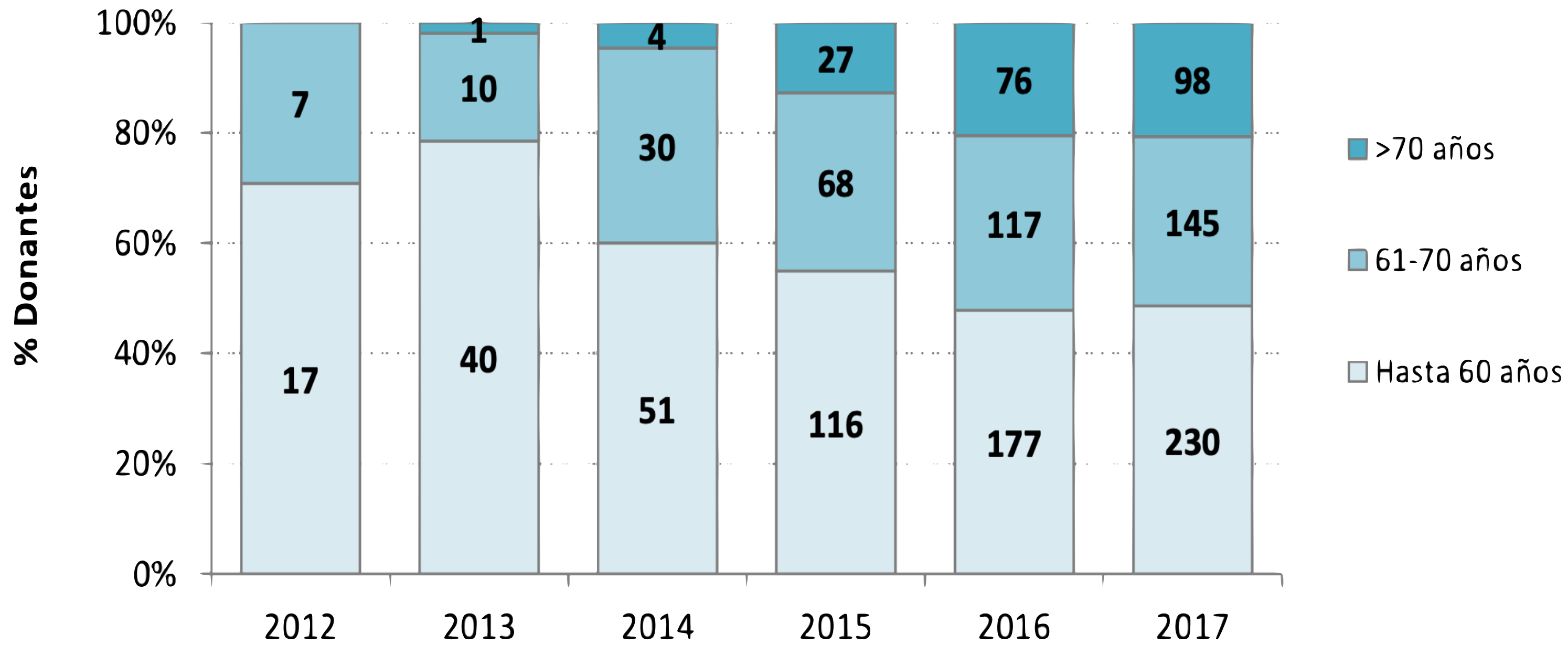


Figura: Evolución de los grupos de edad de los donantes en asistolia tipo III. España 2012- 2017.



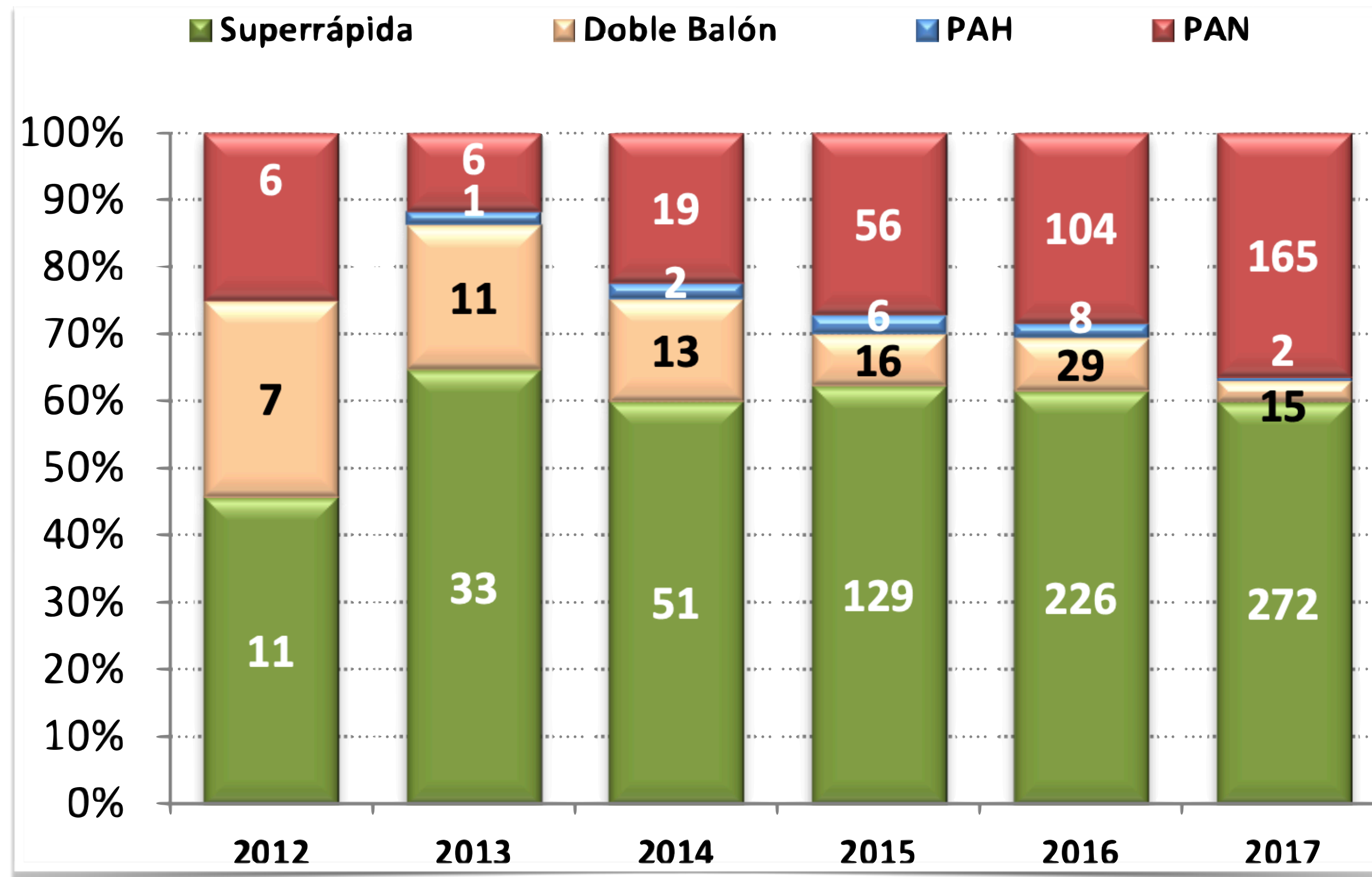
Diario AS - “La mujer que desafía las leyes de la naturaleza con 92 años”

“No hay un límite de edad absoluto para la DA. Pero el efecto de la edad del donante sobre la función y la supervivencia del injerto, puede sumarse al de la isquemia caliente, y la **mayoría de programas son más restrictivos respecto a la edad**, que en la donación en muerte encefálica. En general, se establece un límite de 65 años, aunque la edad está sometida a **valoración individual**, pudiendo reevaluarse a medida que se desarrollen los distintos proyectos.”



Documento
de Consenso Nacional 2012

Introducción - SRR vs NRP (II)



Tipo de técnica de preservación regional abdominal-extracción. Donantes en asistolia tipo III (N=1188). España 2012-2017.

Introducción (IV) - SRR vs NRP

Research Article
Transplantation



JOURNAL
OF HEPATOLOGY

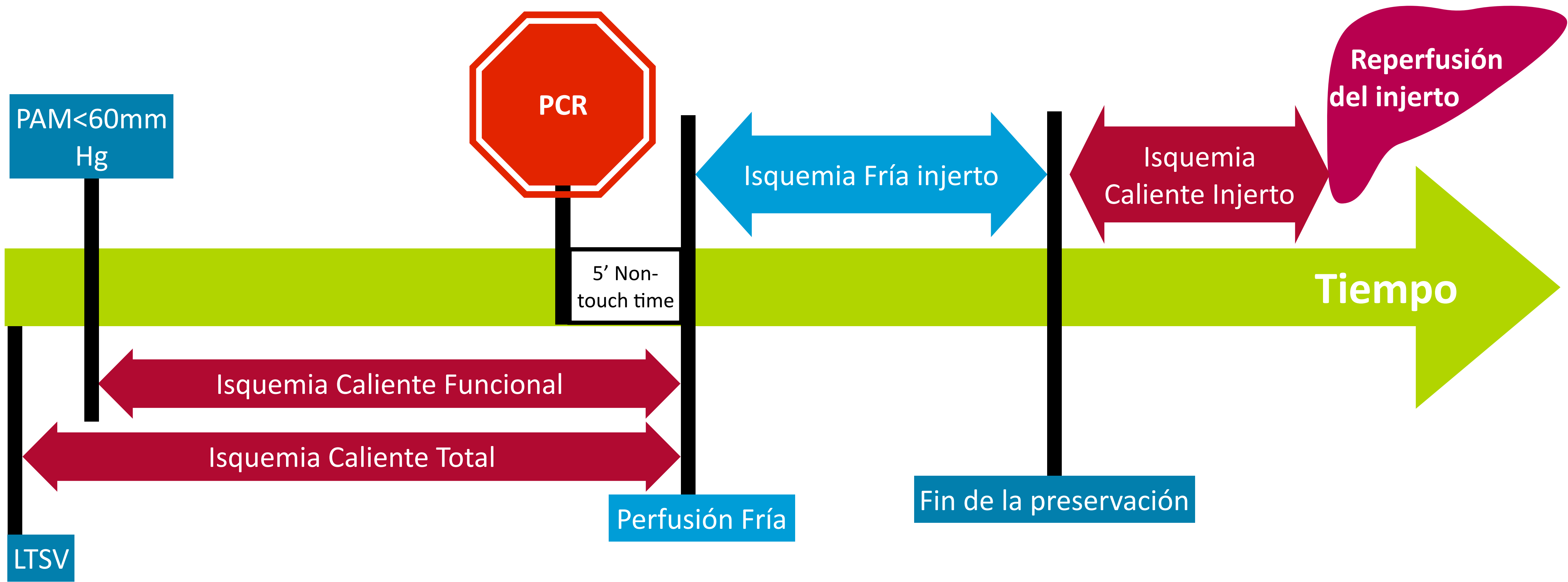
Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation

Amelia J. Hessheimer¹, Elisabeth Coll², Ferrán Torres³, Patricia Ruíz⁴, Mikel Gastaca⁴, José Ignacio Rivas⁵, Manuel Gómez⁵, Belinda Sánchez⁶, Julio Santoyo⁶, Pablo Ramírez⁷, Pascual Parrilla⁷, Luis Miguel Marín⁸, Miguel Ángel Gómez-Bravo⁸, Juan Carlos García-Valdecasas¹, Javier López-Monclús⁹, Andrea Boscá¹⁰, Rafael López-Andújar¹⁰, Jiliam Fundora-Suárez¹¹, Jesús Villar¹¹, Álvaro García-Sesma¹², Carlos Jiménez¹², Gonzalo Rodríguez-Laíz¹³, Laura Lladó¹⁴, Juan Carlos Rodríguez¹⁵, Manuel Barrera¹⁶, Ramón Charco¹⁷, Jose Ángel López-Baena¹⁸, Javier Briceño¹⁹, Fernando Pardo²⁰, Gerardo Blanco²¹, David Pacheco²², Beatriz Domínguez-Gil², Víctor Sánchez Turrión⁹, Constantino Fondevila^{1,*†}

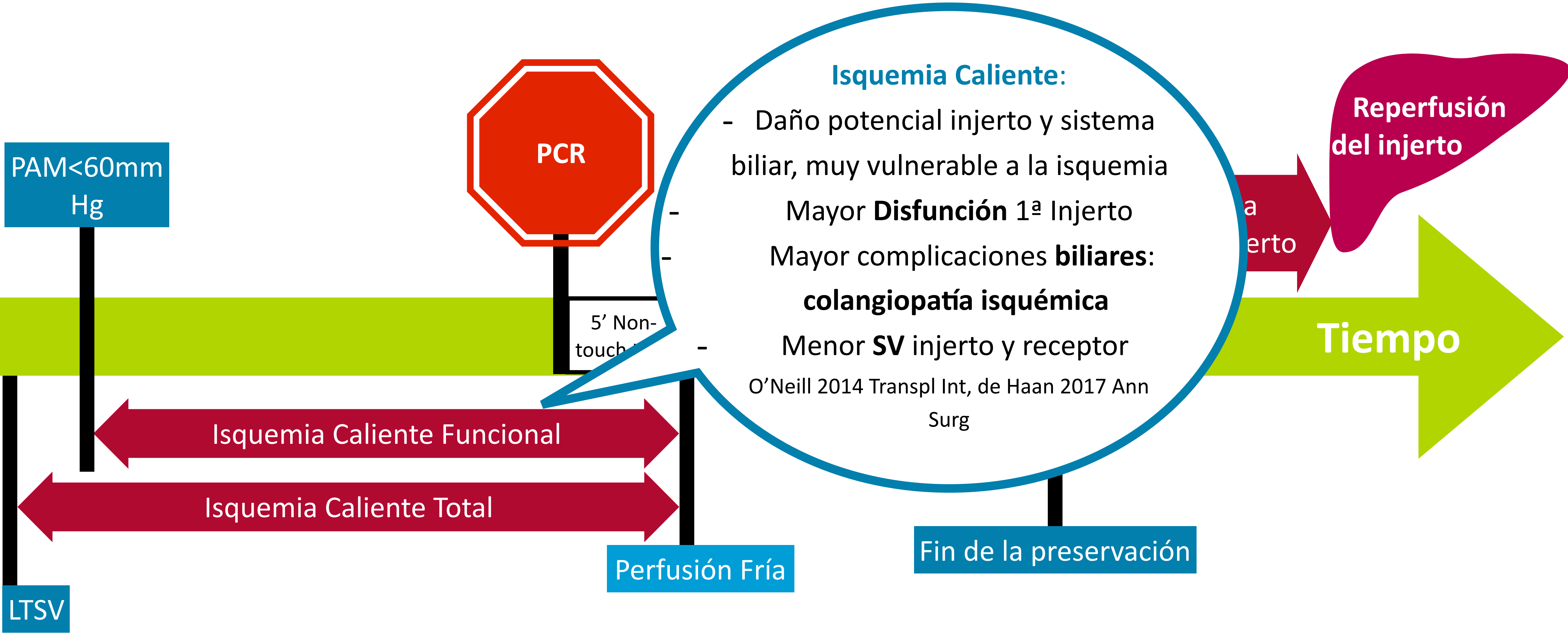
Post-transplant outcomes vs. super rapid recovery:

- Biliary complications:
8% NRP vs. 31% SRR
- ITBL:
2% NRP vs. 13% SRR
- Graft loss:
12% NRP vs. 24% SRR

Introducción - Tiempos en Donación en Asistolia Controlada



Introducción - Tiempos en Donación en Asistolia Controlada (II)



Justificación

1. Nuestros **resultados iniciales** con superrápida fueron buenos, habiendo rechazado varios injertos con buen aspecto macroscópico por edad >65 años.
2. Con lista de espera larga, **mortalidad en lista** del 18% 2013-2015
3. Ya teníamos experiencia con **DBD añosos**.



Orthotopic Liver Transplantation With Elderly Donors (Over 80 Years of Age): A Prospective Evaluation

P.A. Cascales-Campos^a, P. Ramírez^a, M.R. González-Sánchez^a, F. Alconchel^{a,*}, L.A. Martínez-Insfran^a, F. Sánchez-Bueno^a, R. Robles^a, J.A. Pons^b, Á. Vargas^b, J. Sanmartín^c, M. Royo-Villanova^c, and P. Parrilla^a

^aLiver Transplantation Unit, Department of Surgery, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB Arrixaca, Murcia, Spain; ^bDepartment of Hepatology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB Arrixaca, Murcia, Spain; and ^cIntensive Care Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca-IMIB Arrixaca, Murcia, Spain

36 DBD ≥80 años

Seguimiento 36 meses

SV 1 año 86%

No diferencias <80 años

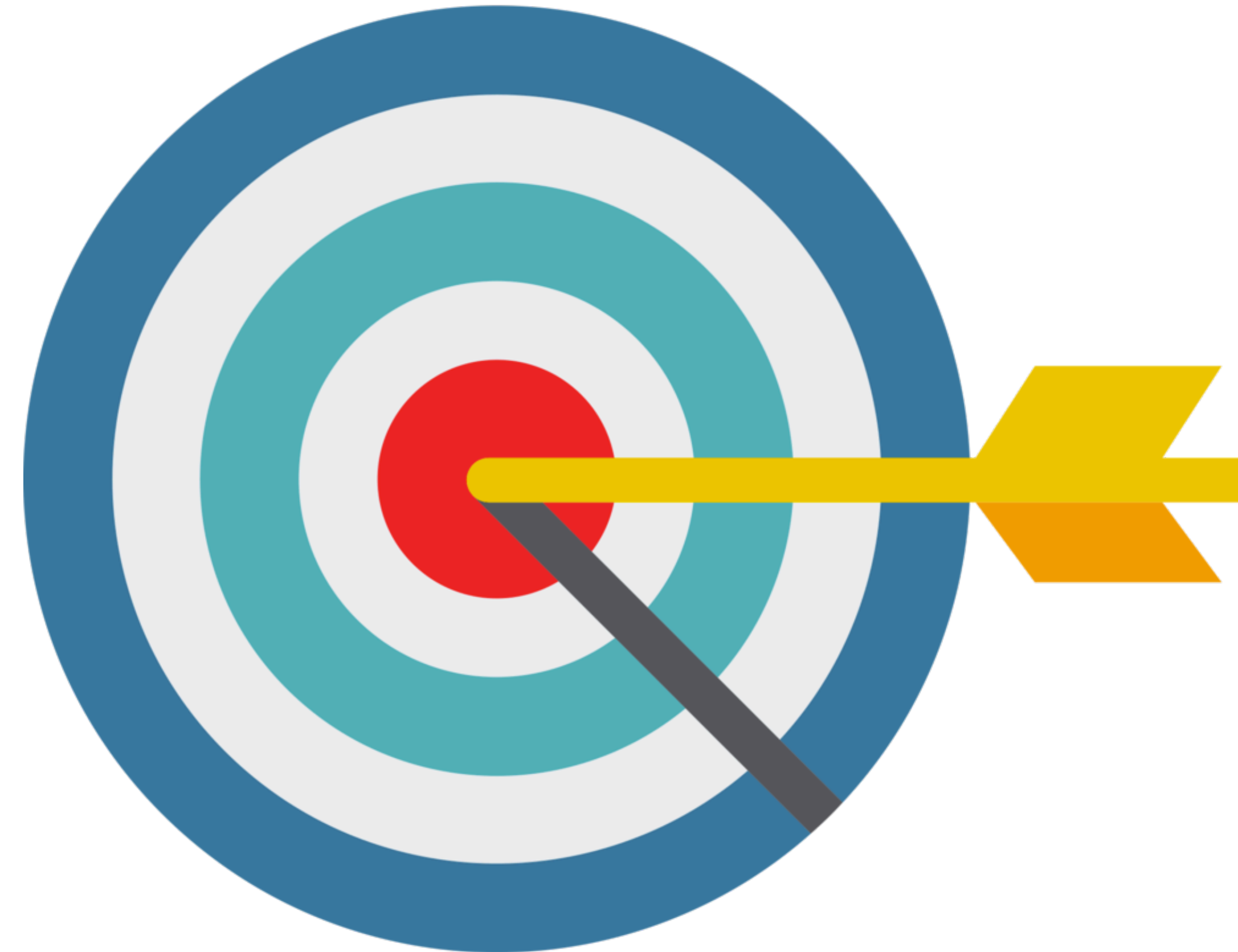
Objetivos

1) Diferencias (DCD vs DBD) en la morbilidad postrasplante

- **Complicaciones biliares**
- Trombosis arterial
- **Disfunción primaria del injerto**
- Supervivencia del injerto y del paciente

