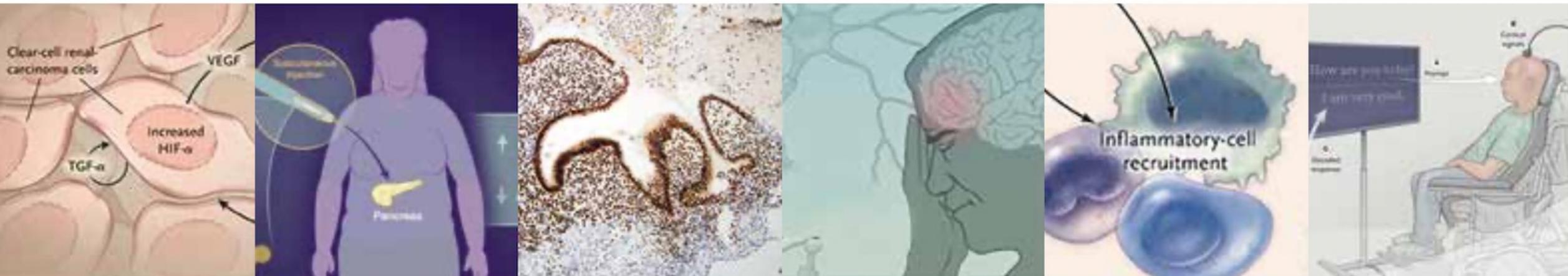




The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



Sesión Bibliográfica de M. Interna

Fecha: 02/09/2022

Dra. Cristina García Melón

REVIEW ARTICLE

Julie R. Ingelfinger, M.D., *Editor*

Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease

Andrew S. Levey, M.D., Morgan E. Grams, M.D., Ph.D., M.H.S.,
and Lesley A. Inker, M.D.

From the Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston (A.S.L., L.A.I.); and the Division of Precision Medicine, Department of Medicine, New York University, New York (M.E.G.). Dr. Levey can be contacted at alevey@tuftsmedicalcenter.org or at the Division of Nephrology, Tufts Medical Center, 800 Washington St., Box 391, Boston, MA 02111.

This article was updated on June 2, 2022, at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

N Engl J Med 2022;386:2120-8.

DOI: 10.1056/NEJMra2201153

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

CME
at [NEJM.org](https://www.nejm.org)



Usos de la TFG y el nivel de albuminuria en la enfermedad renal aguda y crónica

Introducción

- La ER es común en adultos.
- Las pruebas de detección forman parte de la clínica rutinaria
- Evaluación inicial:
 - TFG estimada en base al nivel de creatinina (eGFRcr)
 - Nivel de albuminuria. Ratio albumina/creatinina en orina (mg/g)
- . Pruebas baratas, ampliamente disponibles.
- . Permiten la detección temprana de la mayoría de las ER.
- . Prueba de confirmación recomendada:
 - Cálculo de **eGFR** a partir de **cistatina sérica** solo o con nivel de creatinina (eGFRcys y eGFRcys-cr)
- . La evaluación rigurosa de la TFG y la albuminuria han permitido **avances en la práctica clínica, investigación y salud pública.**

Índice de la revisión

- . Modelo conceptual de la ER y enfoque clínico para la detección, evaluación y manejo de la ERA (AKD) y ERC (CKD)
- . Avances en la evaluación clínica de TFG y la albuminuria
- . Aplicación de TFG y albuminuria como criterios para definir la AKD y la CKD
- . Factores de riesgo para la ECV.
- . Criterios de elegibilidad y criterios clínicos para ensayos de progresión de la ER.
- . Instrumentos para la predicción del riesgo en la práctica clínica.



Concepto y enfoque Clínico de la Enfermedad Renal

Concepto: guías actuales definen la ER como trastornos heterogéneos, caracterizados por anomalías en la función o la estructura renal.

- **Anomalías funcionales:** ↓ de TFG
- **Anomalías estructurales:** aumento de albuminuria, anomalías del sedimento y de las p. de imagen (marcadores de daño renal)

Se consideran **BIOMARCADORES DE FUNCIÓN RENAL (TFG) Y ESTRUCTURA RENAL (NIVEL DE ALBUMINURIA Y ALTERACIONES DEL SEDIMENTO)**

Criterios clínicos de AKD y CDK. Clasificación

AKI	→	Lesión renal aguda con inicio en los 7 días previos a AKD (↑ de creatinina sérica 0,3 mg/dl en 48 h o ↑ del 50% en 7 días, u oliguria > 6h)
AKD	→	TFG <60 ml o albuminuria >30 mg/g durante < 3 meses
CKD	→	Alteraciones persisten 3 meses o mas.

