Nuevas guías en manejo de dislipidemias ACC/AHA 2013: realmente tienen fundamento?

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- He recibido honorarios por conferencias, advisory board y/o investigación clínica de:
  - Astra Zeneca
  - Abbott Nutrición
  - Novartis Pharma Logistics Inc
  - Novartis Oncology
  - Novo Nordisk
  - Merck Sharp & Dohme
  - Roche
  - Glaxo SmithKline
  - Sanofi Aventis
  - Boehringer Ingelheim
  - Organon

Agenda

- Nuevas recomendaciones del ACC/AHA
- Pros y contras de las recomendaciones
- Cuál es la justificación de las guías nuevas
- Pros/contras de las guías nuevas
- Limitantes
- Comentarios editoriales

Fundamento

- Basado en evidencia científica
- Ensayos clínicos controlados
- Foco en estatinas, otros hipolipemiantes con un rol mínimo
- No hay evidencia de meta de LDL, no hay ensayos "treat to target"

EndoDrChen.com

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática:

4 grupos que se benefician de estatinas*

- Enfermedad aterosclerótica sintomática (ASCVD)
- Nivel LDL-C ≥190 mg/dL
- Diabetes, edad 40-75 años, con LDL-C 70-189 mg/dL
- Riesgo estimado de ASCVD a 10 añosf ≥7.5%,‡ 40-75 años, y LDL-C 70-189 mg/dL

*** Terapia con estatinas a intensidad moderada-alta para estos 4 grupos**

† ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica
‡ Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"

Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2013: doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770217. Accessed November 13, 2013.

Eventos ateroscleróticos

- Síndrome coronario agudo
- Historia de IAM
- angina estable o inestable
- revascularización coronaria u otra
- Ictus
- Isquema cerebral transitoria
- Enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico

EndoDrChen.com

Caso #1

- Masculino de 60 años, tabaquista, quien sufrió IAM hace 6 meses. Se le inició tratamiento con atorvastatina 10 mg por día, con buena tolerancia.
- Presenta ahora el siguiente perfil de lípidos
  - Colesterol total 175 mg/dl
  - HDL 47 mg/dl
  - LDL 98 mg/dl
  - Triglicéridos 151 mg/dl
- Está el paciente bien controlado? Requiere intensificar la terapia?

EndoDrChen.com

Ensayo TNT

10,003 pacientes con enfermedad coronaria estable
Edad 35-75 años, LDL entre 130 y 250 mg/dL, triglicéridos ≤ 600 mg/dL
19% mujeres, edad promedio 60.3 años
Todos recibieron atorvastatina 10 mg durante un período de 8 semanas open-label run-in

No hay titulación de dosis y no se hizo por protocolo de treat to target, la dosis se continuó según laaleatorización

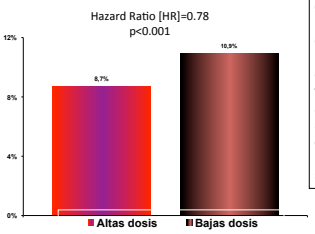
Punto final primario: Evento cardiovascular mayor definido como muerte coronaria, IAM no fatal, resucitación de paro cardíaco, ictus fatal o no fatal en un período de 4.9 años promedio de seguimiento

Punto final secundario: Eventos coronarios mayores, eventos cerebrovaculares, hospitalización por falla cardíaca, mortalidad total, enfermedad arterial periférica, cualquier evento cardiovascular, cualquier evento coronario

Presented at ACC 2005

TNT Trial: Punto final primario

Punto compuesto de vento cardiovascular mayor definido como muerte coronaria, IAM no fatal, resucitación de paro cardíaco, ictus fatal o no fatal



- El punto final primario de evento cardiovascular mayor definido como muerte coronaria, IAM no fatal, resucitación de paro cardíaco, ictus fatal o no fatal en un período de 4.9 años promedio de seguimiento fue menor en el grupo de atorvastatina 80 mg en un período de seguimiento de 4.9 años