2) **Repercusión de la edad en resultados DCD (límite 80 años)**

- Punto de corte: 70 años



Pacientes y Métodos

DCD - Técnica superrápida

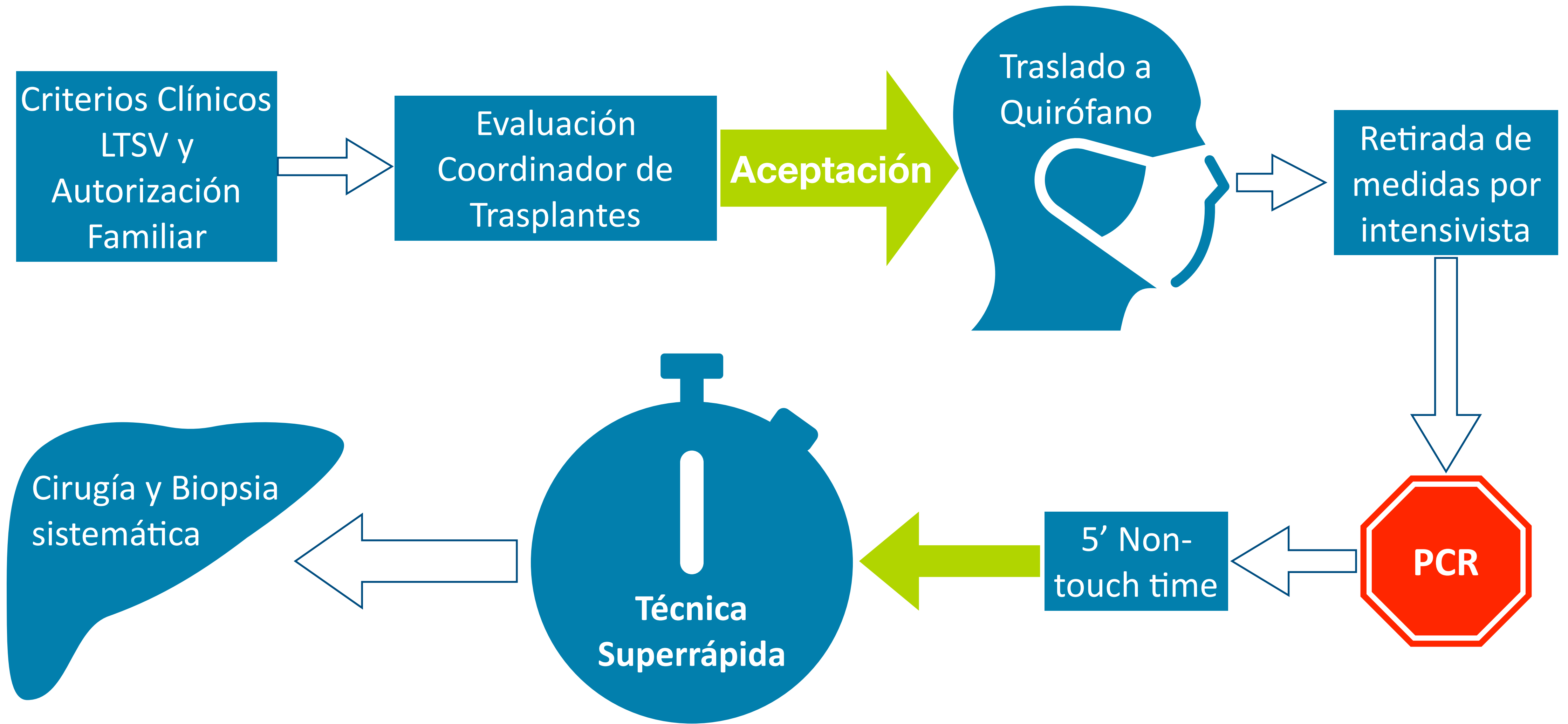
2 cirujanos >15 años experiencia trasplante
Biopsia sistemática



- **Período** de Estudio: Noviembre '14 - Diciembre '18
- **Población** a estudio (n=77): Trasplantes con DCD
 - Grupo control (n=77): Trasplantes con DBD (inmediatamente anterior a cada DCD).
 - Subanálisis: **DCD > 70 años (32 vs 45)**
- **Exclusión**: reTx, hígado-riñón, >F1 y/o esteatosis >30%.
- **Seguimiento**: ECO + analítica c/3-6 meses

Colangiopatía isquémica: estenosis VB no anastomótica + dilatación VB sin HAT. Diagnóstico clínico + analítico + RMN/CPRE

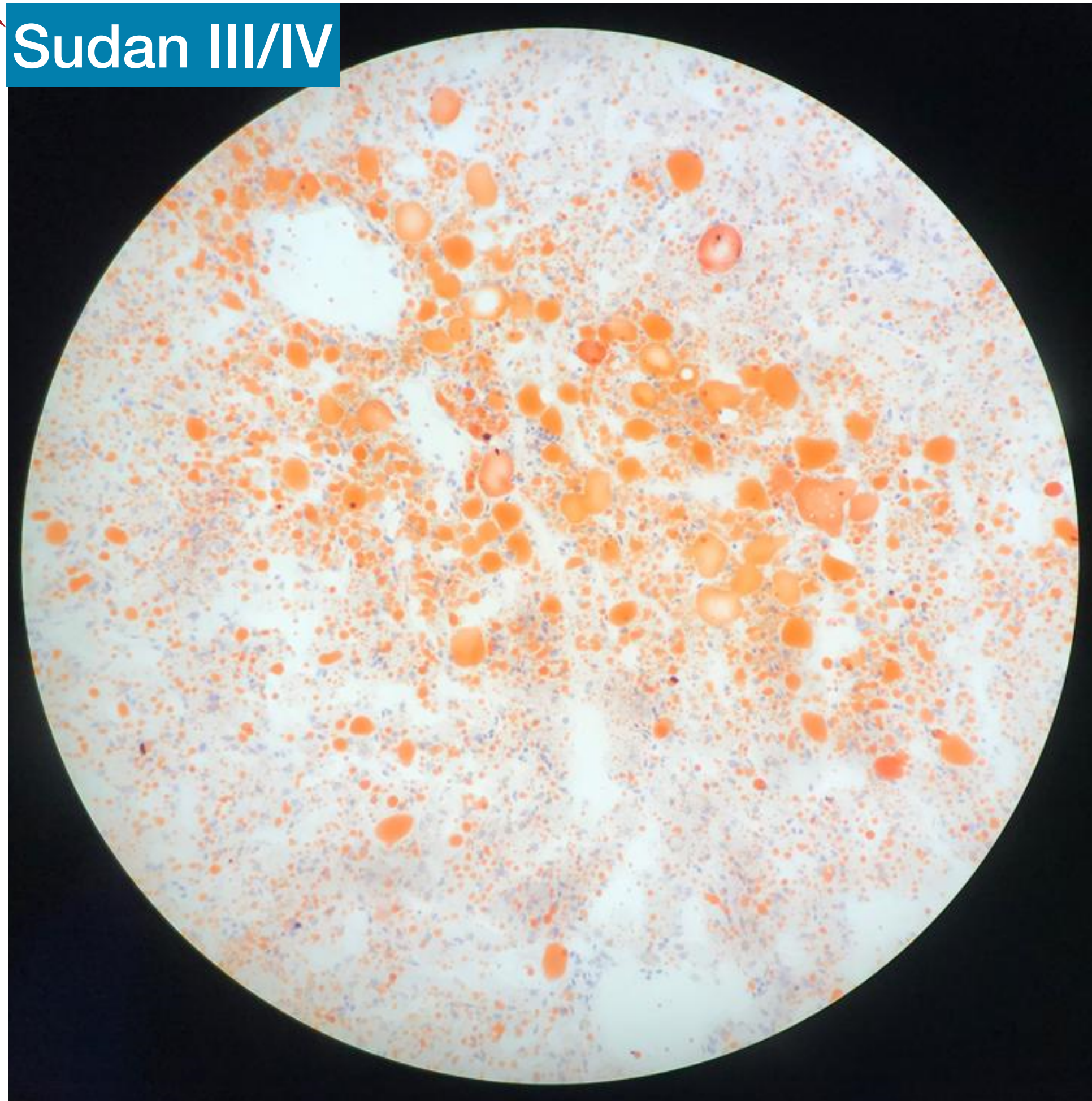
Pacientes y Métodos - Procedimiento cDCD