Clasificación: Se clasifica en base a la causa, gravedad del ↓ de la TFG (etapas) y la albuminuria

Clasificación de causa-TFG-albuminuria o estadificación de CGA.

Por la importancia de cada uno de estos factores en el pronóstico y tratamiento

Factores de riesgo y causas de la ER mas frecuentes: edad avanzada, diabetes, HTA, obesidad

La evolución adversa incluye:

Progresión de la insuficiencia renal

- Puede requerir terapia de reemplazo a corto o largo plazo (diálisis o trasplante)

Complicaciones

- Pueden afectar a cualquier órgano y tejido.
- Los mecanismos se conocen de forma incompleta



Disminución de la calidad de vida

Aumenta el gasto en la atención

Aumento de mortalidad

Complicaciones de la E. Renal Crónica

INCREMENTO DE ALBUMINURIA	DESCENSO DE LA TFG	DESCENSO TFG + AUMENTO ALBUMINURIA
<ul style="list-style-type: none">• Hipoalbuminemia• Hiperlipemia• TVP• TEP	<ul style="list-style-type: none">• Toxicidad por fármacos• Alteraciones de electrolitos y del equilibrio acido-base.• Complicaciones hormonales y metabólicas• Neuropatía	<ul style="list-style-type: none">• ECV• Sobrecarga de fluidos• Anemia• Malnutrición• Infecciones• Deterioro cognitivo• Fragilidad

Enfoque clínico general

- 1- Reconocimiento de pacientes con mayor riesgo de e. renal
- 2- Realizar pruebas diagnósticas en pacientes con alto riesgo
- 3- Detección con el uso de de criterios recomendados por directrices actuales.
- 4- Evaluación de la causa y los estadios (clasificación causa-TFG-albuminuria)
- 5- Evaluación del riesgo (pronóstico) para la progresión y las complicaciones de la ER.
- 6- Implementación de terapia basada en el riesgo, incluida la terapia específica (de la causa) y la no específica (basada en estadios), dirigida a **ralentizar la progresión y reducir las complicaciones.**

