**OPCIONES REPRODUCTIVAS Y GESTACIÓN EN AME**

***La Dra. María Grazia Cattinari da la bienvenida a todos y al Dr. Ramiro Quiroga, ginecólogo y especialista en genética reproductiva y diagnóstico prenatal, que desarrolla su labor en la unidad de reproducción asistida y obstetricia del hospital La Fe de Valencia.***

***El Dr. Quiroga da las gracias a FUNDAME por la posibilidad de participar en esta charla informativa para familias y pacientes. Intentará hacerlo lo más claro posible, y después del tiempo asignado a la charla habrá un turno de preguntas y dudas.***

**EVOLUCIÓN DE LA CIENCIA REPRODUCTIVA:**

Existen una serie de grandes eventos que se han dado en las últimas décadas.

* **1978**: nacimiento del primer recién nacido, fruto de técnicas de reproducción asistida (fecundación *in vitro*).
* **1989**: vialidad de un embrión humano tras una biopsia embrionaria.
* **1990**: primera técnica de diagnóstico genético en un embrión.

A partir de ahí, se han ido dando pasos agigantados en las técnicas de reproducción asistida y genética, de modo que hoy en día existe un gran espectro de opciones, cuando hay un riesgo genético en una pareja o paciente, para intentar que se reduzcan esos riesgos de transmisión a la descendencia.

**PACIENTES NO GESTANTES CON PROYECTO REPRODUCTIVO**

Hace décadas conocíamos la existencia de las enfermedades genéticas, conocíamos también los patrones de herencia clásicos y los riesgos empíricos de transmitir una enfermedad genética a la descendencia. Pero apenas se estaban dando los primeros pasos en los diagnósticos moleculares de las enfermedades genéticas.

En ese momento, una pareja en la que hubiera riesgo de una enfermedad genética tenía básicamente dos opciones a la hora de intentar reproducirse: por un lado, aceptar el riesgo reproductivo de la enfermedad genética; y por el otro lado, tomar la decisión de no tener hijos.

Sin embargo, en la actualidad eso ha cambiado radicalmente. Son dos los pilares fundamentales que han permitido este cambio. Esos hitos fueron el desarrollo de las técnicas reproductivas y las técnicas genéticas, de la mano de algo tan importante como el conocimiento del genoma humano, y las técnicas actuales de secuenciación masiva.

A partir de ese momento se amplía muchísimo el espectro para esas parejas, existiendo más posibilidades como el diagnóstico prenatal, el diagnóstico genético preimplantación (DGP), la adopción embrionaria o el cambio de gametos.

**Diagnóstico genético preimplantación (DGP):**

Hace ya 30 años de la primera publicación científica de un equipo británico, en la cual se explicaba que habían realizado la técnica de diagnóstico genético preimplantacional embrionario, mediante la cual se obtuvo un recién nacido libre de la enfermedad genética de fibrosis quística. Lo que entonces parecía ciencia-ficción, en la actualidad es la realidad del día a día en las consultas de reproducción asistida. Es tanto así que en el último registro de la sociedad española de fertilidad tenemos más de 15.000 ciclos de DGP y unos 2800 nacimientos en España fruto de esta técnica.

El objetivo de esta estrategia es diferenciar, de los embriones obtenidos por fecundación *in vitro*, aquellos que no van a tener asociado el desarrollo de la enfermedad de los que sí la van a desarrollar. Todo esto en un momento embrionario muy precoz, previo a su transferencia *intra útero*.

Hay dos aspectos muy importantes en este proceso a valorar y tener en cuenta.

Uno de ellos es el aspecto reproductivo, ya que las parejas van a ser sometidas a un tratamiento de reproducción asistida sin existir necesariamente una esterilidad previa, por lo que hay que valorar si hay contraindicaciones para poder realizarlo. En este sentido, se hacen las pruebas habituales como son la ecografía, determinación hormonal para ver la reserva ovárica, estudio de serologías, analítica general, estudio del semen, etc. Todo esto nos va a permitir prever el éxito de la técnica de la reproducción asistida.

Igual de importante es el aspecto genético. Antes de poder incluir a una pareja en el programa de reproducción asistida, la enfermedad genética tiene que estar identificada clínicamente, caracterizada desde el punto de vista molecular y tiene que haber una correlación perfecta del fenotipo con el genotipo. No tiene que existir ninguna duda de que una mutación genética se traduzca en la enfermedad que estemos tratando. Esto es muy importante porque en una fase tan precoz del embrión no podemos determinar síntomas de la enfermedad, por lo que sólo nos podemos valer del estudio molecular para determinar si un embrión es portador o no, y dejarlo fuera o transferirlo *intra útero*.

El proceso del DGP tiene varios pasos. Una vez que los aspectos mencionados son correctos, iniciamos un ciclo de estimulación ovárica controlada, y se hace un seguimiento ecográfico y determinaciones hormonales que nos permite saber cómo van creciendo los folículos hasta un punto determinado. Se trata de imitar en la medida de lo posible el proceso fisiológico, pero a dosis más altas.

Posteriormente, se debe realizar una inducción a la ovulación, procediendo a una punción o aspiración de esos folículos/ovarios estimulados para captar los ovocitos (células maternas que van a dar origen a un embrión después de la fecundación).

Con los ovocitos obtenidos *in vitro*, se procede a la fecundación, que en este caso se realiza mediante una técnica que consiste en inyectar el espermatozoide del varón directamente dentro del ovocito materno (ICSI). Esto se hace para evitar cualquier tipo de contaminación.

Los embriones *in vitro* empiezan a evolucionar. La biopsia embrionaria se hace en el día tres (obteniendo una o dos células ) o, preferiblemente, en el día cinco (obteniendo de seis a ocho células). Esas células son las que se destinan al estudio genético de la enfermedad en cuestión. Mientras tanto, esos embriones permanecen *in vitro*, desarrollándose, hasta que tenemos el informe de resultados genéticos que nos dice cuáles son los embriones susceptibles de ser candidatos a ser transferidos.

A continuación se lleva a cabo dicha transferencia *intra útero* de los embriones libres de la enfermedad.

En cada paso de este proceso pueden surgir inconvenientes, que deben ser comentados con la pareja antes de comenzar. Por ejemplo, nos podemos encontrar con embriones que no podrán biopsiarse o en los que no se pueda realizar el estudio genético por cuestiones estrictamente técnicas. Otra cosa que puede ocurrir, es que, al prolongarse el cultivo más allá de lo habitual en una reproducción asistida normal, es frecuente que solo el 50% de embriones *in vitro* lleguen al día cinco para poder hacer la transferencia.

Por otro lado, como estamos hablando de enfermedades genéticas, aparte de los riesgos normales de la reproducción asistida, tenemos que tener en cuenta también el riesgo genético. Por ejemplo, la Atrofia Muscular Espinal tiene un patrón de herencia autosómica recesiva, por lo que se espera que, en el caso de ambos progenitores portadores, el 25% de los embriones esté afectado, y el 75% estén libres de la enfermedad, siendo solo portadores sanos o no portadores. Por esto, no todos los embriones podrán ser transferidos al útero.

Si sumamos todos estos factores, la probabilidad de transferir embriones sanos es de tres de cada ocho. Por lo tanto hay que ser muy exigente a la hora de plantear el tratamiento y prever una buena reserva ovárica, que va a ser fundamental y clave en el éxito de todo este proceso.

Todas estas cuestiones están perfectamente reguladas dentro de un marco legal, con dos pilares fundamentales. Uno, la Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida. El otro, la Orden SSI/2065/2014, por la que se establece la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud.

En esta regulación, se determinan los criterios de inclusión general al tratamiento de reproducción asistida en la Seguridad Social:

* Una mujer, para poder ser incluida en un programa, tiene que ser mayor de 18 años y menor de 40. Y un varón, debe ser mayor de 18 años y menor de 55.
* La pareja no debe tener un hijo en común, previo y sano.
* La mujer no debe presentar ningún tipo de patología con la que el embarazo pueda plantear un riesgo grave e incontrolable, tanto para su salud como para su posible descendencia.

Por otro lado, se regulan los criterios de inclusión específicos para el DGP:

* Algún miembro de la pareja debe tener una anomalía genética definida que implique un riesgo relevante de transmisión de la enfermedad y que genere graves problemas de salud a la descendencia. Estos graves problemas deben ser:
	+ Severos.
	+ Precocidad en la edad de inicio de los síntomas.
	+ Efectos sobre la esperanza o de la calidad de vida (anomalías congénitas, discapacidad intelectual, déficit sensorial o motor, o no ser susceptibles de tratamiento curativo).
* El diagnóstico genético debe ser posible y fiable.
* Debe haber una respuesta adecuada a la estimulación ovárica que permita realizar el tratamiento.

**Cambio de gametos:**

Se trata de otra estrategia habitual cuando existe una enfermedad genética, de la cual es portador al menos un miembro de la pareja. En el caso de que ambos sean portadores, como ocurre en la AME, tenemos dos opciones.

La primera, es cambiar el gameto femenino, mediante una ovodonación. Se utiliza el gameto de una donante, que debe estar libre de la enfermedad, a la cual se realiza todo el tratamiento y la estimulación de reproducción asistida para obtener sus ovocitos y posteriormente proceder a la fecundación in vitro con el semen de la pareja y la transferencia a la receptora.

La segunda, es cambiar el gameto masculino, mediante donación de semen por un paciente anónimo, testado previamente para la enfermedad genética en cuestión, en este caso AME, y que este libre de la enfermdad. En este caso, la técnica a utilizar depende del estatus reproductivo de la mujer, pudiéndose hacer una simple inseminación artificial, o una fecundación *in vitro.*

La decisión de cambiar un gameto u otro o ambos depende de si existen problemas reproductivos. Si solamente existen problemas genéticos, habitualmente se cambia el gameto masculino.

**PACIENTES GESTANTES – DIAGNÓSTICO PRENATAL**

Si la paciente ya está embarazada, tenemos a nuestra disposición el diagnóstico prenatal, mediante dos técnicas invasivas, conocidas hace más de 50 años. Por un lado, la amniocentesis, y por otro, la biopsia corial.

En ambos casos se aplica un procedimiento para la obtención de tejido a través de una punción. En el caso de la biopsia corial, se obtiene tejido del corion (la futura placenta). En el caso de la amniocentesis, se obtiene líquido amniótico. Ambos tejidos obtenidos se utilizan para hacer el diagnóstico molecular de la enfermedad, en este caso de la AME.

El mayor riesgo que existe en estas técnicas, es el riesgo de aborto. En ambas, el porcentaje de riesgo de aborto es muy similar.

La biopsia corial se hace en el primer trimestre (entre las semanas 11 y 14 de gestación). En este momento, el embrión es muy pequeño. La punción se puede hacer vía vaginal, -transcervical - o transabdominal.

La amniocentesis se realizará en el segundo trimestre de embarazo (a partir de la semana 16). Se hace por vía abdominal.

Cuando existe un riesgo muy alto, se recomienda hacer un diagnóstico prenatal lo más pronto posible, por lo que es más idónea la biopsia corial.

En diagnóstico prenatal, existe una técnica muy novedosa y todavía con muy poca experiencia: el NIPT. Se trata de hacer un diagnóstico con una técnica no invasiva, a partir de la sangre materna de la paciente embarazada. Es una técnica que de momento no está del todo establecida ni se hace en todos los centros, pero se espera que en pocos años este más validada para poder introducirse en la práctica clínica asistencial. La poca experiencia que existe es sobre todo en otro tipo de patologías, sobre todo en las cromosomopatías.

**CONTROL DE UNA PACIENTE EMBARAZADA CON AME**

En este caso, hay dos aspectos muy importantes a considerar. Los efectos del embarazo en una mujer afectada por AME, y por otro lado las complicaciones potenciales que puedan surgir fruto de la enfermedad.

Las modificaciones normales o fisiológicas de una mujer cuando está embarazada son:

* Aumento considerable del peso materno (entre 6 y 18 kg.).
* Adaptación de todo el sistema cardiovascular para poder suplir las necesidades de nutrir adecuadamente a la placenta y el feto: aumento de la frecuencia cardiaca, bajada de las resistencias vasculares sistémicas, expansión potencial del volumen plasmático, aumento de la coagulación de la sangre.
* Elevación fisiológica del diafragma, por presión intraabdominal del útero gestante, y consecuente compresión de los pulmones.
* Lordosis progresiva (desviación de la columna vertebral) por el cambio del centro de gravedad.

Por eso es importante que veamos, por un lado, qué impacto pueden tener estos cambios sobre una paciente que tiene una enfermedad neuromuscular, y por otro, qué impacto puede tener la enfermedad neuromuscular sobre el embarazo. Muchas de estas pacientes tienen *per se* algunas complicaciones, que se verán acentuadas con el embarazo, como debilidad o hipotonía muscular, dificultades con la musculatura respiratoria, desviación de columna, un cambio esquelético importante con un sobrepeso muy marcado, o debilidad de la pared abdominal. También puede ser que estas pacientes no deambulen, por lo que si aumenta la coagulación de la sangre, puede existir una mayor predisposición a trombosis venosas por la falta de movilidad. Todas estas dificultades aumentadas, también tienen que ser consideradas en cuanto a la viabilidad del parto.

Un estudio sobre problemas relacionados con el embarazo en la AME, concluye que existen más probabilidades de que el embarazo no llegue a término y se tengan partos pre término. La mayoría de los embarazos terminaron en partos instrumentados o cesáreas, y suele haber un empeoramiento de los síntomas motores de las pacientes. A pesar de dichos problemas, según la encuesta de satisfacción, el 90% de las pacientes quedaron satisfechas con su experiencia de embarazo.

En cuanto al control de las pacientes gestantes con enfermedades neuromusculares, no hay mucha experiencia ni guías prácticas para adherirnos y seguirlas de forma categórica. Sí que existen unas recomendaciones de un grupo de trabajo internacional sobre el embarazo en mujeres con enfermedades neuromusculares:

* El control de la paciente debe ser llevado por un equipo multidisciplinar, constituido por varios especialistas: obstetra, neurólogo, genetista, neumólogo, cardiólogo, anestesista.
* **Durante el planteamiento preconcepcional**: confirmación diagnóstica y genética, consejo genético (riesgos para la descendencia), opciones reproductivas y valorar los factores de riesgo materno (conocer la historia obstétrica personal y el estado actual de la enfermedad: evolución de los últimos años, deformaciones esqueléticas, función cardiaca y respiratoria, tratamientos que se están recibiendo, etc.). El objetivo de todo esto es llegar al embarazo en las mejores condiciones posibles.
* **Durante el primer trimestre**: plantear diagnóstico prenatal si la paciente lo desea, abordar el tema de la dieta, considerar posible trombofilaxis en el caso de las mujeres que tenga reducida su movilidad o estén en silla de ruedas, valorar los fármacos que puedan tener potenciales efectos tetarogénicos o de malformaciones al embrión.
* **Durante el curso del embarazo**: controles frecuentes, cribar todas las complicaciones que puedan surgir (posible parto pretérmino, líquido amniótico, presencia de contracciones, estado del cuello del útero, etc.), plantear visitas con el anestesista con tiempo.
* **Durante el parto**: desde el punto de vista obstétrico no existe ninguna indicación absoluta de que una paciente con AME deba terminar el embarazo de una forma u otra, ya que ese momento se va a planificar a medida. Sin embargo, existen mayores posibilidades de que termine en un parto instrumentado o en una cesárea, sobre todo debido a esas deformidades esqueléticas ya nombradas, que no nos van a asegurar cómo puede estar la pelvis o el canal de parto, y al hecho de que no puedan ejercer suficiente fuerza abdominal para ayudar a la expulsión fetal o no puedan soportar el trabajo de parto a nivel respiratorio.

***El Dr. Quiroga termina la charla, agradeciendo a todos los asistentes su presencia. Va a pasar al turno de preguntas, para intentar aclarar cualquier duda con un lenguaje simple para que todos lo comprendan. Está encantado de poder participar en estas videoconferencias y así ayudar a pacientes y familiares, de la forma en que le sea posible.***

***La Dra. Cattinari da las gracias al Dr. Quiroga, y lo felicita por esta charla tan estupenda.***

**TURNO DE PREGUNTAS**

Mientras las familias realizan preguntas en el chat, la Dra. Cattinari procede a hacer algunas consultas:

* **Cuando se ha tratado el marco legal del DGP, se ha dicho que las mujeres deben tener menos de 40 años. Entiendo que eso es para el ámbito público, y que en el ámbito privado se puede hacer a mujeres de más edad…**

En el ámbito público, lamentablemente, siempre hay que fijar un punto de corte, que en cuanto a la edad es de 40 años. Este corte tiene una razón de ser, y es que a partir de esta edad las tasas de éxito de las técnicas de reproducción asistida son mucho menores. En el ámbito privado, en algunos sitios se hacen tratamientos por encima de los 40 años, pero lo cierto es que las pacientes se deben informar de cuáles son las probabilidades de éxito reales en esta edad. En estos casos hay que considerar con cuidado varias cosas. Por un lado, que la reserva ovaría es buena como para plantear el tratamiento, por otro lado, el riesgo de cromosomopatías asociado a la edad materna (por ejemplo, síndrome de Down) en estas pacientes es muy alto. Por eso, en los centros privados donde se realizan estas técnicas, aparte del DGP de la enfermedad neuromuscular que portan los padres, se suele ofrecer un rastreo de 24 cromosomas para seleccionar embriones que estén libres de la enfermedad neuromuscular y de la aneuploidías , y así poder transferir embriones sanos.

* **Esta técnica, ¿se realiza en todas las comunidades autónomas a nivel público?**

Son prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Cada comunidad las regula en la medida de sus posibilidades, realizándolas en centros públicos donde existan unidades de reproducción asistida, o concertando la actividad con clínicas privadas.

* **Cuando se ha comentado que, para realizar el DGP, la mujer debe tener buena salud, ¿implica que una paciente que tenga AME no puede acceder a esta técnica?**

No, no hay que ser tan categórico. Pero no es una cuestión menor hacer una valoración del estado de salud de la paciente, en general. No solo en referencia a su enfermedad neuromuscular, sino a otro tipo de patologías. Es un criterio bien regulado por la ley, para poder valorar si la paciente va a poder llevar a fin un embarazo con éxito.

La Dra. Cattinari procede a realizar las preguntas de las familias en el chat y vía email:

* **¿Se tiene evidencia de que exista mayor probabilidad de que el niño presenten trastornos del neurodesarrollo o algún problema relacionado con daño cerebral si ha sido concebido mediante reproducción asistida?**

Esta es una cuestión muy recurrente. Se están realizando fecundaciones *in vitro* desde los años 80, y no está claramente demostrado que estos problemas se deban a las técnicas de reproducción asistida. Es muy difícil que estos problemas se puedan atribuir a la propia técnica, y si realmente es así, el impacto es muy pequeño. Pero no existe ninguna evidencia científica que determine que se pueda deber a la técnica de reproducción asistida o incluso a la esterilidad de base de la pareja.

* **¿Se puede implantar un óvulo en vez de varios? No quiero tener dos hijos más, solo uno.**

La ley solamente establece el máximo de 3 embriones que se pueden transferir. A partir de ahí, la paciente es la que decide, y lo firma en un consentimiento informado, tras ser debidamente informada por el profesional que la asiste Normalmente se transfieren uno o dos embriones, dependiendo del status reproductivo.

**Tengo un hijo varón con AME, ¿qué probabilidad tendría mi hijo de tener un hijo sano? Si tiene un hijo con una mujer que esté sana, ¿su hijo no tendría AME? Si tiene un hijo con una mujer que tenga AME, ¿el hijo con qué probabilidad tendría AME?**

Una pareja en la que los dos miembros son afectados de AME, tienen un riesgo del 100% de posibilidades de que su hijo/a nazca con la patología. En caso de que uno de los miembros esté sano pero es portador, el riesgo de hijo/a afecto de laenfermedad es del 50%. Si el miembro sano no es portador de la enfermedad, el riesgo es muy bajo, por lo que ni siquiera se les ofrecen alternativas reproductivas ni diagnósticos genéticos prenatales.

* **En una clínica privada, además del DGP de AME, ¿se pueden hacer otras pruebas para descartar otras enfermedades genéticas? Es decir, asegurarse de que el niño será completamente sano.**

Normalmente se hace el DGP de la enfermedad neuromuscular que es portadora por alguno de los progenitores, y por tanto la que confiere un riesgo seguro. En las clínicas privadas, además, se puede plantear hacer un rastreo cromosómico para descartar aneuploidías

* **En la Seguridad Social, ¿hay que esperar las listas de espera normales o se tiene prioridad en nuestro caso?**

Lamentablemente, la lista de espera es única para todos. Cada centro puede gestionar algunas cosas, por ejemplo se puede valorar adelantar a una paciente cuyo estado de salud esté deteriorándose.

* **En mi comunidad solo se cubre un ciclo de fecundación *in vitro*. Si no me quedo embarazada en ese primer ciclo y todavía me quedan embriones, ¿me los puedo llevar a una clínica privada?**

En principio no hay problema. Si existen embriones congelados de un ciclo previo, la paciente puede perfectamente llevárselos a una clínica privada. Los embriones pertenecen a la pareja.

* **Como se ha demostrado que no son necesarios dos progenitores portadores para que el bebé nazca con AME, me gustaría saber qué ocurre cuando uno es portador y el otro no, y qué pasos hemos de seguir si queremos tener más descendencia.**

Una vez hechos los estudios genéticos de la pareja, si uno es portador y el otro no, el riesgo de que la descendencia tenga AME es muy bajo. Estamos hablando de un 1% o 2%.

* **Si se tienen embriones congelados en una clínica privada, ¿es posible realizar el estudio preimplantacional de esos embriones previamente congelados? ¿Y sería posible que dicho estudio se realizase en un servicio público atendiendo al elevado coste que supone el mismo a través de la vía privada?**

Es posible descongelarlos, hacer biopsia, y volverlos a congelar. Este estudio también se puede hacer en el ámbito público, pero, como ya he dicho, es muy importante hacer un estudio genético previo de los progenitores (estudio de informatividad) para determinar claramente la posibilidad de detectar la enfermedad en los embriones.. Porque no todas las comunidades autónomas hacen estudios de todas las enfermedades existentes. Aunque existan estudios previos de una clínica privada, normalmente el centro público hace todo el estudio completo, tanto de los progenitores como del embrión.

* **¿En todos los centros públicos se sigue el mismo protocolo, de hacer la biopsia el día cinco?**

No, habitualmente sería el día tres o el día cinco. Esto depende de varios aspectos, por lo que antes siempre se hacía el día tres, y ahora se valora hacerlo el día cinco. Sobre todo, se hace en el día tres cuando se trata de enfermedades monogénicas, lo que permite hacer un ciclo y transferirlo en fresco en el día cinco. Sin embargo, si se hace la biopsia en el día cinco, habitualmente hay que congelar el embrión (dependiendo del centro) y esperar a hacer la transferencia en el siguiente ciclo.

* **¿Qué es lo que tiene que saber una pareja que va al hospital a informarse, para asegurarse de que el procedimiento que les van a aplicar es el adecuado?**

Este es un tema que está muy bien regulado y controlado, y entiendo que en cualquier centro, público o privado, les van a ofrecer la estrategia correcta. Tanto una como otra, son adecuadas y todo depende de cuestiones técnicas o diagnósticas. Lo que sí es importante es que la pareja pregunte cuál es la tasa de éxito en ese centro, y que les informen de que el diagnóstico genético es bastante seguro pero no infalible, es susceptible a una pequeña tasa de error.

* **¿Cómo afecta el embarazo en una mujer que tenga ya escoliosis?**

Como ya hemos dicho, un embarazo normal durante 37 a 40 semanas, existe una sobrecarga muy importante del peso, y hay muchas modificaciones esqueléticas. Hay que valorar la escoliosis que tenga, pero esto va a tener una repercusión: puede haber una reducción de la ventilación pulmonar, la pelvis puede no ser favorable para un parto normal, y también hay que valorar la anestesia.

* **En nuestro caso, uno de los progenitores somos portador de AME, y el otro no. Nuestro primer hijo fue sano. El segundo ha nacido con AME tipo 1. Si quisiéramos tener un tercer hijo, ¿qué deberíamos hacer? ¿Tenemos que ir por la vía privada?**

La probabilidad de que esto pase es muy baja, pero lamentablemente ha ocurrido en el segundo embarazo. En este caso, no está indicado un DGP debido a ese porcentaje bajo de probabilidades. Sin embargo en este caso concreto, si existe un tercer embarazo, sí que es recomendable hacer un diagnóstico prenatal por ese margen eventual de existir un mosaico en la línea germinal del que aparece como no portador. Si tienen un hijo sano en común, no pueden ser incluidos en el Sistema Nacional de Salud.

***La Dra. Cattinari le agradece al Dr. Quiroga por la charla y por resolver tantas preguntas que se han realizado. El Dr. Quiroga contesta que está encantado y que cuente con él cuando quieran.***