Biopsia intraoperatoria donante

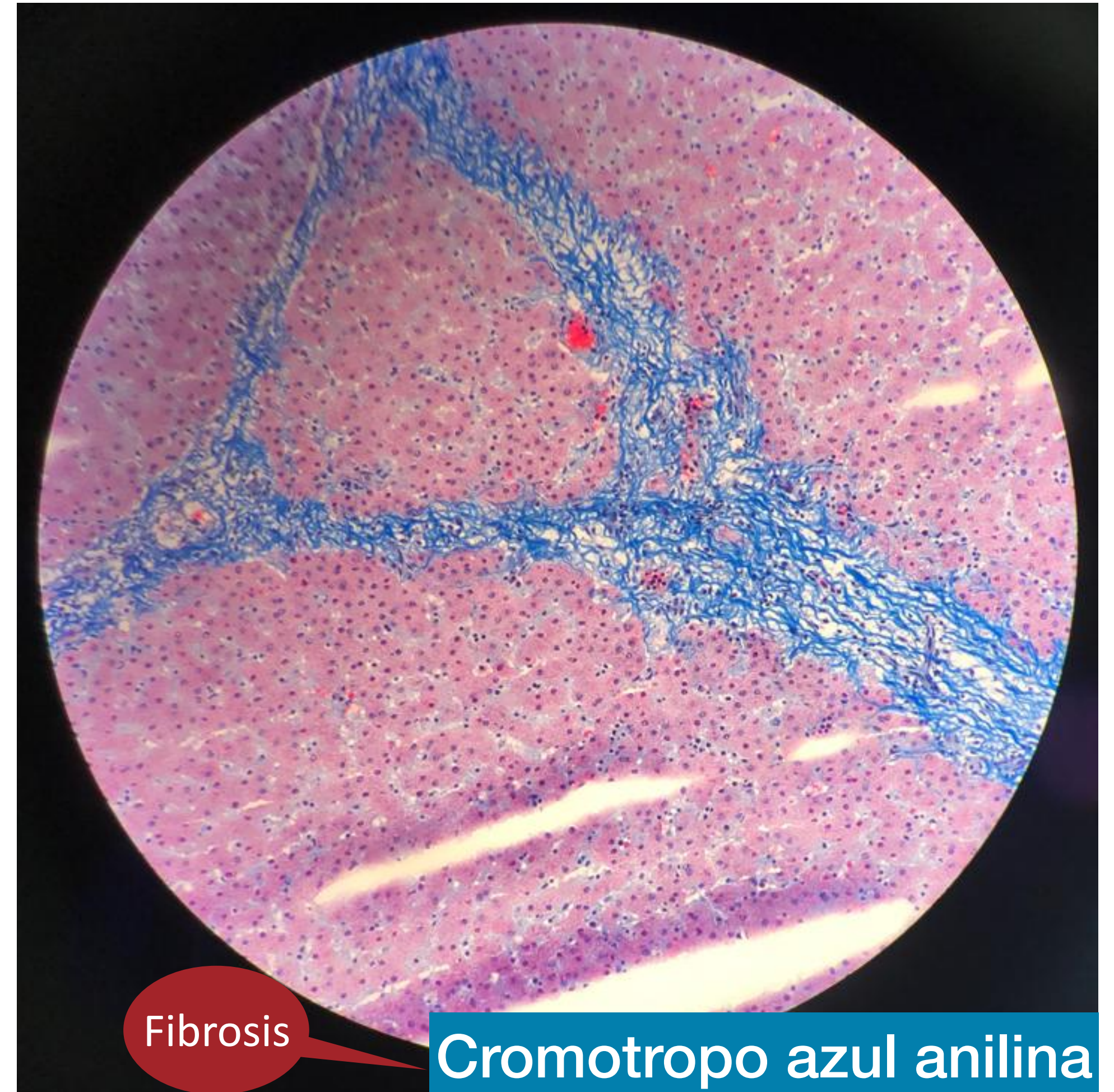
Esteatosis

Sudan III/IV



Fibrosis

Cromotropo azul anilina



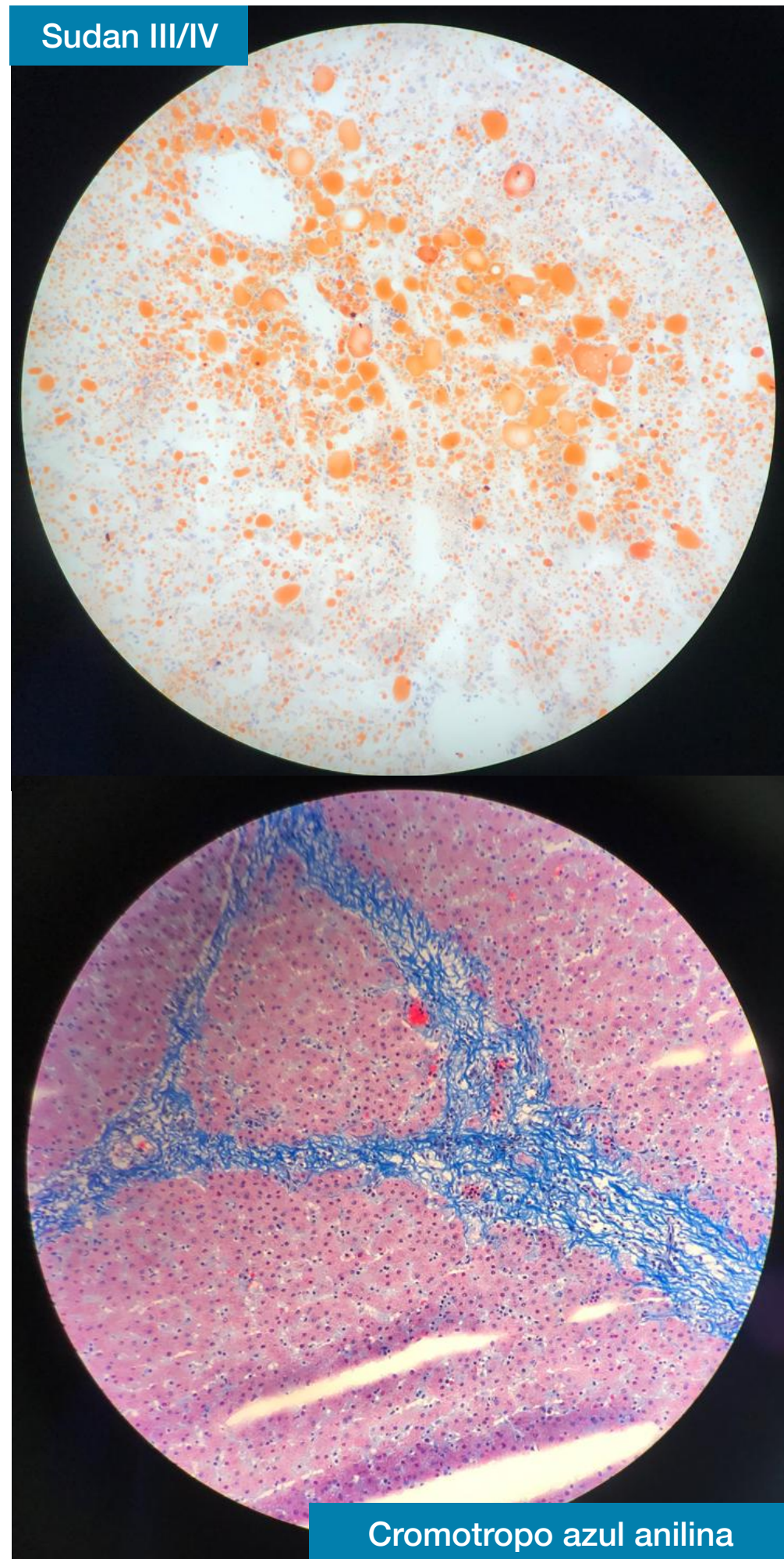
Resultados - DCD vs DBD (Donantes)

		DCD N = 77	DBD N = 77	p
Edad (años)		65.3 (22-79)	68.4 (29-92)	.778
Sexo (Hombre/Mujer) (%)		61/39	55.8/44.2	.513
IMC (kg/m2)		25.6 (16.5-33)	25.4 (18.3-33)	.542
Causa de la Muerte, n (%)	Ictus	37 (48)	55 (71)	.0001
	TCE	5 (6.5)	12 (16)	
	Otros	35 (44)	10 (13)	
Estancia en UCI (horas)*		169.3 ± 143.4	57 ± 68.5	.000
Uso de Drogas Vasoactivas (%)		33	86	.000
Isquemia Fría (horas)		5.4 ± 1.8	6.7 ± 3.1	.002

Resultados - Biopsia intraoperatoria donante

Biopsia Donante

		DCD N = 77	DBD N = 77	p
Esteatosis (%)	No	61.6	52.6	.053
	< 5%	23.3	13.2	
	5 – 30%	15.1	34.2	
Fibrosis F1 (%)		10.7	2.6	.135



Resultados - DCD vs DBD (Receptores)

		DCD N = 77	DBD N = 77	p
Edad (años)		58 (36-73)	58.1 (25-74)	.126
Sexo (Hombre/Mujer) (%)		86/14	71/29	.031
IMC (kg/m2)		27.5 (19.7-35.3)	28.6 (19-33)	.539
Indicación de Trasplante, n (%)	HCC	36 (47)	27 (35)	.394
	Alcohol	20 (26)	20 (26)	
	HCV+ sin HCC	3 (4)	8 (10)	
	Urgente	5 (6)	5 (6)	
	Otros	13 (17)	17 (22)	
Lab MELD (media)		11.7	13	.027
AST 24h (U/L)		975.6 ± 869.9	559.8 ± 478.6	.314
ALT 24h (U/L)		675.8 ± 487.6	445.8 ± 314.2	.277
Quick 24h (%)		57.2 ± 13	59.9 ± 18.5	.564

Resultados - DCD vs DBD (Receptores)

		DCD N = 77	DBD N = 77	p
Edad (años)		58 (36-73)	58.1 (25-74)	.126
Sexo (Hombre/Mujer) (%)		86/14	71/29	.031
IMC (kg/m2)		27.5 (19.7-35.3)	27.5 (19.7-35.3)	.539
Indicación de Trasplante, n (%)	HCC	36 (47)	17 (22%) HCC por encima de Milan	.394
	Alcohol	20 (26)	20 (26)	
	HCV+ sin HCC	3 (4)	8 (10)	
	Urgente	5 (6)	5 (6)	
	Otros	13 (17)	17 (22)	
Lab MELD (media)		11.7	13	.027
AST 24h (U/L)		975.6 ± 869.9	559.8 ± 478.6	.314
ALT 24h (U/L)		675.8 ± 487.6	445.8 ± 314.2	.277
Quick 24h (%)		57.2 ± 13	59.9 ± 18.5	.564

Resultados - 77 DCD



Retirada de medidas hasta PCR: 13 ± 6 minutos

Isquemia Caliente Total: 18.9 ± 7.4 minutos

Isquemia Caliente Funcional: 12.6 ± 5.2 minutos

Piel -> Canulación: 3 ± 5 minutos

Characteristic	DBD (n = 399)	DCD (n = 97)	P
Donor age (median, range)	50 (14-86)	44 (14-65)	<0.01
Donor gender % (n)			
Male	49.4 (197)	60.8 (59)	<0.05
Female	50.6 (202)	39.2 (38)	
Recipient age (median, range)	53 (17-70)	54 (19-69)	0.62
Recipient gender % (n)			
Male	60.9 (243)	69.1 (67)	0.16
Female	39.1 (156)	30.9 (30)	
MELD (median, range)	16 (6-40)	14 (6-40)	0.42
Diagnosis pre-OLT % (n)			
ALD	16.8 (67)	15.5 (15)	0.87
HCC	10.5 (42)	11.3 (11)	
PSC	16.8 (67)	17.5 (17)	
PBC	4.8 (19)	7.2 (7)	
HBV	5.5 (22)	2.1 (2)	
HCV	9.5 (38)	11.3 (11)	
AIH	6.3 (25)	4.1 (4)	
Metabolic	7.3 (29)	7.2 (7)	
Other	22.6 (90)	23.7 (23)	
NAS % (n)	13.3 (53)	30.9 (30)	<0.01
CIT (median, 25-75% range)	503 (420-619)	460 (407-517)	<0.01
RWIT (median, 25-75% range)	40 (34-49)	40 (34-47)	0.44
DWIT (median, 25-75% range)	-	17 (14-20)	
Peak AST (median, range)	1006 (64-14750)	2557 (200-19590)	<0.01
Peak ALT (median, range)	719 (69-8242)	1525 (106-11105)	<0.01

Dulk AC Transpl Int (2015)