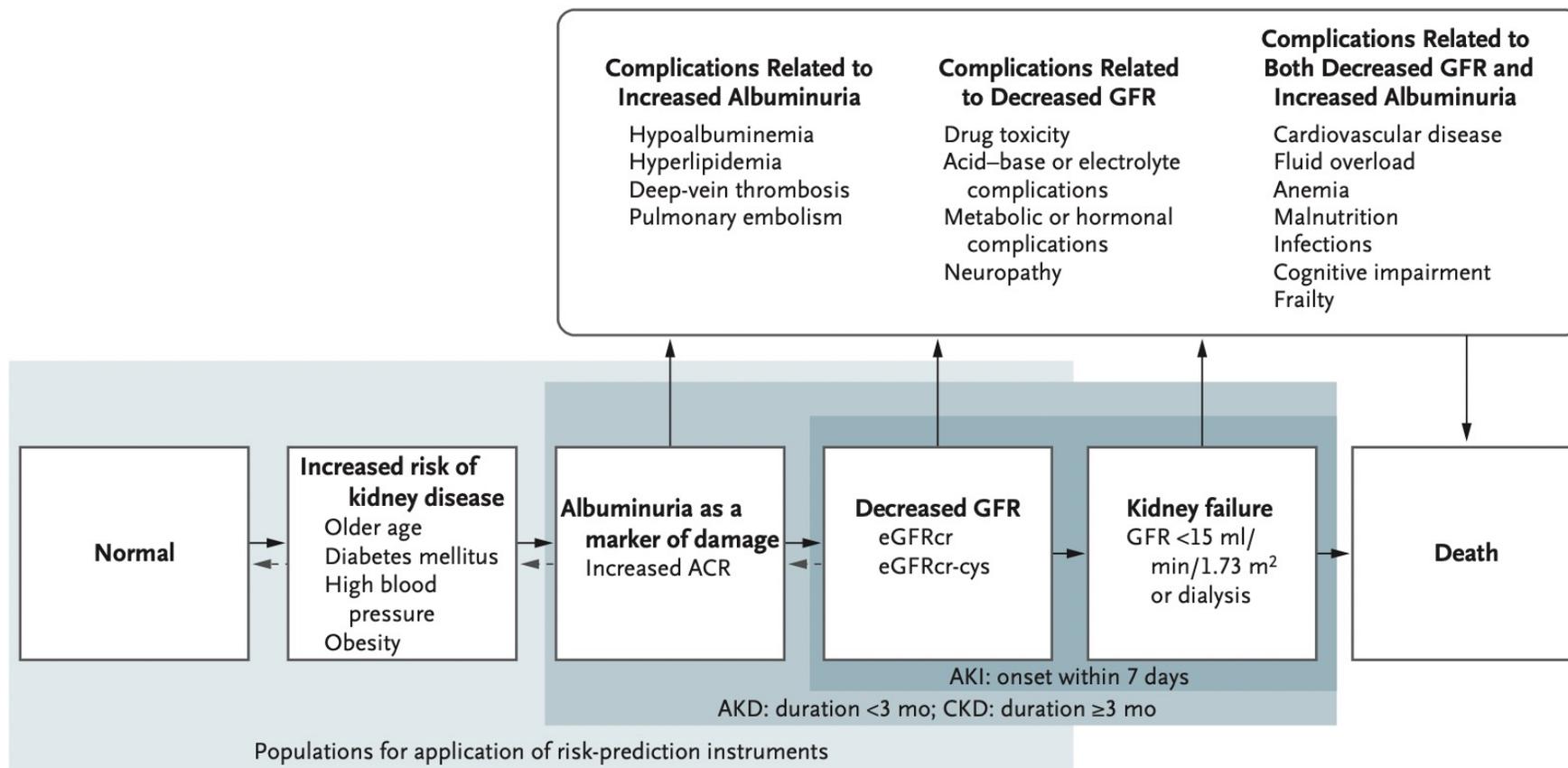


Figure 1. Use of the Glomerular Filtration Rate (GFR) and Level of Albuminuria to Ascertain the Development, Progression, and Complications of Acute and Chronic Kidney Disease.

The white rectangle lists complications associated with kidney disease; such complications refer to nonkidney outcomes that occur more frequently in persons with than in those without kidney disease. The white squares indicate the antecedents and stages of kidney disease. The squares also list examples of risk factors for kidney disease and tests for evaluation of the level of albuminuria and the GFR. Arrows pointing to the right represent the development and progression of kidney disease, and arrows pointing to the left represent remission. Death from kidney disease may be due to kidney failure or complications associated with kidney disease. The rectangle with the darkest shading indicates stages of acute kidney injury (AKI), the rectangle with medium shading indicates stages of acute kidney disease (AKD) and chronic kidney disease (CKD), and the rectangle with the lightest shading indicates populations (e.g., persons with an increased risk of kidney disease) that are appropriate for the application of risk-prediction instruments. ACR denotes albumin-to-creatinine ratio, eGFRcr estimated GFR based on the creatinine level, and eGFRcr-cys estimated GFR based on the creatinine and cystatin C levels.

Evaluación clínica de la TFG y la albuminuria

- La TFG y la albuminuria reflejan las **contribuciones glomerulares a la función excretora renal**.
- Son las medidas mejor caracterizadas de la función renal.
- La **TFG** es el **mejor índice general de la función renal** en salud y enfermedad.
- $TFG = N^{\circ} \text{ Nefronas} \times TFG \text{ promedio/Nefrona}$.
- El N° nefronas disminuye con la edad y la ER  ↓ TFG
- Fisiológicamente se contrarresta con el aumento de la filtración promedio/nefrona
- Este mecanismo inicialmente mitiga el declive de la TFG general pero con el tiempo puede producir lesión HD en las nefronas remanentes y la progresión acelerada de la ER.

Medición de la TFG

- La TFG no se puede medir directamente.
- Se evalúa a partir del aclaramiento o concentraciones en plasma de los marcadores de filtración.
- Los marcadores de filtración: sustancias de bajo pm que se eliminan fundamentalmente por FG.
- Evaluación inicial: directrices actuales recomiendan el uso de ecuaciones de estimación de TFG con el eGFRcr
- Confirmar con eGFR cys o eGFRcys-cr

La TFG se evalúa con mayor precisión con el uso de ecuaciones de estimación que solo con la concentración del mc de filtración

Precisión de la TFG

- La precisión de la TFG se afecta por determinantes no GFR de los marcadores de filtración
- La **creatinina** se afecta por: masa muscular, dieta y fármacos que interfieren en la secreción tubular (trimetopim)
- La **cistatina sérica**:
 - Menos afectada por: edad, el sexo, la raza y región geográfica.
 - Más afectada por: obesidad, tabaquismo, inflamación y alteraciones de h. tiroideas y glucocorticoides.
- Recomendaciones recientes fomentan el uso de cistatina C sérica en la estimación de la TFG, aunque son estudios más caros y su uso está limitado.
- La precisión de eGFR_{cr-cys} es mayor que las anteriores al reducir el error debido a determinantes no GFR de los mc de filtración.
- El uso de mc exógenos aumenta la precisión del FG medido pero solo son aplicables en centros de referencia.

Evaluación clínica de la albuminuria

- . El aumento de albuminuria refleja el **deterioro de la permeabilidad selectiva** de la membrana capilar glomerular a las macromoléculas y es un **marcador de daño renal**
- . El ↑ de albuminuria aparece en las **primeras etapas** de ER en diabetes, otras e. glomerulares y en la HTA.
- . En **etapas posteriores** en casi todas las causas de ER. Numerosos procesos patológicos como la inflamación, la infiltración y la fibrosis pueden causar albuminuria
- . La presencia de albuminuria y otras macromoléculas en el líquido tubular pueden producir daño tubular y acelerar la progresión de ER.
- . Se evalúa mediante análisis específicos o como componente de proteína urinaria total con métodos cuantitativos o semicuantitativos.
- . **Directrices actuales recomiendan**: evaluación de la albuminuria a partir de la relación (Ratio) albúmina/creatinina en orina en una muestra puntual (1ª de la mañana) , confirmándolo con la medición de la **"Tasa de excreción de albúmina en orina de 24 h"**

Aplicación clínica de la TFG y la albuminuria

DEFINICIÓN:

- Ya sea un ↓ de la TFG ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) o un ↑ de albuminuria (relación albúmina/creatinina en orina $> 30 \text{ mg/g}$), constituyen el **criterio clínico para la definición de la IR** y los umbrales no varían con la edad, las características clínicas ni las condiciones coexistentes.

Una TFG más baja y un nivel mayor de albuminuria se relacionan, independientemente de otros factores asociados con:

- Mayor riesgo de IR que requiera terapia de reemplazo (diálisis o trasplante)
 - Un amplio espectro de complicaciones tratables.
 - Muerte.
- **Esta relación de riesgo** justifica la utilización de umbrales de TFG y albuminuria para la definición de ER, así como las categorías de TFG y albuminuria para la estadificación de la gravedad y para la aplicación de la terapia adecuada según directrices.

Prevalencia de AKD y ERC

- El envejecimiento de la población y la epidemia de obesidad está condicionando una alta carga de ER a nivel mundial.
- La **prevalencia** de la ERC a nivel mundial es del 9,1% (unos 700 millones)
- El N° anual de muertes por IR es de 1,2 millones con 1,4 millones adicionales por ECV atribuible a ERC.
- Por tanto 4,6% de todas las muertes se deben a ERC (puesto n° 12 como causa principal de muerte)
- Estos resultados subrayan la necesidad de **DETECCIÓN, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO para ralentizar la progresión y prevenir complicaciones.**

DESCENSO DE TFG	AUMENTO ALBUMINURIA	AMBAS
<p>INDICACIONES:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ajuste de dosis de fármacos- Pruebas para la detección: trastornos electrolitos, equilibrio ac-base, la anemia y la e. metabólica ósea.- Planificación para terapia de reemplazo	<ul style="list-style-type: none">- Tratamiento con Inhibidores de renina-angiotensina-aldosterona.	<ul style="list-style-type: none">- Estricto control de TA- Inhibición del cotransportador de Na-glucosa 2.

Factores de Riesgo para la ECV

- La ECV es la complicación mas importante de la ERC.
- Tanto el ↓ de la TFG como el ↑ de albuminuria son factores de riesgo independientes para la ECV, incluyendo: E. coronaria, ACV, IC y e. arterial periférica
- La asociación más fuerte es con IC y muerte por ECV
- Mayor incidencia de eventos de ECV en la ERC que de i. renal que requieran T. de reemplazo.
- Incluir la TFG y el nivel de albuminuria es tan importante como incluir los factores de riesgo tradicionales en la evaluación de riesgo de ECV
- Los estudios muestran que la aparición de ECV particularmente la IC en pacientes con ERC acelera la progresión de la ER, lo que sugiere una relación bidireccional entre ERC y la ECV
- Guías actuales recomiendan:
 - . Evaluación y tratamiento de la ERC en pacientes con ECV
 - . Evaluación y tratamiento de la ECV en pacientes con ERC

Ensayos Clínicos sobre la progresión de la enfermedad Renal

- Hay pocos tratamientos que frenen la progresión de la ER, en parte por la dificultad para realizar ensayos clínicos.
- Obstáculo importante: la lentitud del descenso medio de la TFG en muchas ER (2-3 ml/año) que obliga a un seguimiento largo hasta alcanzar el umbral (criterio clínico) que define la IR.
- El uso de **biomarcadores predictivos** (marcadores asociados a mayor riesgo de progresión a IR) y **criterios clínicos sustitutos** (marcadores que ocurren antes del criterio final de IR y predicen el efecto del tratamiento) pueden facilitar la realización de ensayos clínicos.
- Tanto el **↓ TFG** como el **↑ de la albuminuria** son BM predictivos para la progresión de la ER y son muy utilizados como criterios de elegibilidad para incluir a pacientes de alto riesgo en ensayos clínicos.
- Un ↓ de la TFG es un paso hacia la I.R y por tanto un criterio clínico significativo para la ER de todas las causas y para todas las actuaciones.

Biomarcadores predictivos de progresión de IR.

↓ TFG .

Criterios finales sustitutos:

↓ del 30%-40% durante 2-3 años.

Reducción media sostenida de la TFG > 0,5-1.0 ml/min/1.73m²por año

Duplicación del nivel de creatinina (equivalente a un ↓ de TFG del 57%)

↑ albuminuria

Limitaciones como criterio clínico sustituto:

Aplicable solo en ER caracterizada por proteinuria.

Solo útil para intervenciones dirigidas a la albuminuria

Puede requerir un tiempo largo de seguimiento para determinar los cambios en la TFG y la seguridad de las intervenciones.

Usos de TFG y nivel de albuminuria

Table 1. Clinical Uses of the Glomerular Filtration Rate (GFR) and the Level of Albuminuria.*

Clinical Use	GFR	Albuminuria
Clinical significance in the general population	Overall index of kidney function: decreased GFR reflects decreased nephron number or decreased single-nephron GFR	Marker of kidney damage: increased albuminuria reflects impairment of permselectivity barrier of glomerular capillaries to macromolecules†
Normal range in the general population	Mean value is approximately 125 ml/min/1.73 m ² in young adults, with a wide range; lower mean values at older age because of aging and kidney disease	Mean AER is approximately 5 mg/day in young adults, equivalent to ACR of about 5 mg/g, with a wide range; higher mean ACR at older age due to higher AER and lower creatinine excretion rate
Detection of kidney disease		
AKI	Urine output, increase in serum creatinine from baseline	NA
AKD or CKD	Initial test: eGFRcr Confirmatory tests: eGFRcys, eGFRcr-cys, mGFR, mClcr	Initial test: ACR in untimed spot urine sample (early-morning sample preferred) Confirmatory test: AER in timed urine sample
Definition of kidney disease		
AKI	Serum creatinine increased by 0.3 mg/dl in 48 hr or by 50% in 7 days, or oliguria for >6 hr	NA
AKD	AKI or GFR <60 ml/min/1.73 m ² or GFR decreased by 35% for <3 mo	ACR >30 mg/g for <3 mo
CKD	GFR <60 ml/min/1.73 m ² for ≥3 mo	ACR >30 mg/g for ≥3 mo
Risk of adverse outcomes		
AKI	Increased risk of CKD, KFRT, death	NA
AKD	Increased risk of CKD, KFRT, death	Insufficient data
CKD	Increased risk of AKI, KFRT, CVD, death‡	Increased risk of AKI, KFRT, CVD, death‡
Clinical trials of CKD progression	Predictive biomarker for eligibility Clinical end point: kidney failure (GFR <15 ml/min/1.73 m ² or KFRT) Surrogate end points: 57%, 40%, 30% declines in GFR or mean reduction in GFR slope >0.5–1.0 ml/min/1.73 m ² per yr	Predictive biomarker for eligibility Surrogate end point: mean reduction in ACR >30%
Risk-prediction instruments for CKD (absolute risk) in general population and patients with CKD	CKD onset, CKD progression, KFRT, CVD, death	CKD onset, CKD progression, KFRT, CVD, death

* For the urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR), albumin is measured in milligrams and creatinine in grams. AER denotes albumin excretion rate, AKD acute kidney disease, AKI acute kidney injury, CKD chronic kidney disease, CVD cardiovascular disease, eGFRcr estimated GFR based on creatinine, eGFRcr-cys estimated GFR based on creatinine and cystatin C, eGFRcys estimated GFR based on cystatin C, KFRT kidney failure requiring long-term replacement therapy, mClcr measured creatinine clearance, mGFR measured GFR, and NA not applicable.
† Other markers of kidney damage in AKD and CKD include urine sediment abnormalities (hematuria and pyuria), imaging abnormalities, pathological abnormalities, and electrolyte disorders due to altered tubular function.
‡ Adverse outcomes of CVD include death, coronary heart disease, stroke, heart failure, peripheral arterial disease, and amputation of any lower extremity.

Utilidad criterios sustitutos finales en últimos ensayos clínicos

- Estudios con fármacos recientemente aprobados, como el Tolvaptán en la e. renal poliquística, agonistas peptídicos similares al glucagón y la finerenona en la ERC con diabetes tipo 2, y varios inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en ERC con o sin diabetes, han demostrado el éxito en la aplicación de estos criterios intermedios.
- Los ensayos clínicos en otras enfermedades crónicas en las que la ERC es común (ECV, cáncer, enfermedades infecciosas y autoinmunes) también pueden beneficiarse de la utilización de estos criterios para evaluar los posibles efectos sinérgicos de los agentes terapéuticos.

Instrumentos de predicción de riesgo de ERC

- La TFG y la albuminuria se utilizan en ecuaciones, como instrumentos predictivos, para guiar la toma de decisiones.
- Directrices actuales recomiendan la utilización rutinaria de la ecuación de riesgo de IR, utilizando la TFG, la relación albúmina/creatinina, la edad y el sexo, para predecir el riesgo, a los 2 y 5 años, de IR que requiera terapia de reemplazo.
- La TFG y albuminuria también se pueden incorporar a los instrumentos actuales de predicción de riesgo de ECV, para mejorar el cálculo de riesgo de ECV.
- La edad avanzada predice menor riesgo de IR que precise terapia de reemplazo, en la ecuación de riesgo de IR y otros instrumentos, por el peso de la mortalidad en este grupo, lo que enfatiza la diferencia en el pronóstico condicionada por la edad.

Table 2. Predictive Instruments Using GFR and Albuminuria.*

Instrument and Target Population	Outcome	Interval from Risk Prediction to Outcome years	Hazard Ratio†		No. of Predictors	Predicted Risk in Target Population‡		Recommended Risk Threshold for Clinical Actions§
			GFR	ACR		1st decile	10th decile	
						percent		
KFRE: GFR <60 ml/min/1.73 m ²	KFRT	2	29	2.6	4	<0.1	93	>10: Multidisciplinary care >20–40: Dialysis access and transplantation evaluation
	KFRT	5	29	2.6	4	<0.1	100	>5: Nephrology referral
CKD with Severely Decreased GFR: GFR <30 ml/min/1.73 m ²	KFRT	2	4.1	3.9	9	0.8	42	Same as for KFRE; high risk of CVD and death influences overall management
	CVD	2	0.9	1.2	9	3.8	34	
	Death	2	1.3	1.0	9	2.6	36	
KFRT Risk Tool for Kidney Donor Candidates: GFR ≥60 ml/min/1.73 m ² and ACR <300 mg/g	KFRT	Lifetime	2.3	2.6	10	0.1	6.0	<1–2: Acceptable donor candidate
CKD Progression Calculator:								
GFR ≥60 ml/min/1.73 m ² , no DM	40% GFR decline	3	1	2.4	12	0.2	7.8	>1–4: Use medications to slow kidney-disease progression, more frequent monitoring >5: Consider multiple medications to slow disease progression
GFR ≥60 ml/min/1.73 m ² , DM	40% GFR decline	3	1.4	2.3	12	0.4	18	
GFR <60 ml/min/1.73 m ² , no DM	40% GFR decline	3	2.7	2.3	12	1.4	42	
GFR <60 ml/min/1.73 m ² , DM	40% GFR decline	3	1.6	2.6	12	1.2	65	
Incident GFR <60 Calculator:								
GFR ≥60 ml/min/1.73 m ² , no DM	GFR <60 ml/min/1.73 m ²	5	13	1.4	9	0.1	46	>5: Measure albuminuria if not done, use medications to slow disease progression
GFR ≥60 ml/min/1.73 m ² , DM	GFR <60 ml/min/1.73 m ²	5	6.9	1.4	11	2.1	68	
SCORE plus Kidney Variables Calculator: general population free of CVD	Death from CVD	10	3.0	1.6	7	0.6	27	>5: Improves risk prediction beyond SCORE¶
PCE plus Kidney Variables Calculator: general population free of CVD	ASCVD event	10	1.7	1.3	11	0.3	54	Same as for SCORE plus Kidney Variables Calculator