EndoDrChen.com

Presented at ACC 2005

Intensidad de terapia con estatinas

Estatinas a alta intensidad	Estatinas a intensidad moderada	Estatinas a baja intensidad
LDL–C ↓ ≥50%	**LDL–C ↓ 30% to <50%**	**LDL–C ↓ <30%**
Atorvastatin (40†)–80 mg **Rosuvastatin 20** *(40)* **mg**	**Atorvastatin 10** ***(20) mg*** **Rosuvastatin (***5***)** ***10 mg*** **Simvastatin 20–40 mg‡** **Pravastatin 40** ***(80) mg*** **Lovastatin 40 mg** *Fluvastatin XL 80 mg* **Fluvastatin 40 mg bid** *Pitavastatin 2–4 mg*	*Simvastatin 10 mg* **Pravastatin 10–20 mg** **Lovastatin 20 mg** *Fluvastatin 20–40 mg* *Pitavastatin 1 mg*

La modificación de estilos de vida sigue siendo un componente crítico de reducción de riesgo de ASCVD, tanto antes como de forma concomitante con el uso de terapias para bajar el colesterol.

Estatinas/dosis que no fueron evaluados en ensayos clínicos controlados se expresan en *italics*
†Evidencia de 1 sólo ensayo clínico controlado: titulación hacia abajo de atorvastatina 80 mg si no lo toleran en IDEAL
‡ Iniciar o titular a simvastatina 80 mg no se recomienda por FDA dado el incremento de riesgo de miopatía

Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770217. Accessed November 13, 2013.

Consideraciones

- No hay ensayos clínicos que hayan titulado dosis de estatina a metas específicos de LDL. Por lo tanto:
  - No se conoce meta de LDL
  - No hay fundamento para entre más bajo mejor, implica agregar terapias que no han probado reducir eventos
  - Abordaje "treat to target"

EndoDrChen.com

Otras consideraciones

- El uso del abordaje clásico por metas puede:
  - Llevar a menos tratamiento en pacientes que se benfician, por ejemplo, en un paciente post IAM con LDL sin tratamiento de 110 mg/dl
  - Llevar a sobre tratamiento con agentes que no han comprobado eficacia, por ejemplo, pacientes en prevención primaria que reciben una estatina y tiene LDL en 140 mg/dl

EndoDrChen.com

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática:

4 grupos que se benefician de estatinas*

- Enfermedad aterosclerótica sintomática (ASCVD)
- Nivel LDL-C ≥190 mg/dL
- Diabetes, edad 40-75 años, con LDL-C 70-189 mg/dL
- Riesgo estimado de ASCVD a 10 añosf ≥7.5%,‡ 40-75 años, y LDL-C 70-189 mg/dL

*** Terapia con estatinas a intensidad moderada-alta para estos 4 grupos**

† ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica
‡ Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"

Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2013: doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770217. Accessed November 13, 2013.

DM con LDL entre 70 y 189 mg/dl

- Estatinas a intensidad moderada debe ser utilizado en **TODO** diabético entre 40 y 75 años de edad
- Estatinas a intensidad alta para aquellos diabéticos con riesgo cardiovascular >7.5% a menos que esté contraindicado
- En diabéticos de <40 años ó >75 años, se debe evaluar cada caso basado en el perfil de riesgo beneficio

EndoDrChen.com

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

CARDS

Helen Colhoun, John Betteridge, Paul Durrington, Graham Hitman, Andrew Neil, Shona Livingstone, Margaret Thomason, Michael Mackness, Valentine Menys, John Fuller on behalf of the CARDS Investigators

Diabetes UK | DH Department of Health | Pfizer

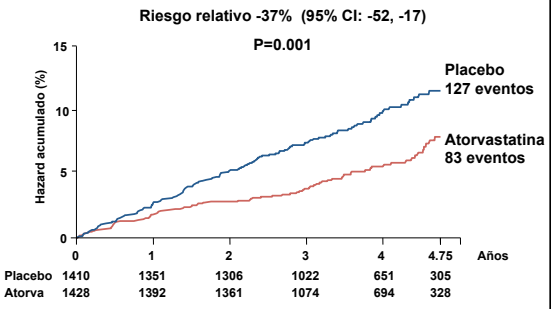
EndoDrChen.com

CARDS Criterios de eligibilidad

- Diabetes tipo 2
- Masculinos o femeninos
- 40-75 años
- Sin historia clínica de enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad vascular periférica
- LDL-C ≤4.14 mmol/L (≤160 mg/dL)
- TG ≤6.78 mmol/L (≤600 mg/dL)
- Uno de:
  - Hipertensión definido como uso de terapia antihipertensiva o PAS ≥140 mm Hg o PAD ≥90 mm Hg
  - Retinopatía
  - Microalbuminuria o macroalbuminuria
  - Tabaquismo activo

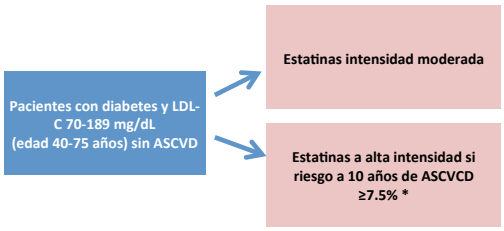
EndoDrChen.com

Riesgo acumulado para el punto final primario



EndoDrChen.com

Prevención primaria



* Estimado usando Pooled Cohort Risk Assessment Equations

Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2013: doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770217. Accessed November 13, 2013.