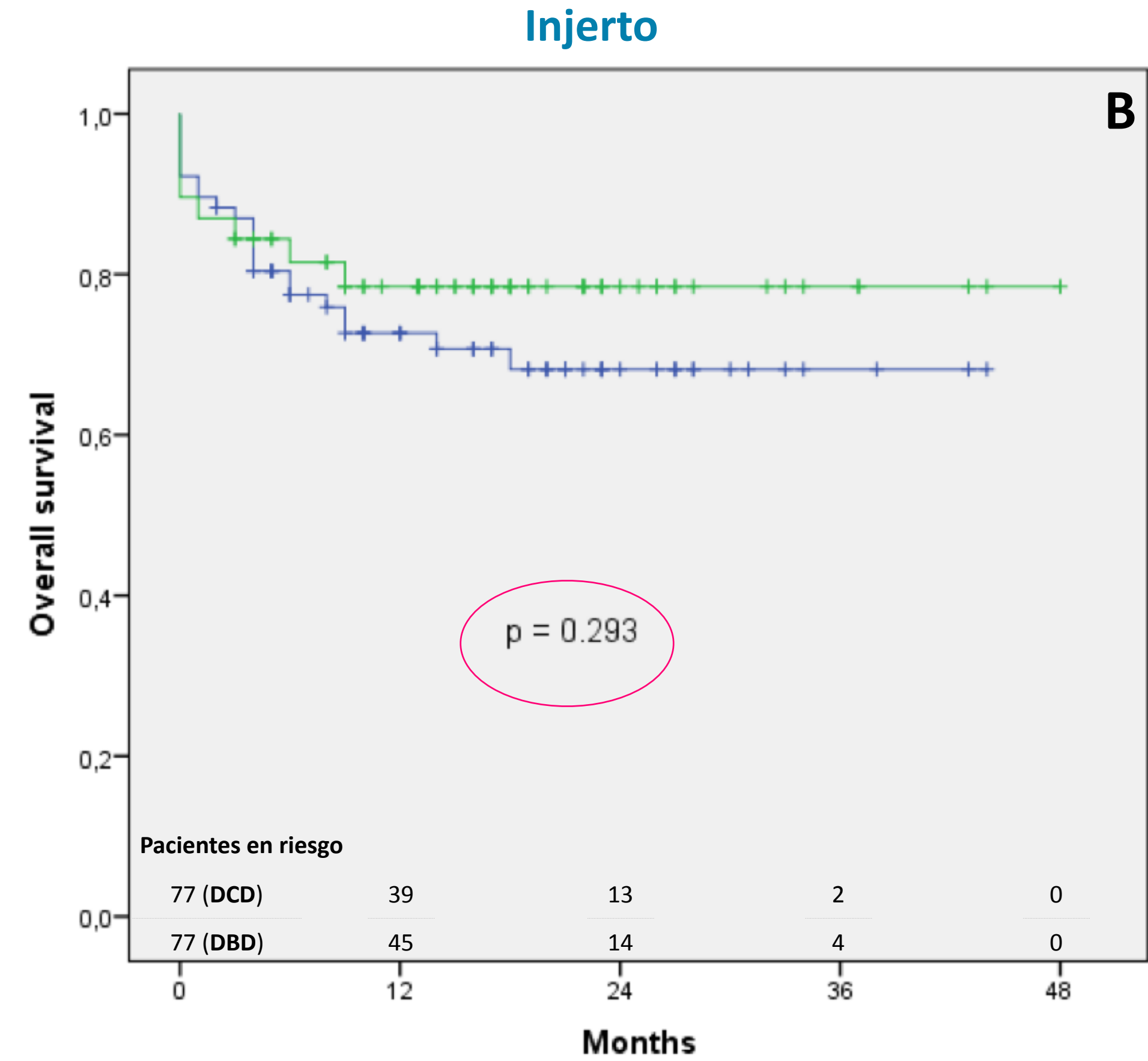
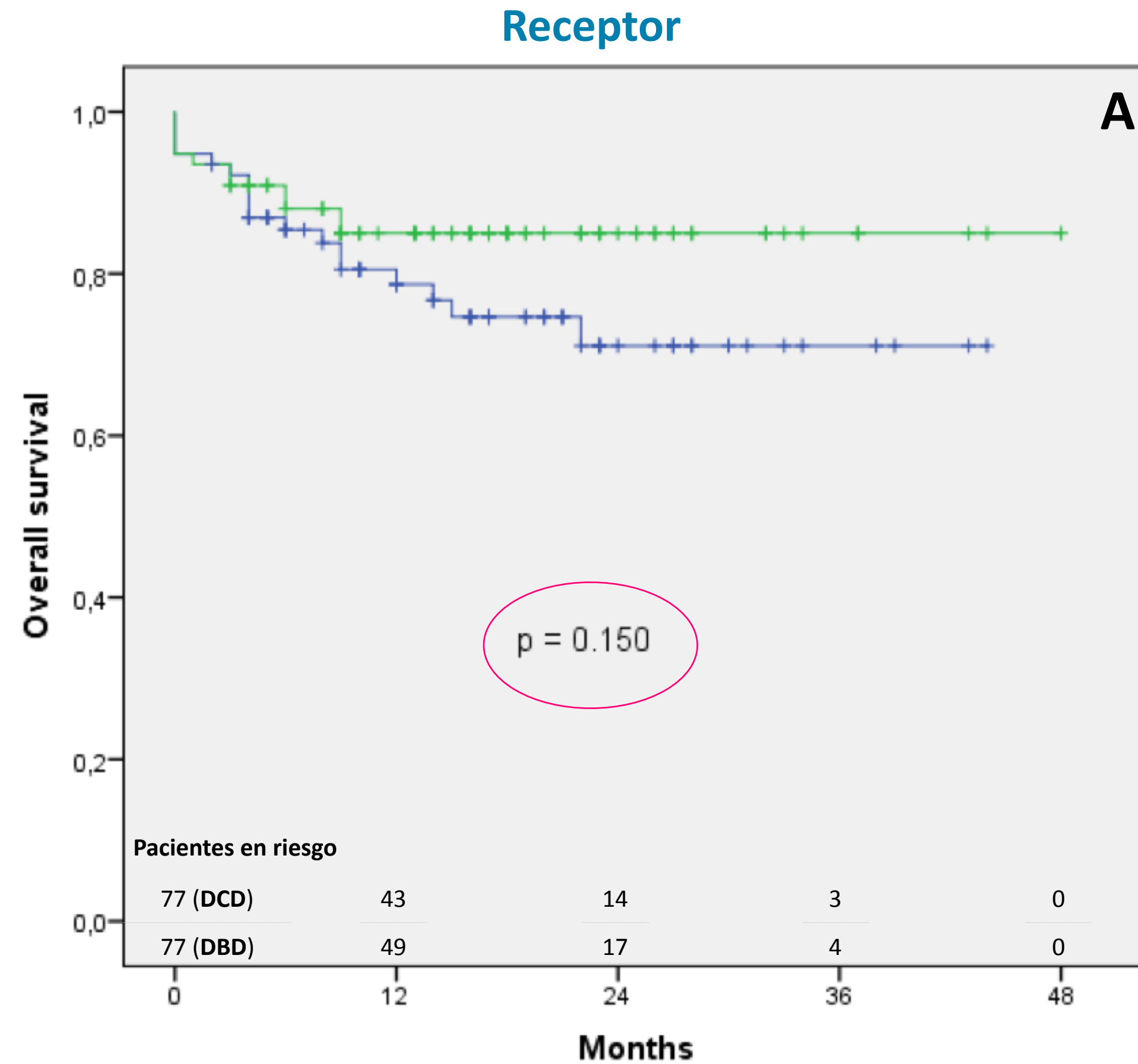
Resultados - DCD vs DBD (Complicaciones post-Trasplante)

		DCD N = 77	DBD N = 77	p	
Complicaciones Inmediatas, n (%)	Disfunción 1ª Injerto	1 (1)	2 (3)	.560	
	Rechazo Agudo	6 (8)	7 (9)	.772	
	ReTx Precoz (HAT)	3 (4)	4 (5)	.699	
	Complicaciones Biliares	Fuga biliar	2 (3)	1 (1)	.421
		Peritonitis biliar (Kehr)	5 (6)	2 (3)	
Complicaciones Tardías, n (%)	Colangiopatía isquémica	5 (6)	1 (1)	.209	
	Estenosis Biliar	17 (22)	12 (16)	.205	
	Recurrencia HCV	1 (1)	1 (1)	1	
	Re-Tx (Causas)	Colangiopatía Isquémica	2 (3)	1 (1)	.209
		Trombosis Portal	1 (1)	0	
		Trombosis Suprahepáticas	1 (1)	0	
		ALF por HBV	1 (1)	0	
	Rechazo crónico	1 (1)	0	.316	

Resultados - DCD vs DBD (Complicaciones post-Trasplante)

		DCD N = 77	DBD N = 77	p	
5 Colangiopatías Isquémicas en el grupo DCD: ▶ 2 retrasplantes ▶ 2 en lista de espera ▶ 1 <i>exitus</i> por sepsis biliar	Disfunción 1ª Injerto	1 (1)	2 (3)	.560	
	Rechazo Agudo	6 (8)	7 (9)	.772	
	ReTx Precoz (HAT)	3 (4)	4 (5)	.699	
	Complicaciones Biliares	Fuga biliar	2 (3)	1 (1)	.421
		Peritonitis biliar (Kehr)	5 (6)	2 (3)	
Complicaciones Tardías, n (%)	Colangiopatía isquémica	5 (6)	1 (1)	.209	
	Estenosis Biliar	17 (22)	12 (16)	.205	
	Recurrencia HCV	1 (1)	1 (1)	1	
	Re-Tx (Causas)	Colangiopatía Isquémica	2 (3)	1 (1)	.209
		Trombosis Portal	1 (1)	0	
		Trombosis Suprahepáticas	1 (1)	0	
		ALF por HBV	1 (1)	0	
	Rechazo crónico	1 (1)	0	.316	

Resultados - DCD vs DBD (Supervivencias)



1 año	Receptor	Injerto
DCD	78.5 %	72.7%
DBD	85 %	78.6%

Resultados - DCD>70 vs DCD<70 (Donantes)

		DCD > 70 (N = 32)	DCD < 70 (N = 45)	p
Edad (años)		73.7 (70-79)	56.7 (22-69)	.000
Sexo (Hombre/Mujer) (%)		56.3/43.8	64.4/35.6	.616
IMC (kg/m2)		25.6 (16.5-33)	26 (23.3-32.6)	
Causa de la Muerte, n (%)	Ictus	17 (53)	20 (44)	.749
	TCE	2 (6)	3 (7)	
	Otros	13 (41)	22 (49)	
Estancia en UCI (horas)*		136.5 ± 130.1	187.8 ± 146.1	.124
Uso de Drogas Vasoactivas (%)		28	37	.409
Esteatosis Donante, n	No	64	59.5	.882
	< 5%	23	23.8	
	5 – 30%	13	16.7	
Fibrosis F1 Donante (%)		12	9.7	.780
Isquemia Caliente Funcional, minutos ± DE		12.7 ± 4.7	12.5 ± 5.6	.880
Isquemia Caliente Total, minutos ± DE		19.0 ± 5.6	18.9 ± 8.6	.982
Isquemia Fría, minutos ± DE		5.0 ± 1.8	5.7 ± 1.8	.106

Resultados - DCD>70 vs DCD<70 (Receptores)

		DCD > 70 (N = 32)	DCD < 70 (N = 45)	p
Edad (años)		59.7 (38-72)	57.2 (36-73)	.156
Sexo (Hombre/Mujer) (%)		91/9	82/18	.299
IMC (kg/m2)		27.5 (20.1-34)	28 (19.6-36.4)	.588
Indicación de Trasplante, n (%)	HCC	15 (47)	21 (47)	.931
	Alcohol	8 (25)	12 (27)	
	HCV+ sin HCC	1 (3)	2 (4)	
	Urgente	3 (9)	2 (4)	
	Otros	5 (16)	8 (18)	
Lab MELD (media ± DE)		11.6 ± 3.7	11.6 ± 3.8	.980
AST 24h (U/L)		934.4 ± 871.4	1674 ± 2942.8	.180
ALT 24h (U/L)		641.3 ± 485.3	1141.7 ± 1882.3	.154
Quick 24h (%)		54.0 ± 12.1	56.5 ± 14.6	.436

Resultados - DCD>70 vs DCD<70 (Complicaciones post-Trasplante)

		DCD > 70 (N = 32)	DCD < 70 (N = 45)	p	
Complicaciones Inmediatas, n (%)	Disfunción 1ª Injerto	0	1 (1)	.313	
	Rechazo Agudo	1 (3)	5 (11)	.554	
	ReTx Precoz (HAT)	2 (6)	1 (2)	.554	
	Complicaciones Biliares	Fuga biliar	0	2 (4)	.554
		Peritonitis biliar (Kehr)	2 (6)	3 (7)	
Complicaciones Tardías, n (%)	Colangiopatía isquémica	1 (3)	4 (9)	.395	
	Estenosis Biliar	8 (25)	9 (20)	.781	
	Recurrencia HCV	1 (3)	0	.416	
	Re-Tx (Causas)	Colangiopatía Isquémica	0	2 (4)	.395
		Trombosis Portal	0	1 (2)	
		Trombosis Suprahepáticas	1 (3)	0	
		ALF por HBV	0	1 (2)	
	Rechazo crónico	1 (3)	0	.416	