* Shown are instruments developed and validated in large, generalizable settings by the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (<https://ckdpcrisk.org/>). Web links to the instruments are as follows: KFRE (<https://ckdpcrisk.org/kidneyfailurerisk/>), CKD with Severely Decreased GFR (<https://ckdpcrisk.org/lowgfrevents/>), KFRT Risk Tool for Kidney Donor Candidates (<https://ckdpcrisk.org/esdrisk/>), CKD Progression Calculator (<https://ckdpcrisk.org/gfrdecline40/>), Incident GFR <60 Calculator (<https://ckdpcrisk.org/ckdrisk/>), SCORE plus Kidney Variables Calculator (<https://ckdpcrisk.org/ckdpatchscore/>), and PCE plus Kidney Variables Calculator (<https://ckdpcrisk.org/ckdpatchpce/>). The cause of CKD is generally not known and is not included in these instruments. Other instruments are available for use in CKD with specific identified causes. ASCVD denotes atherosclerotic cardiovascular disease, DM diabetes mellitus, KFRE Kidney Failure Risk Equation, PCE Pooled Cohort Equations, and SCORE Systematic Coronary Risk Evaluation.

† Hazard ratios are for a GFR of 65 versus 95 ml/min/1.73 m² for patients with a GFR of 60 ml/min/1.73 m² or higher, 25 versus 55 ml/min/1.73 m² for a GFR of less than 60 ml/min/1.73 m², and 15 versus 30 ml/min/1.73 m² for a GFR of less than 30 ml/min/1.73 m² and a urinary ACR (with albumin measured in milligrams and creatinine in grams) that is increased by a factor of 8 (e.g., 320 vs. 40 mg/g or 40 vs. 5 mg/g). Hazard ratios are rounded and, in some cases, are averages across nonlinear associations.

‡ The risks are based on data from multiple U.S. health care systems. Deciles are categorized by predicted risk for each outcome computed from the target population in OptumLabs Data Warehouse (OLDW) cohorts. The OLDW is a longitudinal, real-world data asset with deidentified administrative claims and electronic health record data. The 1st decile represents the lowest 10%; the 10th decile represents the highest 10%. The range between the 1st and 10th deciles allows an evaluation of the range of predictions with respect to risk thresholds. For example, for KFRT, the risk at 2 years ranges from <0.1 to 93%; thresholds for clinical actions at 10 to 40% are well within this range.

§ Risk thresholds are based on expert opinion regarding the implementation of risk-based, guideline-directed therapy. The thresholds are likely to vary among clinical settings (e.g., high-resource settings vs. low-resource settings) and to change as experience with guideline implementation accumulates.

¶ Examples of other CVD risk-reduction strategies are as follows: for a risk threshold of 5 to 7.5%, discuss risk and consider the use of a moderate-intensity statin; for a risk threshold of greater than 7.5 to 20%, use a moderate-intensity statin; and for a risk threshold of >20%, use a high-intensity statin.

Conclusiones

- La TFG y el nivel de albuminuria son medidas poderosas para detectar y estadificar la ERA y la ERC, y para predecir el riesgo de progresión de la ER y la ECV, pero siguen estando infrautilizadas. Desde esta revisión se insta a un mayor uso para lograr nuevos avances en la práctica clínica, la investigación y la salud pública.

Muchas gracias