Diferencias con otras guías

- ADA
  - > 40 años con un factor de riesgo adicional
  - Estatinas que reduzcan al menos 30% LDL
- ISPAD
  - LDL >130-160 mg/dl requieren estatinas
- NICE

EndoDrChen.com

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática: 4 grupos que se benefician de estatinas*

Enfermedad aterosclerótica sintomática (ASCVD)	Nivel LDL-C ≥190 mg/dL
Diabetes, edad 40-75 años, con LDL-C 70-189 mg/dL	Riesgo estimado de ASCVD a 10 añosf ≥7.5%,‡ 40-75 años, y LDL-C 70-189 mg/dL

*** Moderate- or high-intensity statin therapy recommended for these 4 groups**

† ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica
‡ Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"

Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2013: doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770217. Accessed November 13, 2013.

LDL > 190 mg/dl

- En pacientes mayores de 21 años con LDL mayor o igual a 190 mg/dl, debe evaluarse por causas secundarias de dislipidemias
- Debe utilizarse estatinas a dosis de alta intensidad, si no lo tolera, usar la dosis máxima tolerada
  - Intensificar estatina para lograr una reducción de al menos 50% en nivel de LDL
  - Recomendación está como meta secundaria en ESC
- Se puede considerar agregar otra terapia luego de usar la dosis máxima de estatina

EndoDrChen.com

Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia

James Shepherd, M.D., Stuart M. Cobbe, M.D., Ian Ford, Ph.D., Christopher G. Isles., M.D., A. Ross Lorimer, M.D., Peter W. Macfarlane, Ph. D., James H. McKillop, M.D., and Christopher J. Packard, D. Sc., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group

N Engl J Med 1995;333:1301-7

EndoDrChen.com

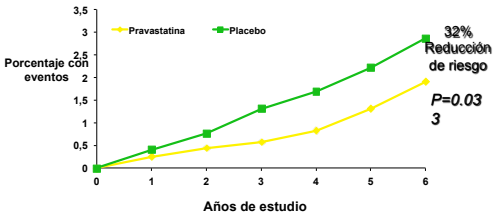
WOSCOPS
Características basales

- Niveles de lípidos promedio:
  - TC = 272 mg/dL
  - LDL = 192 mg/dL
  - HDL = 44 mg/dL
  - Trigs = 162-164 mg/dL
- 5% de pacientes con angina
- 3% de pacientes con claudicación
- 8% de pacientes con EKG anormal
- 44% tabaquistas activos, 34% ex-tabaquistas

James Shepherd, et al, N Engl J Med 1995;333:1301-7

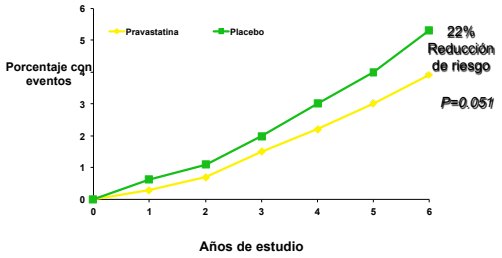
EndoDrChen.com

Muerte cardiovascular



James Shepherd, et al, N Engl J Med 1995;333:1301-7

Mortalidad total



James Shepherd, et al, N Engl J Med 1995;333:1301-7

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática: 4 grupos que se benefician de estatinas*

- Enfermedad aterosclerótica sintomática (ASCVD)
- Nivel LDL-C ≥190 mg/dL
- Diabetes, edad 40-75 años, con LDL-C 70-189 mg/dL
- Riesgo estimado de ASCVD a 10 añosf ≥7.5%,‡ 40-75 años, y LDL-C 70-189 mg/dL

*** Moderate- or high-intensity statin therapy recommended for these 4 groups**

† ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica
‡ Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"

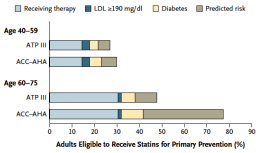
Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2013: doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770217. Accessed November 13, 2013.

PREVENCIÓN PRIMARIA CON LDL <190 MG/DL

EndoDrChen.com

Aplicación a la población

- El aumento en el número de pacientes tratados se presenta en la población entre 60 y 75 años
  - 47.8% de la población sería candidato a tratamiento farmacológico
  - No cambio en aquellos entre 40 y 59 años



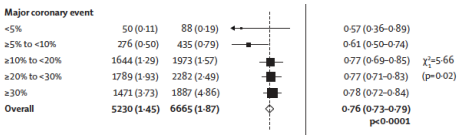
EndoDrChen.com

Consideraciones

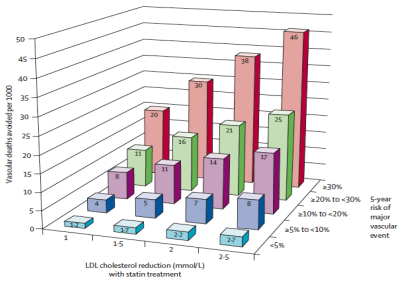
- La reducción de eventos cardiovasculares se presenta en todos los grupos evaluados
- No se está dejando de lado el papel fisiopatológico del LDL en aterosclerosis
- A mayor reducción de LDL, mayor reducción de eventos
- El punto es un balance entre riesgo y beneficio

EndoDrChen.com

Metanálisis CTT: eventos coronarios



EndoDrChen.com CTT. Lancet. 2012;May 17. Online.



EndoDrChen.com CTT. Lancet. 2012;May 17. Online.

Consideraciones

- Si el beneficio se presenta en todos los grupos, por qué estratificar el riesgo?
- Es un balance riesgo/beneficio
- Entre más bajo el riesgo, mayor el NNT.
- El NNH permanece igual
- La estratificación de riesgo es un ejercicio para identificar la población donde el perfil de riesgo/beneficio es más favorable

EndoDrChen.com

Ejemplos de casos

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	45	55	65
Hipertensión (tx)	No	Si	Si
Presión	150/90	140/90	140/90
Tabaquismo	No	No	No
Colesterol total	235 mg/dl	235 mg/dl	235 mg/dl
HDL	35 mg/dl	35 mg/dl	35 mg/dl
Triglicéridos	185 mg/dl	185 mg/dl	185 mg/dl
LDL	163 mg/dl	163 mg/dl	163 mg/dl
Riesgo (calculado por Pooled Cohort Equation)			
RRA			
NNT			
NNH (NOD)			

EndoDrChen.com

Ejemplos de casos

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	45	55	65
Hipertensión (tx)	No	Si	Si
Presión	150/90	140/90	140/90
Tabaquismo	No	No	No
Colesterol total	235 mg/dl	235 mg/dl	235 mg/dl
HDL	35 mg/dl	35 mg/dl	35 mg/dl
Triglicéridos	185 mg/dl	185 mg/dl	185 mg/dl
LDL	163 mg/dl	163 mg/dl	163 mg/dl
Riesgo (calculado por Pooled Cohort Equation)	5.4%	12.4%	23%
RRA	1,62%	3.72%	6.9%
NNT			
NNH (NOD)			

EndoDrChen.com

Ejemplos de casos

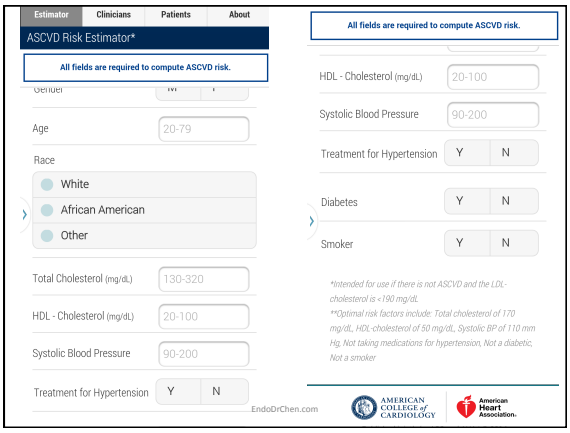
Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	45	55	65
Hipertensión (tx)	No	Si	Si
Presión	150/90	140/90	140/90
Tabaquismo	No	No	No
Colesterol total	235 mg/dl	235 mg/dl	235 mg/dl
HDL	35 mg/dl	35 mg/dl	35 mg/dl
Triglicéridos	185 mg/dl	185 mg/dl	185 mg/dl
LDL	163 mg/dl	163 mg/dl	163 mg/dl
Riesgo (calculado por Pooled Cohort Equation)	5.4%	12.4%	23%
RRA	1,62%	3.72%	6.9%
NNT	61.72	26.88	14.49
NNH (NOD)	255	255	255
NNH/NNT	4.13	9,51	17,59

EndoDrChen.com

Pooled Cohort Equation

- Es una ecuación de riesgo nueva que incluye riesgo de ictus e IAM
- Específicamente para la población caucásica no hispana y la población negra

EndoDrChen.com



La paradoja hispana

- Se reconoce que los hispanos tienen mayor prevalencia de factores de riesgo CV comparado con caucásicos
- Aún así la tasa de eventos cardiovasculares es menor
- En el Pooled Cohort Equation, los hispanos deben incluirse en la población caucásica

EndoDrChen.com

Gotto AM. Nutr Metab Card Dis. 2014;24:573

Ejemplo

- Femenina de 60 años, hipertensión arterial tratada con IECA con PA 130/84 mm hg. Asintomática. No tabaquista. No diabética.
- Perfil de lípidos:
  - Colesterol total: 210 mg/dl
  - HDL 35 mg/dl
  - Triglicéridos 180 mg/dl
  - LDL 139 mg/dl

EndoDrChen.com

Ejemplo (continuación)

- Si aplicamos la ecuación…
  - Y asumimos que es caucásica: riesgo 6.4% a 10 años, por lo tanto no requiere tratamiento
  - Si es negra, riesgo es 9.6% a 10 años y requiere una estatina a intensidad moderada-alta
  - En nuestro medio, donde es difícil de clasificar a la población en estas 2 categorías… qué hacemos?
    - La influencia del grupo étnico es un determinante fundamental del riesgo y por lo tanto la decisión de dar tratamiento farmacológico

EndoDrChen.com

Controversia

- El punto más controversial de estas guías nuevas radican en esta calculadora
- Diferentes editoriales indican que esta calculadora sobre estima el riesgo verdadero
- Implica que alrededor de 1/3 de la población adulta mundialmente requeriría darles estatinas
- Qué hacemos en la gran población no caucásica no negra?

EndoDrChen.com

Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease

Published Online
November 19, 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62388-0

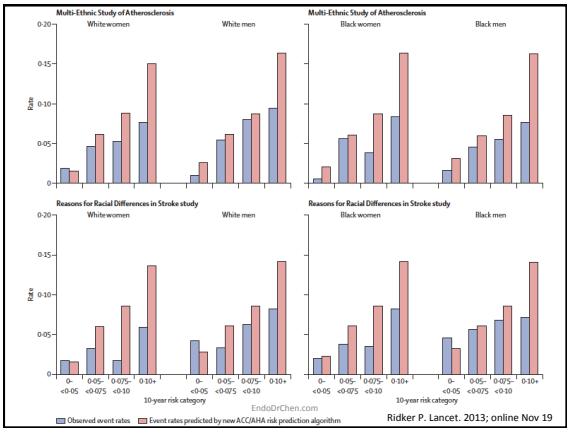
*Paul M Ridker, Nancy R Cook
Center for Cardiovascular Disease Prevention, Divisions of Preventive Medicine and Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA 02215, USA
pridker@partners.org

Statins, risk assessment, and the new American prevention guidelines

Published Online
December 4, 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62348-X

*Donald M Lloyd-Jones, David Goff, Neil J Stone
dlj@northwestern.edu
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago 60611, IL, USA (DML-J, NJS); and Colorado School of Public Health, Aurora, CO, USA (DG)

EndoDrChen.com



Ridker P. Lancet. 2013; online Nov 19

VIEWPOINT

More Than a Billion People Taking Statins?

Potential Implications of the New Cardiovascular Guidelines

John P. A. Ioannidis, MD, DSc [1] [2]

JAMA. Published online December 02, 2013. doi:10.1001/jama.2013.284657.

- 101 millones en EU sin enfermedad cardiovascular entre 40 y 79 años
  - 33 millones con riesgo >7.5%
  - 13 millones entre 5 y 7.5%
- Proyección mundial
  - (33+13)x20=920 millones
- A pesar de ser guías de EU, se adoptan rápidamente a nivel mundial

EndoDrChen.com

Prevención primaria

* Estimated using the Pooled Cohort Risk Assessment Equations

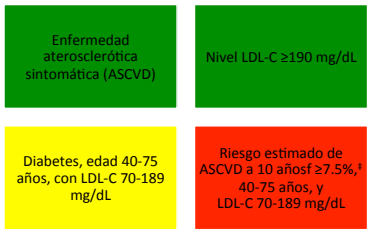
Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2013: doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770217. Accessed November 13, 2013.

Factores adicionales

- ABI <0.9
- hsPCR
  - >2 considerar tratamiento
- CAC
  - >300 u Agatston
  - >%75 para edad, sexo, grupo étnico
- Historia familiar

EndoDrChen.com

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática: 4 grupos que se benefician de estatinas*



*** Moderate- or high-intensity statin therapy recommended for these 4 groups**

† ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica
‡ Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"

Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2013: doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770217. Accessed November 13, 2013.

Mitos de las guías nuevas

- No hay que medir el perfil de lípidos una vez que se inicia tratamiento
  - Sí se debe medir para verificar el % de reducción de LDL
  - Si no lo logra, ver otros factores

EndoDrChen.com

Otras consideraciones

- Iniciar terapia a menor intensidad de lo recomendado en:
  - >75 años
  - Polifarmacia o riesgo de interacciones medicamentosas
  - Asiáticos
- Terapia no recomendado en:
  - Falla cardíaca (CORONA, GISSI)
  - Pacientes en hemodiálisis (4D, AURORA, SHARP)

EndoDrChen.com

RECOMENDACIONES EN SEGURIDAD

EndoDrChen.com

Mayor riesgo de EAs

- Comorbilidad múltiples incluyendo insuficiencia renal o insuficiencia hepática
- Historia previa de intolerancia a estatinas o desórdenes musculares
- Aumento no explicado de transaminasas 3x
- Características o uso de fármacos que afectan metabolismo de estatinas
- >75 años de edad

EndoDrChen.com

Monitorización

- No debe medirse rutinariamente CPK
  - Únicamente en pacientes que desarrollan síntomas musculares durante la terapia
- Medir AST y ALT basales previo a iniciar terapia
- Repetir función hepática únicamente si hay síntomas de hepatotoxicidad
- Reducir dosis de estatina si LDL <40 mg/dl

EndoDrChen.com

Y LOS OTROS HIPOLIPEMIANTES?

EndoDrChen.com

Otros hipolipemiantes

- Únicamente cuando el paciente no tolera estatina
- Terapia combinada con estatinas no ha funcionado (niacina, fenofibrato). Ezetimibe desconocido.
- En monoterapia, gemfibrozil, niacina y colestiramina

EndoDrChen.com

Reflexiones finales

- Para atención primaria, nos quedamos sin un nivel "normal" de LDL
- Esto se puede traducir en menos modificación de estilos de vida
- Uso de "juicio clínico" … muy subjetivo!
- No me preocupa "sobre tratamiento" en grupos de alto riesgo
- Me preocupa sobre tratamiento en grupos de menor riesgo como los de prevención primaria

EndoDrChen.com

Estratificación de riesgo

- Si no usamos una calculadora de riesgo…
  - Los clínicos sobre estimamos el riesgo entre 2-6x
  - Se asigna una categoría de riesgo correcto en 60-70%
- Los pacientes…
  - 4/5 subestiman su propio riesgo
- Necesitamos urgentemente una herramienta para estimar el riesgo y que esté validado para la población hispana

EndoDrChen.com

Allan GM. Curr Opin Lipidol. 2014;25:524

Deberíamos cambiar el modelo de predicción de riesgo?

- El factor de riesgo fundamental en todas las calculadoras de riesgo es la edad
- Pacientes jóvenes aún con múltiples factores de riesgo tienen en general riesgo bajo
- Será mejor intervenir este paciente de manera más temprana????
  - No hay evidencia al respecto

EndoDrChen.com

Conclusiones

- Las guías nuevas son más basados en evidencia
- No hay metas de LDL, pero sí porcentajes de reducción
- Sí se debe monitorizar el LDL para garantizar el porcentaje de reducción
- No hay calculadoras de riesgo válido para la población hispana
- Individualizar cada caso para optimizar el balance riesgo/beneficio

EndoDrChen.com

Preguntas…
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

EndoDrChen.com