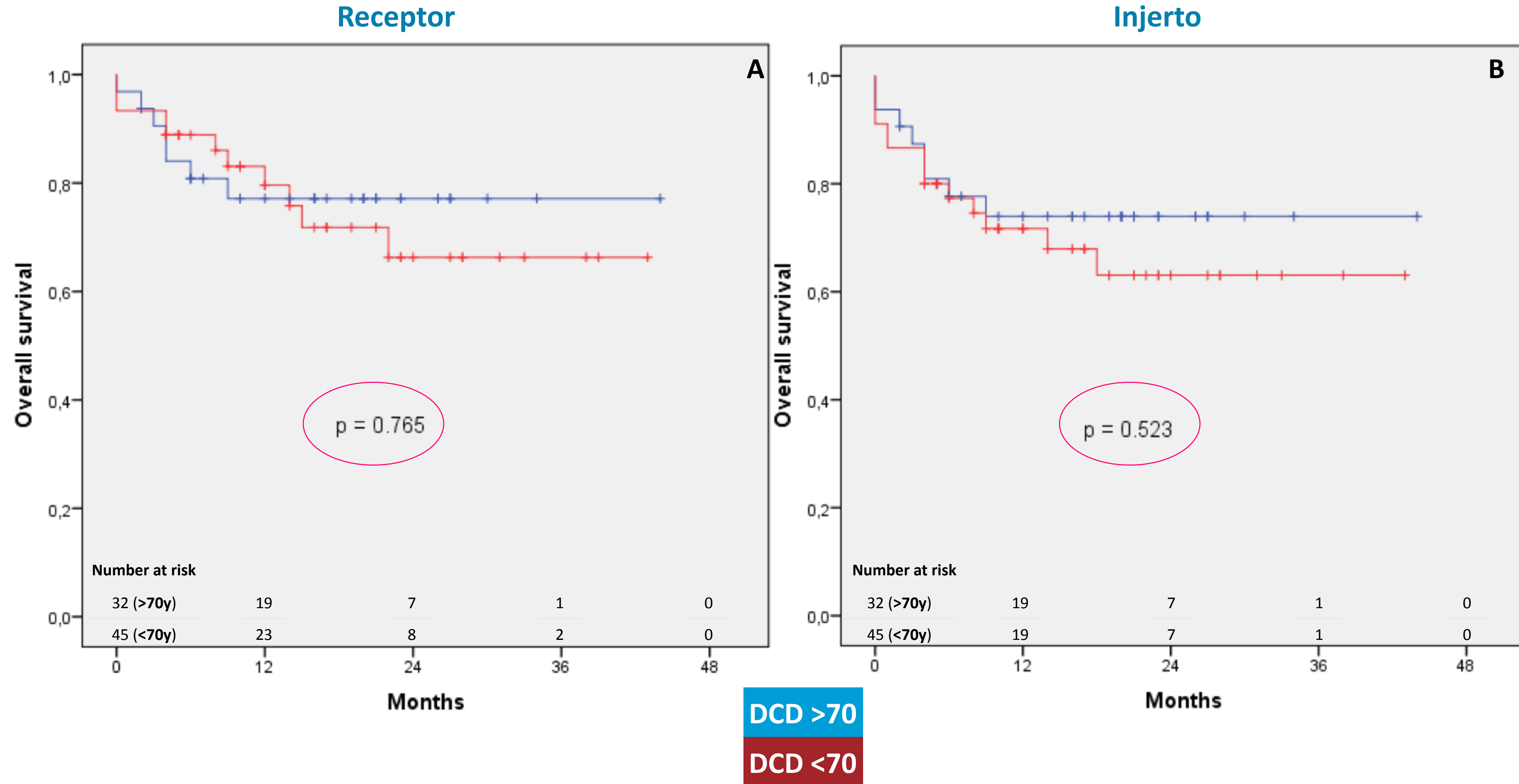
Resultados - DCD>70 vs DCD<70 (Complicaciones post-Trasplante)

		DCD > 70 (N = 32)	DCD < 70 (N = 45)	p	
Complicaciones Inmediatas, n (%)	Disfunción 1ª Injerto	0	1 (1)	.313	
	Rechazo Agudo	1 (3)		.554	
	ReTx Precoz (HAT)	2 (6)		.554	
	Complicaciones Biliares	Fuga biliar	0		.554
		Peritonitis biliar (Kehr)	2 (6)	3 (7)	
Complicaciones Tardías, n (%)	Colangiopatía isquémica	1 (3)	4 (9)	.395	
	Estenosis Biliar	8 (25)	9 (20)	.781	
	Recurrencia HCV	1 (3)		.416	
	Re-Tx (Causas)	Colangiopatía Isquémica	0		.395
		Trombosis Portal	0		
		Trombosis Suprahepáticas	1 (3)	0	
		ALF por HBV	0	1 (2)	
	Rechazo crónico	1 (3)	0	.416	

2 fugas biliares tras retirada de Kehr en el grupo DCD >70 años:
 Resueltas con drenaje Rx

8 estenosis biliares en el grupo DCD >70 años:
 5 prótesis CPRE
 3 Hepaticoyeyunostomías

Resultados - DCD >70 vs DCD <70 (Supervivencias)



Resultados - DCD >70 vs DCD <70

- 32 DCD > 70 años

 - 15 HCC

 - 10 HCC por encima de Milán



- 1984-2016
- SV 1 año Injerto donantes >75 años: **79%**
- SV 1 año Receptor HCC: **83%**
- SV 1 año injerto DCD: **73%**

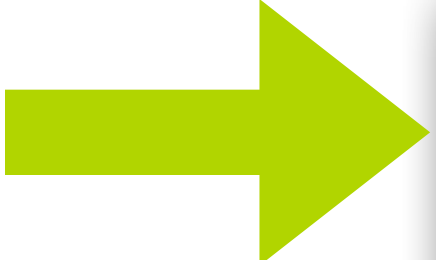
- Ningún caso de colangiopatía isquémica en el grupo DCD >70 años

- Supervivencias



- 1988-2016
- SV 1 año receptores con donantes >65 años: **77%**
- SV 1 año injerto DCD: **73%**

Debilidades del Estudio

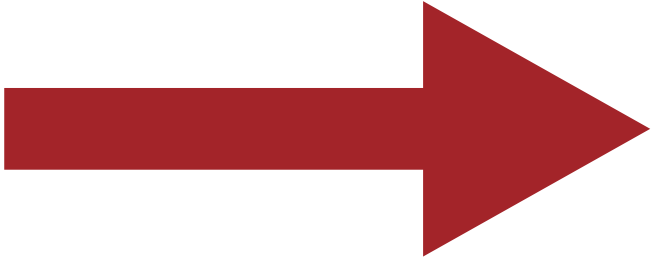
- No aleatorizado y retrospectivo
- DBD consecutivos de cada DCD: no buen reflejo de los resultados globales del grupo DBD del HCU Virgen de la Arrixaca. Riesgo de incurrir en sesgo de selección del grupo control
- Mediana de seguimiento de 15 meses
- HCC = “DCD high risk” 

Khorsandi SE *et al.* Donation after cardiac death risk index



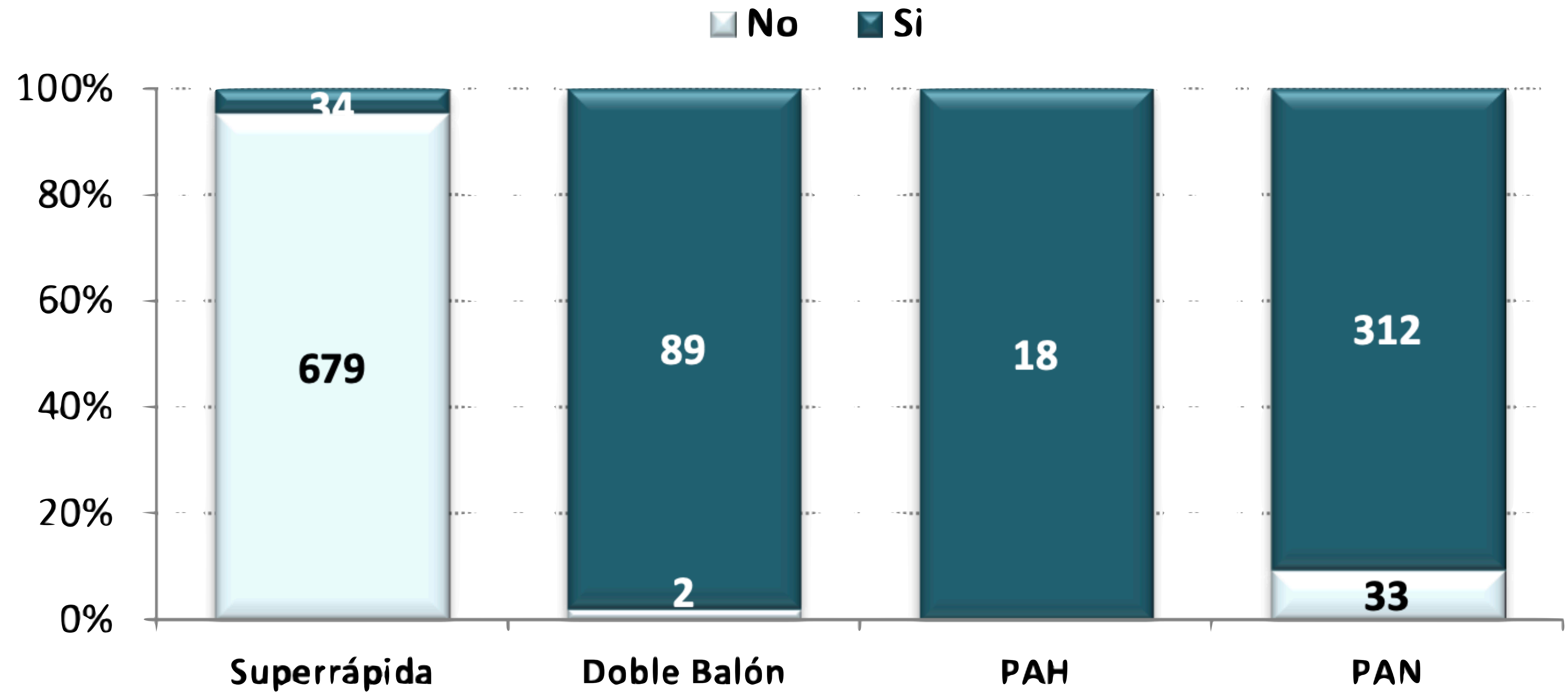
King's College Hospital
NHS Foundation Trust

DCD risk group	Liver disease indication for transplant	Graft survival (%)					P value
		3 mo	6 mo	1 yr	3 yr	5 yr	
Low (<i>n</i> = 68)	AIH, PSC, NASH, HBV, cholestatic	96	94.5	91	89	86	0.066
Standard (<i>n</i> = 176)	Metabolic	91	89	85	79	76	
High (<i>n</i> = 17)	ALD, HCC, HCV, cryptogenic, other	87	84.5	76	69.5	64.5	

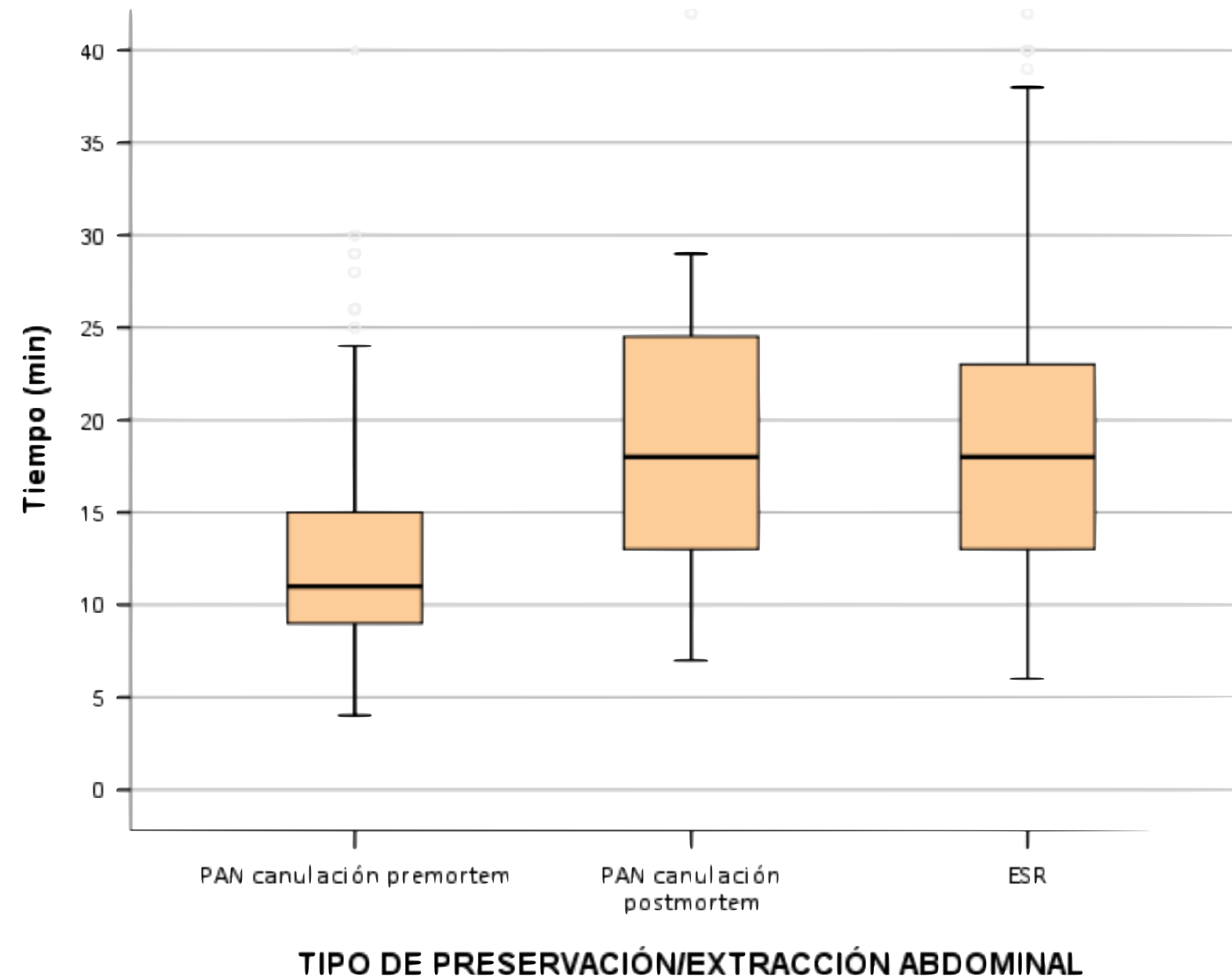
- **HCC:** incluidos en lista de espera con MELD de laboratorio.
 - 17 de los 36 HCC trasplantados con DCD (47%) estaban **por encima de Milan.**
- **Alta presión de la lista de espera:**
 - **Mortalidad:**
 - 2013-2015: **18%**
 - 2018: **9%**
 - **Indicación de trasplante mayor de España (69.4 pmp)** 

CC.AA. de Residencia de los receptores	Población en Millones	Indicación pmp	Tx pmp
ANDALUCIA	8.38	41.2	27.4
ARAGON	1.30	20.0	11.5
ASTURIAS	1.02	53.9	45.1
BALEARES	1.12	25.9	17.0
CANARIAS	2.12	26.4	20.8
CANTABRIA	0.58	29.3	24.1
CASTILLA LA MANCHA	2.02	34.2	13.9
CASTILLA y LEON	2.40	24.2	18.8
CATALUÑA	7.60	36.8	21.1
COM. VALENCIANA	4.96	38.1	27.8
EXTREMADURA	1.07	47.7	30.8
GALICIA	2.70	60.4	47.8
LA RIOJA	0.31	32.3	16.1
MADRID	6.57	38.8	23.9
MURCIA	1.47	69.4	43.5
NAVARRA	0.64	37.5	31.3
PAIS VASCO	2.19	42.9	37.0
Ciudad A.de Ceuta	0.08	12.5	0.0
Ciudad A.de Melilla	0.08	0.0	0.0
Extranjero			
Total Estado.....	46.72	39.1	26.3

Memoria actividad donación y trasplante hepático. ONT 2018

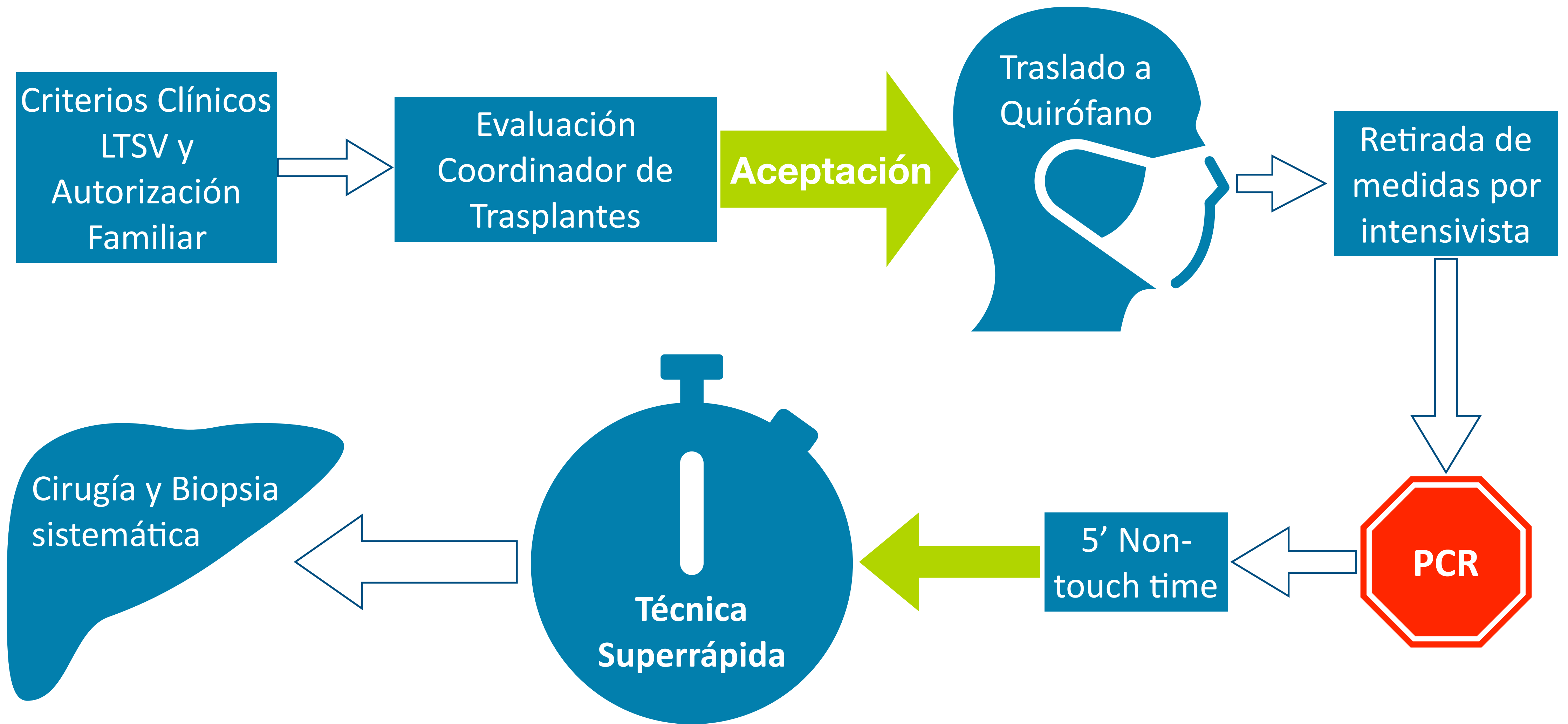


Comparación según canulación premortem o no en las diferentes técnicas de preservación de los donantes en asistolia tipo III. España 2012- 2017.

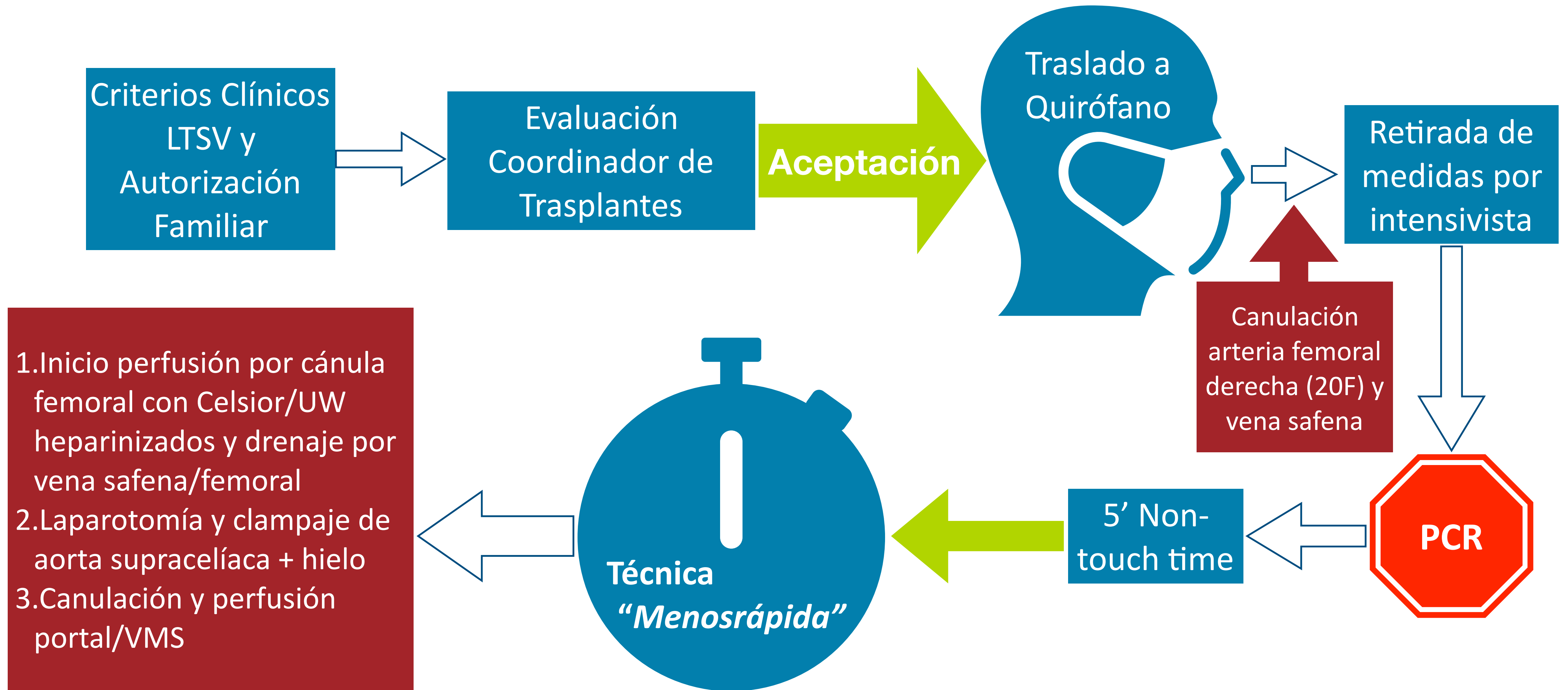


Tiempo de isquemia abdominal funcional según tipo de preservación y Canulación pre/post-mortem. Asistolia tipo III.

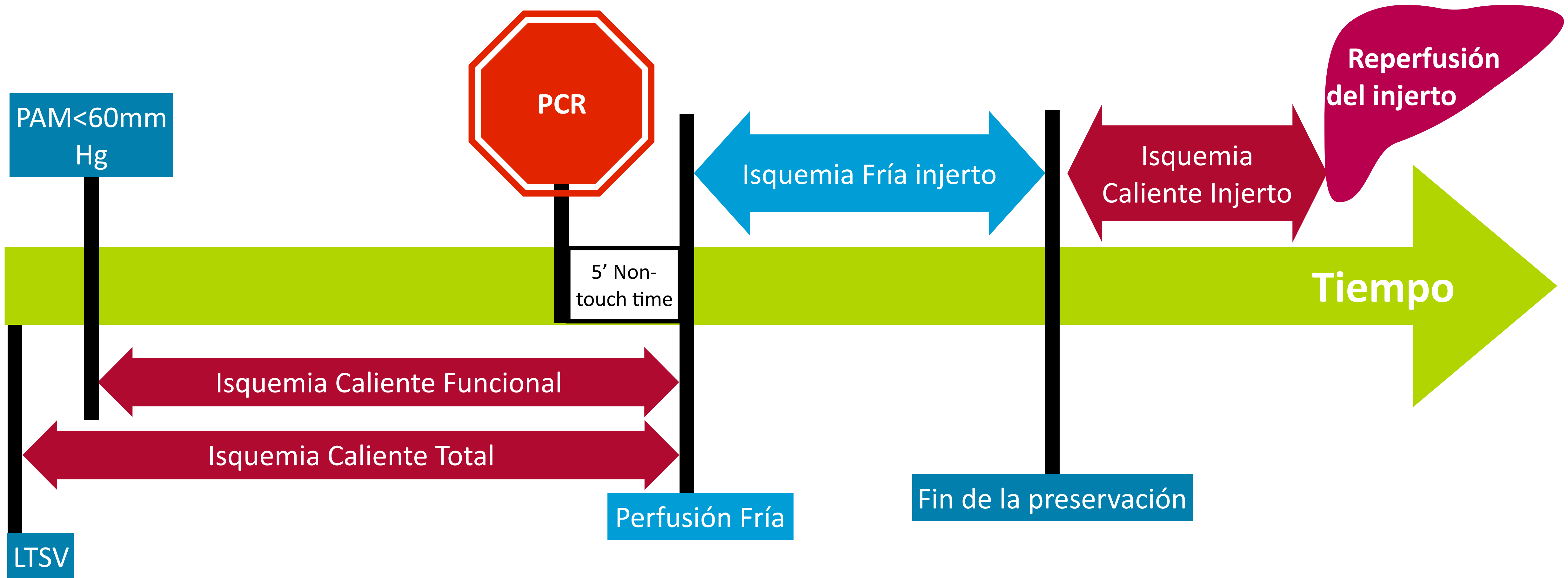
Discusión - Canulación Premórtem



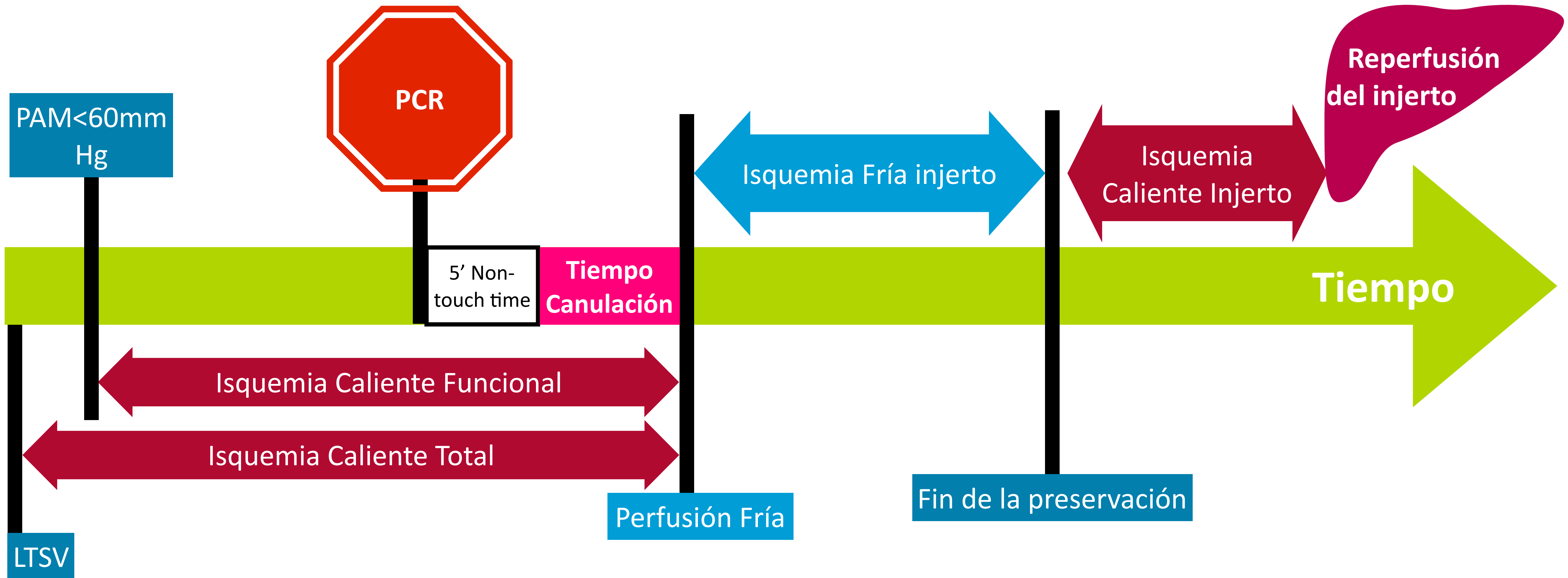
Discusión - Canulación Premórtem



Tiempos en Donación en Asistolia Controlada



Tiempos en Donación en Asistolia Controlada



Conclusiones

- Los resultados de **supervivencia** del trasplante con DCD:
 - No fueron inferiores al grupo DBD
 - La edad superior a los 70 años en DCD no fue un factor perjudicial.
- Más complicaciones **biliares** en el grupo DCD
 - Colangiopatía isquémica (Preservación)
- No más **disfunción** primaria del injerto ni complicaciones **arteriales**.


Received: 17 April 2019 | Revised: 20 June 2019 | Accepted: 9 July 2019

DOI: 10.1111/ajt.15537

American Journal of
Transplantation

ORIGINAL ARTICLE

Controlled donation after circulatory death up to 80 years for liver transplantation: Pushing the limit again

Pedro A. Cascales-Campos^{1,2} | David Ferreras^{1,2} | Felipe Alconchel^{1,2}  |
Beatriz Febrero^{1,2} | Mario Royo-Villanova^{2,3} | María Martínez^{2,3} | José M. Rodríguez^{1,2} |
Juan Á. Fernández-Hernández^{1,2} | Antonio Ríos^{1,2} | José A. Pons^{2,4} |
Francisco Sánchez-Bueno^{1,2} | Ricardo Robles^{1,2} | Enrique Martínez-Barba^{2,5} |
Laura Martínez-Alarcón^{1,2} | Pascual Parrilla^{1,2} | Pablo Ramírez^{1,2}

Donación hepática en asistolia controlada y técnica súper-rápida con donantes mayores de 70 años

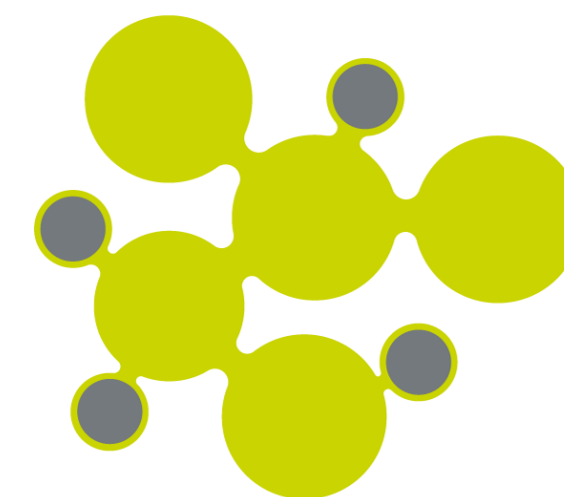
Felipe Alconchel, PA Cascales-Campos, D Ferreras, B Febrero, M Royo-Villanova, M Martínez, A Ríos, JM Rodríguez, JÁ Fernández, JA Pons, L Martínez-Alarcón, E Martínez-Barba, V López-López, F Sánchez-Bueno, R Robles, P Parrilla, P Ramírez

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Virgen de la Arrixaca, Murcia

 **Arrixaca**

Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca

 **seth**



IMIB-Arrixaca
Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria