



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR A LO LARGO DEL
TIEMPO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA SEGUIDOS EN
UNA CONSULTA MONOGRÁFICA**

**CHANGES IN GLOMERULAR FILTRATION RATE OVER TIME IN
PATIENTS WITH HEART FAILURE FOLLOWED IN A MONOGRAPHIC
PRACTICE**

Autor/es

Carmen Macipe Sarasa

Director/es

Juan Ignacio Pérez Calvo
Jorge Rubio Gracia

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza
Curso 2021/2022

Palabras clave/ abreviaturas

FGe: filtrado glomerular estimado

DRA: daño renal agudo

DFR: deterioro de la función renal

IC: insuficiencia cardiaca

ERC: enfermedad renal crónica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

ICFEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

ICFEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Listado de tablas

Tabla 1. Características clínicas del total de pacientes y de ambos grupos.

Tabla 2. Distribución FEVI clasificada como preservada, intermedia y reducida en ambos grupos.

Listado de figuras

Figura 1. Definición de los cambios en la función renal dentro de la insuficiencia cardiaca (Definition changes in renal function in heart failure)

Figura 2. Evaluación de la tasa de filtrado glomerular y su relación con el pronóstico y el uso de iECAs (Evaluation of glomerular filtration rate and relation without come and RAASi use)

Figura 3. Manejo del DRA en pacientes con IC crónica. (Approach to worsening renal function in chronic heart failure (CHF))

Figura 4. Definición de patrones de evolución de la función renal en función de las fluctuaciones en el FGe. (Renal function patterns definition according to eGFRflucutations).

Figura 5. Gráfico de sectores IMC muestra total

Figura 6. Comorbilidades de la muestra total

Figura 7. Tratamiento farmacológico de la muestra total

Figura 8. Comorbilidades por grupos

Figura 9. Tratamiento farmacológico por grupos

Figura 10. Gráfico de barras FEVI grupos

Figura 11. Exitus al año del ingreso por grupos.

Índice

pág.

- **Introducción** 1
- **Hipótesis y objetivos** 15
- **Material y métodos** 16
- **Resultados** 20
- **Discusión** 27
- **Conclusiones** 32
- **Bibliografía** 33
- **Anexos** 36

Resumen: Tras un primer ingreso donde se diagnostica a un paciente de insuficiencia cardiaca, se inicia un seguimiento de este en consultas periódicas, donde se controlan distintos factores que están relacionados con una mayor morbi-mortalidad, siendo el deterioro de la función renal el más importante de estos. El objetivo de este estudio fue ver la evolución de la tasa de filtrado glomerular a lo largo del tiempo en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca tras el primer ingreso. Como objetivos secundarios podríamos valorar otras variables en la evolución de estos pacientes, como los valores de creatinina sérica, las comorbilidades o la mortalidad.

Material y métodos: Análisis observacional retrospectivo de 203 pacientes que, tras un primer ingreso por IC en el servicio de Medicina Interna de un hospital terciario, son seguidos en consultas externas durante 1 año. Se analizan las variaciones en la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) desde un mes tras el alta hospitalaria hasta el año, así como otros factores demográficos, analíticos y clínicos asociados.

Resultados: En el análisis final se incluyeron 203 pacientes. Se dividen en dos grupos según la evolución del FGe entre el primer mes y al año post-alta hospitalaria. El grupo 1 formado por 59 pacientes, mostró un deterioro del FGe estadísticamente significativo, mientras que los 144 pacientes del grupo 2 no mostraron un deterioro significativo o incluso presentaron una mejoría del mismo. El estudio no objetivó diferencias entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias respecto a la mortalidad a un año entre estos mismos grupos.

Conclusiones: Las características basales de nuestra cohorte coinciden con las del registro RICA de la SEMI. Se trata de pacientes de edad avanzada, con pluripatología y tratamiento médico crónico, donde destaca el uso de diuréticos. La concurrencia de IC y ERC es considerable en población de edad avanzada y con otras comorbilidades lo que dificulta establecer la relación entre ambas. En nuestro estudio el deterioro del FGe no es factor pronóstico en pacientes diagnosticados de IC tras un primer ingreso hospitalario, ni tampoco se evidenció que el deterioro del FGe fuese un factor predictivo de mortalidad en nuestra cohorte.

Abstract: After a first admission for acute decompensated heart failure, patients are normally followed at clinics, with the aim of control different factors directly linked to outcomes. One of them is renal function, which can be influenced by a recent acute heart failure admission, but also by the different treatments prescribed at discharge. The aim of this study was to study the evolution of glomerular filtration rate over the first year after hospitalization for acute heart failure. As secondary objectives we also examined comorbidities and all-cause mortality.

Material and methods: Retrospective observational analysis of patients who, after a first admission for HF in the internal medicine department of a tertiary hospital, were followed up in outpatient clinics for 1 year. Variations in estimated glomerular filtration rate (eGFR) from 1 month after hospital discharge to 1 year, as well as other associated demographic, analytical and clinical factors, were analyzed.

Results: 203 patients were included in the final analysis. They were divided into two groups according to the evolution of eGFR between one month and one year after hospital discharge. Group 1, made up of 59 patients, showed a statistically significant deterioration in eGFR, while the 144 patients in group 2 showed no significant deterioration or even an improvement. The study did not show any differences between the two groups. Nor were differences found with respect to 1-year mortality between these same groups.

Conclusions: The baseline characteristics of our cohort are similar to the cohort of the Spanish Society of Internal Medicine. They are elderly patients with multiple pathologies and chronic medical treatment, where the use of diuretics stands out. The concurrence of HF and CKD is considerable in the elderly population and with other comorbidities, which makes it difficult to establish the relationship between the two. In our study, the deterioration of eGFR was not a prognostic factor in patients diagnosed with HF after a first hospital admission, nor was there evidence that eGFR deterioration was a predictive factor for mortality in our cohort.

INTRODUCCIÓN

Las descompensaciones de la insuficiencia cardiaca (IC) son la primera causa de hospitalización a nivel mundial¹. A pesar de la reducción en la mortalidad gracias a la disponibilidad de nuevos tratamientos, sus tasas de reingresos por descompensación continúan siendo muy elevadas. Se han valorado si algunos biomarcadores sanguíneos podrían predecir la probabilidad de reingreso, así como la mortalidad asociada en los episodios de reingreso, aunque hemos de ser cautos ya que, aunque algunos son útiles en la clínica diaria, su interpretación en pacientes individuales debe someterse al juicio clínico¹.

La estimación del filtrado glomerular (FGe) es uno de los biomarcadores más robustos, ya que el riñón tiene una compleja relación fisiopatológica con el corazón. De forma alternativa, pueden emplearse otros marcadores como la creatinina sérica o la cistatina C, junto con el FGe. Generalmente se ha considerado que la disfunción glomerular era un factor pronóstico desfavorable para la evolución de la IC. Además, muchos de estos pacientes también presentan un daño tubulointersticial debido a la hipoperfusión o al daño en la membrana glomerular. Está claro que tanto la función glomerular como la tubular son importantes en pacientes con IC, pero su evaluación aislada no refleja suficientemente el deterioro funcional del eje cardiorrenal que ocurre con el tiempo y que precede a los eventos adversos. De esta forma se produce una progresión clínicamente silenciosa de la enfermedad. En el contexto de la interacción cardiorrenal, los pacientes con IC también muestran una gran heterogeneidad biológica. La función renal no solo cambia dinámicamente dentro de un paciente con el tiempo, sino que también varía de un paciente a otro. Por lo tanto, el verdadero potencial de los marcadores renales para determinar la progresión de la enfermedad individual y su relación precisa con el resultado clínico sólo puede revelarse si se consideran las trayectorias de cada paciente y su relación con otros parámetros clínicos y biológicos¹.

La enfermedad renal crónica (ERC) es frecuente en pacientes con IC y constituye un factor pronóstico independiente de eventos adversos, en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) tanto preservada (ICFEp) como reducida (ICFEr). La prevalencia de ERC moderada ($FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) varía entre el 26% y el 57%. Más de la mitad de los pacientes que son hospitalizados por IC tienen un deterioro de la función renal (DFR), que suele ser agudo y reversible, denominado daño renal agudo (DRA). Se considera deterioro de la función renal, cuando se produce una disminución del $FG > 20\%$ o de $> 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ por año, cuando la creatinina sérica aumenta $> 0,3 \text{ mg/dL}$ o se multiplica por 1,5 respecto a sus niveles basales, o cuando la Cistatina-C $> 0,3 \text{ mg/dL}$.

Datos procedentes de numerosos registros y de ensayos clínicos aleatorizados demuestran que el empeoramiento de la función renal, definido en muchos casos como un aumento de la creatinina superior a $0,3 \text{ mg/dL}$, puede predecir un peor resultado de la hospitalización y su posterior evolución³. Este DRA consiste en cambios dinámicos de la función renal en situaciones de IC descompensada. Existen distintos criterios de definición del DRA que se agrupan en distintas clasificaciones que son RIFLE (Risk, Injury, Failure, Lost, End, Stage), AKIN (Acute Kidney Injury Network) y KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes). De esta forma el DRA se divide en tres grados según el volumen urinario y los niveles de creatinina sérica con distintos criterios para su clasificación, así como la necesidad de terapia renal sustitutiva, que en todas constituye un criterio de tercer grado de DRA⁵. En cualquier caso, este deterioro del FG, durante el ingreso de un paciente por una IC descompensada, debe ser reevaluado tres meses después del alta, para comprobar si ha sido algo transitorio o permanente⁵.

En los últimos metaanálisis se ha sugerido que podría haber una sobreestimación en cuanto a la asociación real entre el pronóstico y el DFR. Esto fue luego contemplado también por otros estudios observacionales donde el deterioro de la función renal solo estaba asociado a un peor pronóstico si el estado clínico del paciente se deterioraba simultáneamente. En otras palabras, si la clínica del paciente permanecía igual o mejoraba y la creatinina sérica se incrementaba, este deterioro del filtrado, el cual hemos llamado recientemente pseudo-DRF, puede no predecir un peor pronóstico⁴.

Figura 1. Definición de los cambios en la función renal dentro de la insuficiencia cardiaca (Definition changes in renal function in heart failure)⁵

Table 1 Definition of changes in renal function in heart failure			
WRF			
GFR-based definitions	Cystatin C-based definitions	Creatinine-based definitions	
<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20\%$ decrease • $\geq 25\%$ decrease • > 5 mL/min/1.73 m² per year decrease 	<ul style="list-style-type: none"> • > 0.3 mg/dL increase 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 0.3 mg/dL increase • ≥ 0.3 mg/dL increase and $> 25\%$ increase • ≥ 0.5 mg/dL increase • $1.5\times$ baseline • $> 25\%$ increase + above 2.0 mg/dL 	
UO component	Scr component	AKI	
	KDIGO	AKIN	RIFLE
Grade 1			
< 0.5 mL/kg/h for 6-12 h	Scr to $1.5-1.9\times$ baseline over 7 days or absolute increase ≥ 0.3 mg/dL over 48 h	Scr to $1.5-2.0\times$ baseline or absolute increase ≥ 0.3 mg/dL over 48 h	Scr to $\geq 1.5\times$ within 7 days sustained for 24 h
Grade 2			
< 0.5 mL/kg/h for ≥ 12 h	Scr to $2.0-2.9\times$ baseline	Scr $> 2.0-3.0\times$ baseline	Scr $\geq 2.0\times$
Grade 3			
< 0.3 mL/kg/h for ≥ 24 h or anuria for ≥ 12 h	Scr to $\geq 3.0\times$ baseline or increase above ≥ 4.0 mg/dL or RRT	Scr to $\geq 3.0\times$ baseline or increase above ≥ 4.0 mg/dL (with absolute increase > 0.5 mg/dL) or RRT	Scr to $\geq 3.0\times$ baseline or increase above ≥ 4.0 mg/dL (with absolute increase > 0.5 mg/dL) or RRT

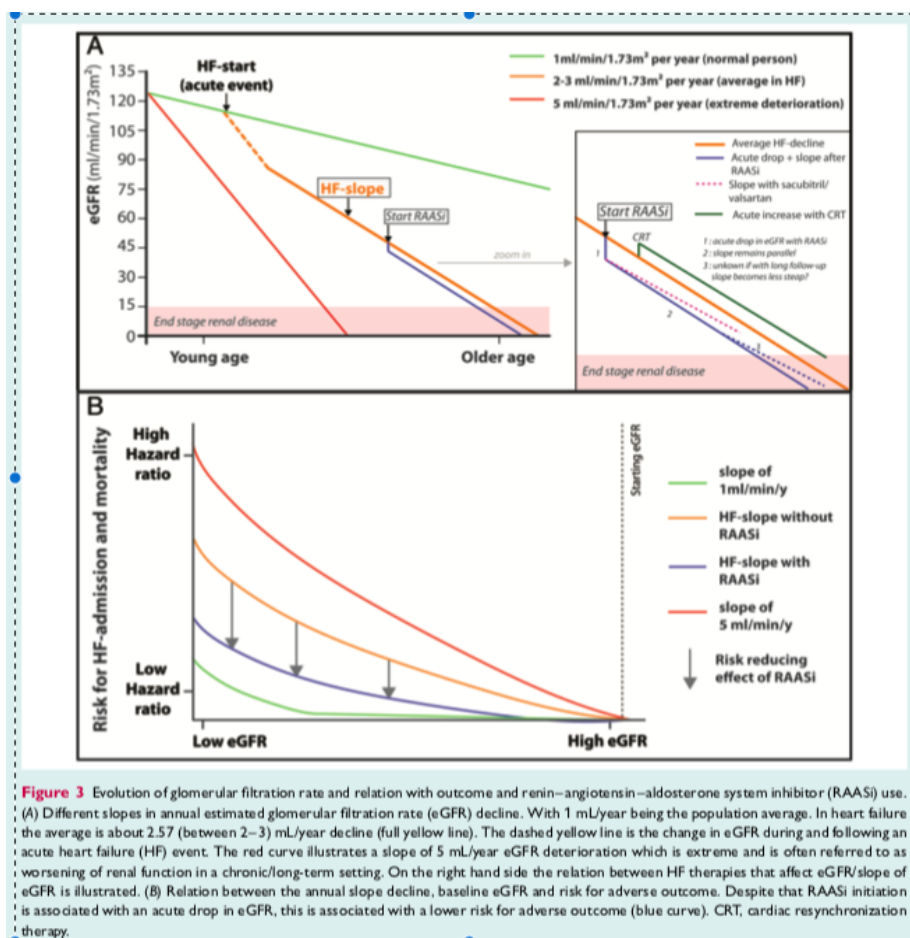
AKI, acute kidney injury; AKIN, Acute Kidney Injury Network; GFR, glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease; RRT, renal replacement therapy; Scr, serum creatinine; UO, urine output; WRF, worsening of renal function.
 To calculate serum creatinine in mg/dL to $\mu\text{mol/L}$ multiply with 88.4.
 For AKI criteria, if urine output and serum creatinine stage do not correspond to the same stage, patients are classified in the worse stage.
 AKI criteria have a stage 1 (green line), stage 2 (orange line), stage 3 (red line).
 Adapted from Damman et al.¹⁹

Con el envejecimiento el FGe disminuye, lo que se relaciona con una pérdida del número de nefronas funcionantes. En individuos sanos la pérdida del FGe es de alrededor de 0,6 a 1 mL/min/1,73m² por año⁵. Los factores de riesgo como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, la albuminuria, el uso de diuréticos u otros están relacionados con la pendiente de descenso del FGe (figura 2). Se disponen de datos limitados sobre el efecto de la IC hacia la progresión de la ERC y al descenso del FGe⁵. Un análisis de más de 3,4 millones de pacientes sin IC, emparejados con 156.743 pacientes con IC, indicó que los segundos tenían un riesgo 2,12 veces más alto de progresión hacia la ERC. Además, los pacientes con IC sufrían 2,96 veces más un deterioro rápido del FGe, definido como > 5 mL/min/1,73m², lo que tenía lugar en un 22% de los pacientes con IC.

De acuerdo con eso, el ensayo GISSI-HF (*Grupo italiano para el estudio de la supervivencia de la insuficiencia cardiaca*) informó de que la disminución promedio de la pendiente del FGe para pacientes con IC fue de 2,57 mL/min/1,73m² por año. Es importante señalar que la IC en sí, sigue estando asociada de forma independiente con una disminución más pronunciada del FGe a lo largo el tiempo, después del ajuste por otros factores de riesgo bien conocidos asociados con la progresión hacia la ERC⁵. (figura 2)

En la figura podemos apreciar la evolución del FGe en distintas situaciones, por un lado, tenemos la línea verde que presenta la evolución fisiológica del FGe con el envejecimiento, siendo la línea naranja la que representa la evolución en pacientes que sufren un evento agudo de IC. También se representa el incremento de la pendiente en pacientes que tras un evento agudo de IC se les pauta tratamiento con fármacos iECAs. Sin embargo, a largo plazo estos fármacos se relacionan con un menor riesgo de reingreso y mortalidad respecto a los pacientes que no toman iECAs tal como se indica en el gráfico B.

Figura 2. Evaluación de la tasa de filtrado glomerular y su relación con el pronóstico y el uso de iECAs (Evaluation of glomerular filtration rate and relation without come and RAASi use)⁵.



La coexistencia de ambos síndromes en un mismo sujeto ha sido objeto de debate recientemente. Ambas enfermedades son trastornos crónicos muy frecuentes en la población. Actualmente constituyen auténticas epidemias y un problema de salud pública, ya que consumen gran parte de los recursos sanitarios. Además, se asocian con un mayor riesgo cardiovascular global y por tanto morbimortalidad, existiendo evidencia de la relación entre el grado de ERC y el pronóstico vital. La mayoría de los estudios previos realizados se han centrado en la función renal basal como marcador pronóstico adverso o compararon la función renal y el empeoramiento de la misma en diferentes puntos temporales, generalmente al inicio y al final del seguimiento. Sin embargo, hay evidencia de que la asociación entre las concentraciones de creatinina y el pronóstico de la IC varía con el tiempo y se ha reconocido la importancia de evaluar distintos modelos evolutivos de la función renal en estos pacientes, que especialmente a largo plazo tendrían distinto impacto en la mortalidad¹⁰.

Un subanálisis del estudio *Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure* (COACH) ha demostrado que el empeoramiento de la función renal extrahospitalaria después del alta por IC se asocia con menor supervivencia, sin embargo, no se han realizado estudios a largo plazo¹⁰. Otro estudio también afirma que en los pacientes que sufren un DFR se han observado estancias de hospitalización más prolongadas, un mayor número de reingresos, y una mayor mortalidad intrahospitalaria y post-alta. La mortalidad en los pacientes con FG reducido es más del doble que la de los pacientes sin afectación renal⁵. No obstante, algunos de estos estudios tienen limitaciones ya que se han realizado en cohortes con pacientes mayores (>65 años), en régimen hospitalario y sin valorar otras comorbilidades previas que podrían sesgar estos resultados y predisponer a un mayor DFR previo⁶.

En cuanto a fisiopatología, el corazón y el riñón se encuentran íntimamente relacionados, lo que supone que cuando alguno de ellos no funciona correctamente se producen alteraciones en ambas direcciones que en ocasiones tienen un desenlace rápido y fulminante⁴. Ambos órganos son vitales, por lo tanto, cuando uno falla, casi siempre el otro se ve afectado y se deteriora también, ya que, aunque el corazón tiene una intensa relación con muchos otros órganos, la que mantiene con el riñón es particularmente especial. Esto se explica debido a que el corazón para un correcto funcionamiento necesita que haya una buena regulación del sodio y del agua en nuestro organismo y de esto se

encarga el riñón, además por otro lado, para que la función renal se pueda llevar a cabo necesita una correcta perfusión a través de la arteria renal, que depende de la presión arterial sistémica, y del volumen de sangre eyectado por el ventrículo izquierdo en cada sístole. Así en los pacientes con IC, en los cuales el funcionamiento del corazón se ve comprometido, la presión arterial suele ser más baja, así como la volemia, disminuyendo el volumen circulante efectivo que llega al riñón. De esta forma, cuando el organismo entra en IC, se produce una mayor congestión vascular, ya que el corazón no es capaz de bombear toda la sangre que llega al ventrículo izquierdo, que se queda en los vasos dando lugar a un aumento del contenido de agua extracelular, y por tanto la formación de edemas sobretodo en zonas declives, los cuales forman parte de la clínica de este síndrome. Esta interdependencia entre ambos órganos puede resultar en el establecimiento de un círculo vicioso, donde el deterioro de cada órgano nos conduce a una situación grave y potencialmente mortal si se mantiene en el tiempo⁴.

Sin embargo, en estudios más recientes, se ha reconocido que, aunque sea importante mantener una adecuada perfusión del riñón, el bajo gasto cardiaco solo tiene un papel menor en el desarrollo del DRA, incluso en pacientes con ICFEr. Incluso se ha visto que los pacientes con ICFEp en el momento de descompensación de su patología tienen la misma alta prevalencia de DRA. Además, los pacientes con ICFEr presentan normalmente unas cifras de presión arterial inferiores, pero el glomérulo es capaz de preservar el FGe a través del mecanismo de vasoconstricción y vasodilatación de las arteriolas aferentes y eferentes, modificando la fracción de filtración. Los estudios mas modernos destacan que una presión venosa central elevada da lugar a una reducción en el flujo sanguíneo renal y por tanto se asocia con un mayor deterioro del FGe tanto en IC aguda como crónica. De todas formas, los cambios bruscos en las cifras presión arterial sistólica conducen a una mayor congestión venosa y por tanto al desarrollo de un DRA, lo que indica que se debería evitar la hipotensión franca durante el tratamiento de descongestión vascular⁵. Otros factores que favorecen el desarrollo de congestión serian la disfunción del ventrículo derecho que produciría de forma retrógrada este evento, así como una presión intra-abdominal elevada (>8mmHg), la cual esta presente en el 60% de los pacientes con IC avanzada hospitalizados por un evento agudo⁵. Este incremento de presión abdominal esta relacionado con niveles séricos de creatinina mas elevados, e intervenciones con el objetivo de reducir esta presión como el uso de diuréticos, la paracentesis o la ultrafiltración, han demostrado reducir los niveles de creatinina.

Además, otros factores no hemodinámicos como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la activación del sistema nervioso simpático, la disfunción de la inflamación del endotelio o el estrés oxidativo, contribuyen al desarrollo de DRA⁵.

También hay que tener en cuenta que durante el ingreso el paciente recibe numerosos fármacos (iECAs y otros diuréticos como tratamiento agresivo de la sobrecarga de volumen) así como existe el riesgo de complicaciones tales como la hemorragia, las infecciones nosocomiales, la sepsis, la exposición a nefróticos como los contrastes yodados para pruebas de imagen, algunos antibióticos o los antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento analgésico, también podrían contribuir a un DRA⁵.

Retomando la relación entre la IC y el DRA, la interdependencia entre ambos sistemas puede resultar en el establecimiento de un círculo vicioso, donde el deterioro de cada órgano nos conduce a una situación grave y potencialmente mortal si se mantiene en el tiempo⁴. Hemos llegado a conocer esta relación con el nombre de síndrome cardiorrenal. En estos últimos 15 años, numerosos estudios han evaluado la relación entre la función renal y el corazón, sobretodo en el contexto de la IC, y se ha obtenido progreso en el reconocimiento y diagnóstico de este, así como en la clasificación, la valoración del riesgo, sin haber avanzado en el tratamiento de estos pacientes con IC que sufren a su vez un progresivo deterioro de la función renal, para los cuales el tratamiento de la IC no es siempre suficiente⁴. Los mecanismos de este síndrome cardiorrenal no están bien definidos, aunque se han identificado múltiples factores entre los que se incluyen la hipertensión de la vena renal, activación neurohormonal, toxicidad de los diuréticos, vasoconstricción renal o reducción del gasto cardíaco³.

Aunque se han hecho numerosos intentos para determinar el pronóstico de los pacientes con este síndrome, dichos informes se han limitado a grupos específicos. La investigación epidemiológica del síndrome cardiorrenal es un desafío debido a cambios dinámicos en la función renal, la heterogeneidad de las causas de FR, dificultad para aclarar la asociación temporal entre este y los eventos cardíacos agudos, y la falta de datos de seguimiento longitudinal⁷. Un estudio de cohortes, prospectivo, anterior informó que la asociación entre el DRA y la mortalidad disminuyó después de la recuperación de la función renal y la proteinuria en el seguimiento de tres meses. Estos resultados, por lo tanto, enfatizan la necesidad de detección temprana de y una intervención rápida para el

DRA o la IC después del ingreso, incluso en pacientes sin disfunción crónica previa del corazón o el riñón⁷.

Una vez conocido esto, nos centramos en la importancia de la ERC como comorbilidad más importante en la evolución de los pacientes con IC, dada la fisiopatología explicada anteriormente. Definida como DFR con el tiempo, la ERC se ha asociado con una reducción de la supervivencia en pacientes con IC durante las últimas dos décadas. En 2006, unos seis años después del primer informe sobre la disfunción renal y el resultado en la IC, un primer metaanálisis mostró un riesgo de mortalidad mucho mayor asociado con la ERC. En 2007, se descubrió sistemáticamente que el DFR aumentaba el riesgo de mortalidad en la IC. Sin embargo, estos metaanálisis incluyeron predominantemente a pacientes reclutados hace muchos años. Desde entonces, numerosos estudios nuevos han investigado la relación entre el DFR y el pronóstico, incluidas las poblaciones de pacientes que se asemejan más a las poblaciones modernas con IC⁸.

En un metaanálisis con más de 18.000 pacientes con IC, encontramos que alrededor del 25% desarrolló algún grado de DFR durante el seguimiento. Es importante darse cuenta de que los pacientes con DFR tienen un peor pronóstico, por lo que sería mucho más interesante identificar a los pacientes con riesgo de DFR en primer lugar. Descubrimos que los estudios individuales que evaluaron esta pregunta clínicamente relevante identificaron consistentemente la ERC como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DFR. En parte, esto implica que la ERC conduce a un deterioro de la supervivencia a través del DFR, y que este es un reflejo de la reducción de la FGe. Otra razón de esta relación radica en la definición de DFR. En la mayoría de los estudios, el DFR se define como un aumento absoluto de la creatinina sérica. Esto implica indirectamente que cambios absolutos similares en la creatinina sérica representan una disminución menor de la FGe para los pacientes con una FGe inicial más baja en comparación con el resto. También significa que el efecto de esta menor disminución se tradujo en un riesgo de mortalidad similar, lo que sugiere que los pacientes con una FGe basal más baja pueden ser más susceptibles a un riesgo de mortalidad inducido por DFR.

Sin embargo, el efecto observado del DFR sobre la mortalidad no dependía de la FGe basal⁸. Se descubrió que cuando el DFR se definió como una reducción de la FGe, como fue el caso en dos estudios, una FGe basal más alta se asoció con un DFR más frecuente.

Esto es probablemente un reflejo de una definición incorrecta o diferente de DFR y de una confusión estadística, que se apoya por el hallazgo en otros 26 estudios en los cuales el FGe basal alterado se asocia con un mayor DFR. Otros predictores importantes del DFR incluyen la edad y la presencia de diabetes, hipertensión y anemia, entidades también relacionadas con la ERC y la progresión de la ERC en diversas poblaciones de pacientes. El uso de diuréticos y de dosis más altas de los mismos también se asociaron con una mayor incidencia de DFR, aunque la fisiopatología precisa subyacente a este vínculo no está clara. Por un lado, los diuréticos deberían reducir la congestión, mejorando así la perfusión renal, sin embargo, también pueden tener efectos perjudiciales directos sobre el FGe. En la IC aguda, un grado de DFR transitorio parecería tolerable, ya que esto no se asoció con un resultado desfavorable en el estudio. Pero cuando el DFR se asocia con disminuciones en la presión arterial sistólica en la IC aguda, está fuertemente relacionado con un resultado desfavorable. Sin embargo, el DFR o el cambio en la creatinina sérica no se asociaron con cambios en los parámetros hemodinámicos en el estudio ESCAPE¹¹. La situación clínica en la que se desarrolla el DFR puede ser importante, ya que al menos un estudio mostró que el DFR en el contexto de signos y síntomas persistentes de congestión se relaciona con un mal pronóstico, mientras que el DFR en ausencia de clínica desfavorable no se relaciona con un aumento en la creatinina sérica y mal resultado.

Estos hallazgos sugieren que el contexto clínico, la causa de la DFR (durante el tratamiento, el inicio de la terapia, el seguimiento a largo plazo) y los cambios hemodinámicos asociados son de gran importancia para evaluar la importancia de la DFR, lo que enfatiza aún más la heterogeneidad del DFR⁸. Finalmente, otro metaanálisis destaca que los aumentos en la creatinina sérica y los cambios relacionados en la FGe se asocian con un aumento de la mortalidad. Sin embargo, esto no implica directamente que la supervivencia mejore si disminuye la creatinina sérica. Sólo en un estudio sobre IC crónica la mejora de la creatinina sérica se asoció con una mejora de la supervivencia. Y lo que es más importante, ningún estudio hasta la fecha ha evaluado si el tratamiento dirigido a la mejora o la preservación de la función renal conduce a una mejora de la supervivencia⁸.

En los estudios más recientes, se ha corroborado que el DFR tiene una gran relevancia en el pronóstico vital de los pacientes con IC, de esta forma un FGe reducido supone un

riesgo doble de mortalidad, lo que se evidencia en un metaanálisis con más de un millón de pacientes. Así se concluyó que la reducción del FGe es un factor predictor de efectos adversos más robusto que la reducción de la FEVI en la insuficiencia cardiaca. Como biomarcadores de la función glomerular, en las últimas guías clínicas solo presentan un nivel de recomendación fuerte (clase 1- nivel C), la creatinina plasmática (para el cálculo del FGe) y la urea⁵. De todas formas, es muy importante saber cómo interpretar estos cambios en el FGe ya que tras el alta hospitalaria tras una descompensación de IC se producen cambios y adaptaciones neurohormonales donde también tienen un papel importante los fármacos y tratamientos recibidos durante el ingreso⁵.

La respuesta a los diuréticos debería ser incorporada ya que nos ayuda a la interpretación en los cambios del FGe en pacientes con IC, a partir del volumen urinario diario, la natriuresis, la pérdida neta de volumen o el cambio en el peso del paciente. Así pues, una buena respuesta a los diuréticos se ha relacionado con un mejor pronóstico de la enfermedad, ya que estos fármacos tienen como objetivo principal eliminar el exceso de volumen retenido por el paciente⁵. Sin embargo, estos fármacos debido a que producen una depleción del volumen pueden dar lugar a un aumento en la concentración de creatinina sérica, lo que no debe llevarnos a detener el tratamiento diurético sobre todo cuando persiste la sobrecarga de volumen y la evolución clínica es buena. Es interesante como aquellos pacientes que tienen una buena respuesta al tratamiento con diurético muy a menudo desarrollan un DRA, pero al mismo tiempo tienen un mejor pronóstico, esto es llamado pseudo-DRA. Por otro tanto se evidencia que el análisis de la función renal durante un ingreso por IC descompensada no debe solo basarse en el FGe (donde se puede evidenciar una bajada de este, DRA) si no también interpretar la respuesta tubular que se pone en manifiesto a través del uso de tratamiento diurético (respuesta/ eficacia de este). Por otro lado, cambios bruscos en los niveles de creatinina nos tendrían que orientar hacia verdaderos DRA, sobretodo si se acompañan de otras alteraciones metabólicas como hiperpotasemia o acidosis metabólica.

De todas formas, son necesarios más estudios prospectivos para determinar la mejor forma de poder distinguir entre un verdadero DRA y el llamado pseudo-DRA. De esta forma, los pacientes que responden al tratamiento con diuréticos deberían intentar conseguir una resolución de la congestión vascular mediante un tratamiento agresivo, ya que se ha demostrado que cuando se da el alta a un paciente en que se siguen existiendo

signos y síntomas de congestión, existe un mayor riesgo de reingreso.

Es esencial el inicio de un tratamiento diurético eficaz, así como de una dosificación óptima del mismo, que se evidencia con la excreción urinaria de sodio y el volumen total urinario⁵.

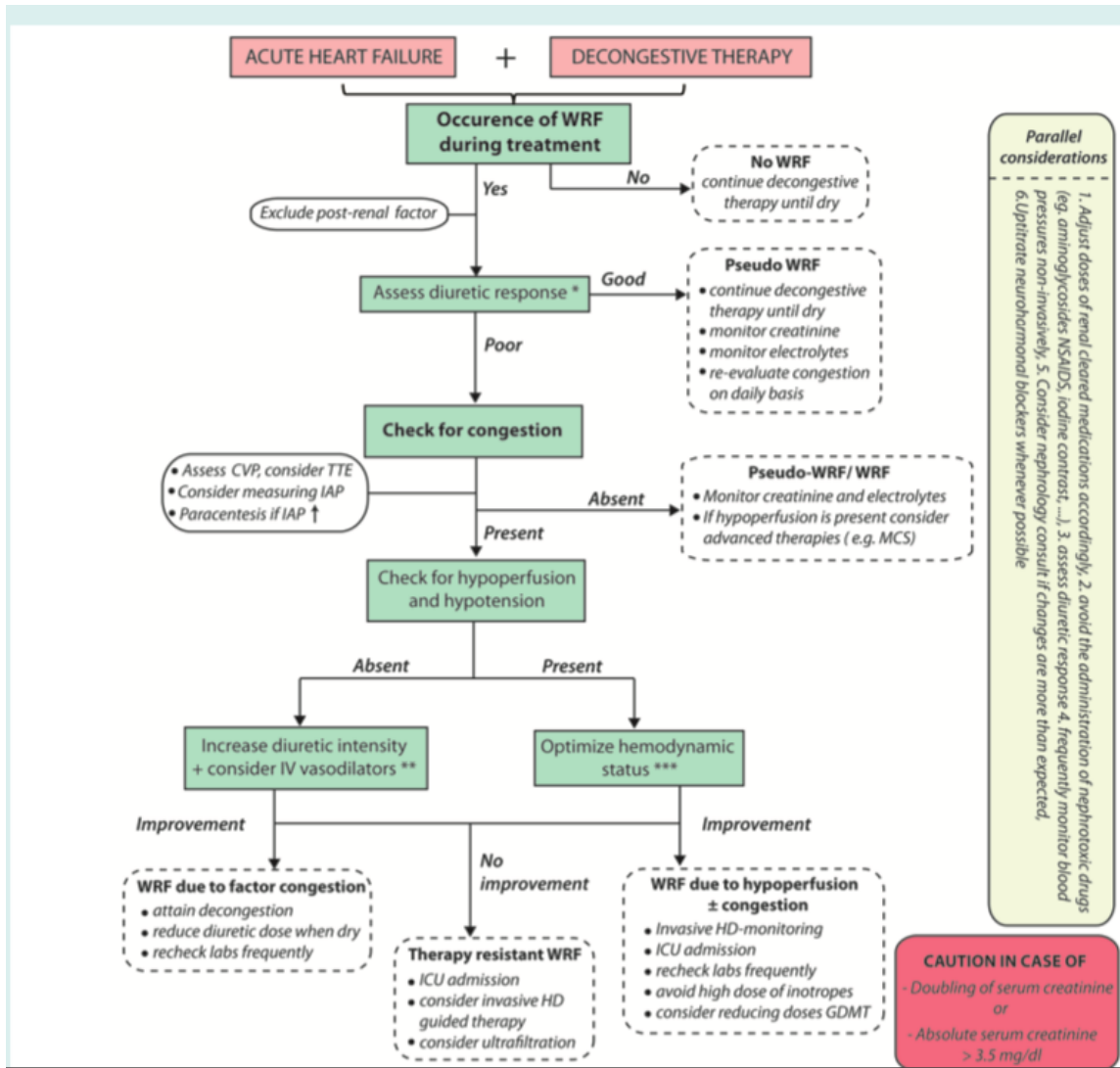
Todo lo explicado anteriormente se puede ver reflejado en figura tres, que consiste en el algoritmo del manejo del DRA en pacientes con IC crónica.

En ella podemos observar como si el paciente desarrolle un DRA en relación con el tratamiento con iECAs, sería un pseudo-DRA. Pero si no se produce durante el tratamiento con iECAs, debemos que fijarnos si hay congestión clínica presente (edemas declives, disnea, estertores, tercer ruido cardíaco...) y en función de estos llevar a cabo un tratamiento dirigido a la causa subyacente. En estos casos sí se trata de un verdadero DRA, que puede deberse a la congestión o a un daño renal intrínseco.

Si existiera congestión sería eficaz medir la presión intraabdominal, así como la presión venosa central y realizar según los resultados una paracentesis o un ecocardiograma transtorácico.

Sin embargo, si existiera hipotensión y/o hipoperfusión habría que reducir la dosis de diurético o de iECAs, así como eliminar otros nefrotóxicos o considerar otras terapias alternativas como el uso de inotrópicos o la terapia de resincronización cardíaca⁵.

Figura 3. Manejo del DRA en pacientes con IC crónica⁵.



El objetivo del tratamiento en los pacientes que presentan signos o síntomas de congestión y sobrecarga de volumen consiste en eliminar este exceso de líquido sin dejar volumen residual, así como asegurar una adecuada presión de perfusión sistémica para asegurar la perfusión de órganos vitales tales como el riñón o el cerebro⁵.

Por último, en relación con nuevos tratamientos farmacológicos, cabe destacar que, aunque haya escasez de datos acerca de que estos pudieran reducir la pendiente de deterioro del FGe, se han observado efectos beneficiosos de los inhibidores del SRAA y los iSGLT2 en tales pendientes tanto en pacientes con ERC como en aquellos con diabetes mellitus tipo 2, y que a menudo se extrapolan a pacientes con IC. Estas enfermedades están asociadas con la hipertensión glomerular debido a una hiperfiltración en el glomérulo, aunque la hemodinámica sea diferente en ambas enfermedades.

Los inhibidores del SRAA producen una disminución de esta presión a través de la vasodilatación de la arteriola eferente, lo que influye en un menor deterioro del FGe, así como los iSGLT2 también ayudan a reducir la presión mediante la vasoconstricción de la arteriola aferente. Debido a alteraciones hemodinámicas y neuro-hormonales, el flujo sanguíneo renal en la IC se reduce, lo que inducirá una respuesta de autorregulación de la arteriola aferente (vasodilatación) y la arteriola eferente (vasoconstricción), con el objetivo de mantener el FG⁵.

Por lo tanto, los fármacos que actúan sobre estos mecanismos de autorregulación como los inhibidores del SRAA reducen el FG, entre el 15-20% tras el inicio de estos tratamientos. Sin embargo, esta situación es transitoria y no significa una pérdida de nefronas funcionales, por lo que no supone en realidad un daño renal. Es más, con el tiempo estos fármacos se relacionan con un menor deterioro de la función de este y por tanto del FGe, aunque cabría destacar que una de las causas más frecuentes para reducir las dosis de estos fármacos es el DFR⁵.

Respecto a los fármacos betabloqueantes han demostrado reducir la mortalidad y morbilidad significativamente en pacientes con ICFe. Al contrario que los iECAs, los betabloqueantes no causan una reducción aguda del FGe ni alteran su reducción progresiva a largo plazo según un análisis post-hoc del MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized intervention trial in congestive heart failure).

Y por último en cuanto a la ivabradina, un subanálisis del estudio SHIFT indica que este fármaco es igual de efectivo en la reducción de los reingresos y mortalidad por IC en pacientes con o sin DFR⁵.

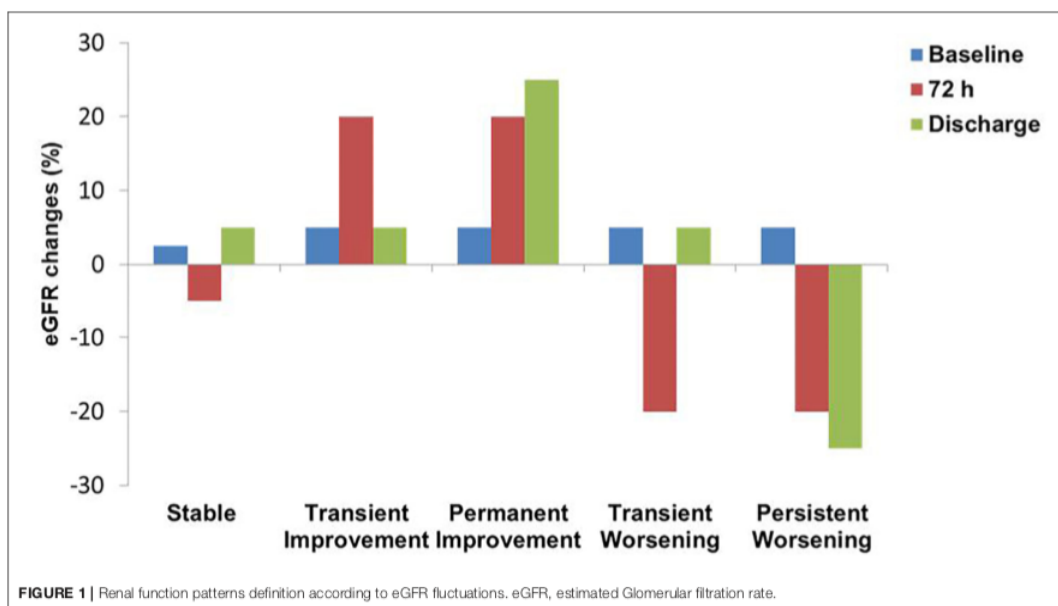
En los pacientes con IC se ha observado que el seguimiento y una monitorización periódica es beneficiosa tanto para asegurar una dosis óptima de medicación como para detectar complicaciones o progresión de la enfermedad que podría necesitar un cambio en el abordaje de la enfermedad⁵. Algunas guías como la ESC heart failure recomienda al menos un análisis de creatinina sérica, urea, FGe, sodio, y potasio cada 4 meses si los pacientes llevan un tratamiento estable con iECAs. Mientras se valoran los niveles de dosis de iECAs, se deben realizar controles analíticos más frecuentes, se recomienda

comprobar las cifras de creatinina y potasio en sangre cada 5-7 días. Sin embargo, esto en la práctica real no se suele llevar a cabo⁵.

Finalmente, un estudio del año pasado que se realizó con 467 sujetos ingresados por una descompensación de IC, analizó la evolución de la función renal de estos desde el ingreso hasta 180 días post-alta hospitalaria. De esta forma se definieron 5 tipos distintos de trayectorias basadas en la creatinina sérica y la tasa de FGe. Los grupos fueron los siguientes: función renal estable, mejoría transitoria, mejoría permanente, empeoramiento transitorio y empeoramiento persistente. Los resultados que aportó el análisis estadístico de estos 5 modelos dieron lugar a que los patrones de mejoría transitoria [HR: 2.71 (1.81–4.05); $p < 0.001$] y empeoramiento persistente [HR: 1,68(1,15-2,45); $P=0,007$] estaban relacionados con un peor pronóstico, y por el contrario el patrón de empeoramiento transitorio constituía un factor de protección en cuanto al deterioro del FGe [HR:0.34 (0.19–0.60); $p < 0.001$]. Esto confirma una vez más la importancia de la evolución de la función renal durante y después de un ingreso por IC⁹.

Además, entre los distintos patrones, aquellos con un empeoramiento persistente o una mejoría transitoria presentaron una tasa significativamente mayor de mortalidad ($p < 0,001$) y reingreso en comparación con los otros grupos⁹.

Figura 4. Definición de los patrones de evolución de la función renal en función de las fluctuaciones del FGe.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Un factor pronóstico determinante de la IC es la estabilidad de la función renal estimada mediante la tasa de FG. Casi todos los tratamientos utilizados en la IC influyen en el FG. La función renal puede declinar en la evolución de los pacientes con IC dados de alta tras un ingreso, por factores independientes del tratamiento farmacológico que son todavía mal conocidos y no están bien identificados.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Analizar los cambios de FGe en el plazo de un año tras el alta hospitalaria en una cohorte de 203 pacientes que tras un primer ingreso en el que se les diagnostica de IC, se inicia un seguimiento en consultas externas (CC.EE.) de Medicina Interna.

Objetivos secundarios:

1. Analizar la asociación de los cambios del FG con las variables escogidas
2. Analizar si el declive del FG tiene implicaciones en el pronóstico

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, llevado a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza entre los años 2011 y 2019.

Población a estudio

Se analizaron de manera retrospectiva aquellos pacientes diagnosticados de IC durante un ingreso en el servicio de Medicina Interna y que posteriormente fueron seguidos durante el año posterior en las consultas monográficas de dicho servicio. Todos los diagnósticos fueron realizados por personal experto y en base a las recomendaciones para el diagnóstico de IC según las últimas guías de la misma¹⁴.

Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años
- Alta hospitalaria con el diagnóstico de IC
- Indicación clínica tras alta de seguimiento en CC.EE. de Medicina Interna

Criterios de exclusión:

- Pacientes que abandonaron el seguimiento clínico en CC.EE.
- Pacientes que fallecieron en el primer año tras el primer ingreso diagnóstico

Fases y metodología:

Se analizaron las concentraciones de creatinina (mg/dL) y el FGe, calculado estimado a partir de la fórmula CKD-EPI creatinina entre el mes post-alta y el año posterior al alta hospitalaria. Estos dos momentos de la evolución se escogieron para que el paciente estuviera estabilizado de su IC, evitando la influencia de las descompensaciones cardiacas en la función renal. Esta formula calcula el FGe a partir de la edad, el sexo y la creatinina sérica del paciente y es la que se ha recomendado usar en las ultimas publicaciones^{5,18}.

En base a la evolución del FG a lo largo del año posterior al alta, se clasificó la población en dos grupos. Para ello, se realizó un análisis descriptivo sobre la caída porcentual del filtrado glomerular tras el primer año, y se estableció como punto de corte la mediana de variación (%) del filtrado glomerular al año.

Dicho punto de corte permitió clasificar a la población a estudio en dos grupos:

- GRUPO I: Aquellos pacientes que presentaron una mejoría de la función renal, o que experimentaron un empeoramiento de la función renal inferior al 18% tras el primer año de seguimiento.
- GRUPO II: Aquellos pacientes que presentaron un empeoramiento de la función renal igual o mayor al 18% tras el primer año de seguimiento.

Aparte de la función renal, también se recogieron y analizaron las siguientes variables:

-Características clínicas: edad (años), sexo (varón/mujer), peso (Kg), IMC (Kg/m²), fumador (si/no), FEVI (%), presión arterial sistólica (mm de Hg) y frecuencia cardíaca (lpm).

-Antecedentes médicos (si/no): fibrilación auricular (FA), hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, EPOC, diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) y anemia.

-Datos de laboratorio: filtrado glomerular estimado (FGe), urea (g/L), creatinina (mg/dL), sodio (mEq/L), potasio (mEq/L), cistatina C (mg/L), hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), y NT-proBNP (pg/mL) al ingreso y al alta.

-Tratamiento farmacológico (si/no): IECAs, ARAII, betabloqueantes, diuréticos de asa (furosemida), antialdosterónicos, tiazidas, antiagregantes, anticoagulantes, estatinas, EPO/hierro, antidiabéticos orales.

-Fallecimiento, y tiempo transcurrido desde el primer ingreso diagnóstico, así como reingresos.

-Clase funcional de la NYHA (New York Heart Association) basal. Existen 4 clases que se definen de la siguiente forma:

Clase I: sin disnea, no existe limitación para la actividad física

Clase II: Ligera limitación de la actividad física. Aparece disnea con las actividades cotidianas.

Clase III: Marcada limitación de la actividad física. Aparece disnea con actividades de menor intensidad a las cotidianas.

Clase IV: Incapacidad de realizar cualquier actividad física sin dificultad. Aparece disnea en reposo.

-Clasificación de la AHA (American Heart Association). Según la cual existen 4 estadios:

Estadio A: Alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Anomalía estructural o funcional no identificada y sin signos ni síntomas.

Estadio B: Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente, en relación con insuficiencia cardiaca, pero sin signos ni síntomas. Gasto cardiaco normal.

Estadio C: Insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente.

Estadio D: Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo.

-Clasificación según la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI): De acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología, la clasificación de los pacientes con insuficiencia cardiaca respecto a la FEVI se divide en 3 grupos. La FEVI reducida (ICFEr) corresponde a valores inferiores al 40%, la intermedia entre 40 y 50% y se considera preservada (ICFEp) cuando su valor es superior al 50%.

-Clasificación en base al índice de masa corporal (IMC): Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla, que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Se utilizó la clasificación propuesta por la OMS para definir los estratos del peso corporal de la siguiente forma: normopeso (IMC:18,5-24,9 kg/m^2), sobrepeso (IMC:25-29,9 kg/m^2) y obesidad (IMC \geq 30 kg/m^2). (15)

Base de datos:

Los datos de los pacientes fueron recogidos de manera anónima, en un formulario tipo EXCEL, y posteriormente volcados a una base de datos en formato SPSS.

Los resultados se describieron según el tipo de variable. Las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación típica o rango intercuartílico). Las variables cualitativas se expresaron según su frecuencia y porcentaje correspondiente. Para analizar la normalidad de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El contraste de hipótesis entre ambos grupos se llevó a cabo mediante la t de student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas según la presencia o no de normalidad. Las variables cualitativas se analizaron mediante el test de chi cuadrado.

Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95%, estableciendo la significación estadística para valores de p inferiores a 0,05. El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 26, gracias a la licencia otorgada por el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza.

Aspectos éticos:

Se garantiza en todo momento el tratamiento agregado y anonimizado de los pacientes en la base de datos y en su análisis. Previo al acceso a esta información se obtuvo autorización para la realización de procesos de investigación dentro del sector III de Zaragoza, se aceptó el acuerdo de confidencialidad de los datos y el proyecto fue aceptado con un dictamen favorable (PI21-480) por parte del Comité de Ética de Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) (anexo 1).

RESULTADOS

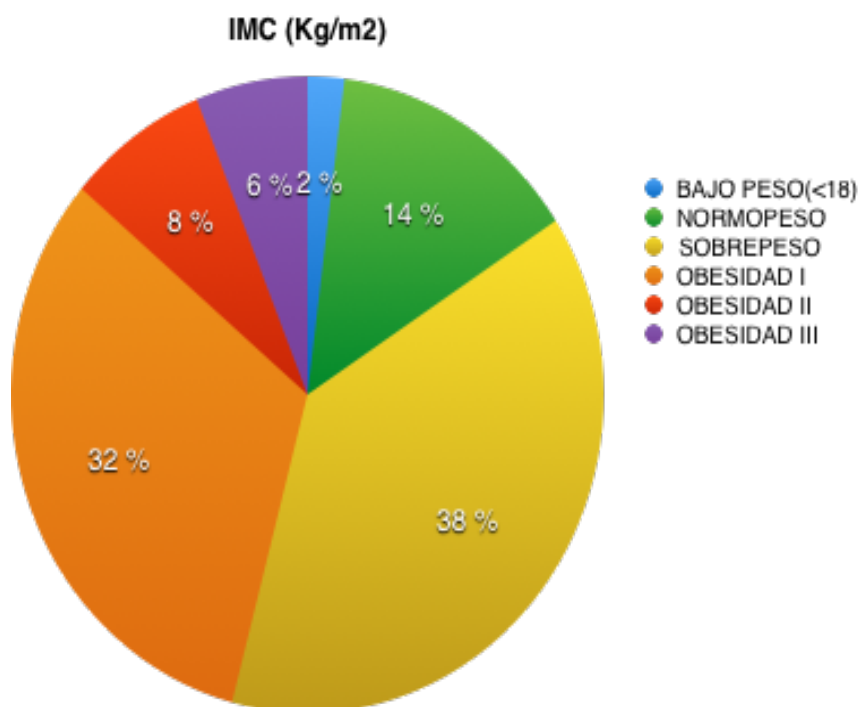
Características basales de la muestra

El número total de pacientes a estudio fue de 203, correspondiendo 59 (29,06%) al primer grupo (aquellos que presentan un deterioro de la función renal significativo) y el resto, 144 pacientes (70,94%), al segundo grupo (aquellos que durante el primer año tras el ingreso sufren un deterioro de la función renal que no es estadísticamente significativo o aquellos cuya función renal mejora entre el primer mes post-ingreso y el año).

La media de edad de la población fue de $80,5 \pm 8,1$ años, siendo un 46,3% (94) mujeres. La FEVI media de la muestra fue de 51 ± 14 %, siendo el 53% pacientes con ICFEp. La PAS fue de 140 ± 28 mm de Hg y la FC de 88 ± 22 l.p.m.

El IMC medio fue de $30,1 \pm 5,7$ Kg/m², lo que corresponde a obesidad según la clasificación de la OMS explicada anteriormente. En la figura 5 podemos observar la distribución del IMC según esta clasificación de la muestra total de los pacientes estudios. Como se observa el subgrupo más prevalente es de sobrepeso (38,3%) seguido de los distintos subgrupos de obesidad (45,9%)

Figura 5. IMC por sectores de la muestra total de pacientes.

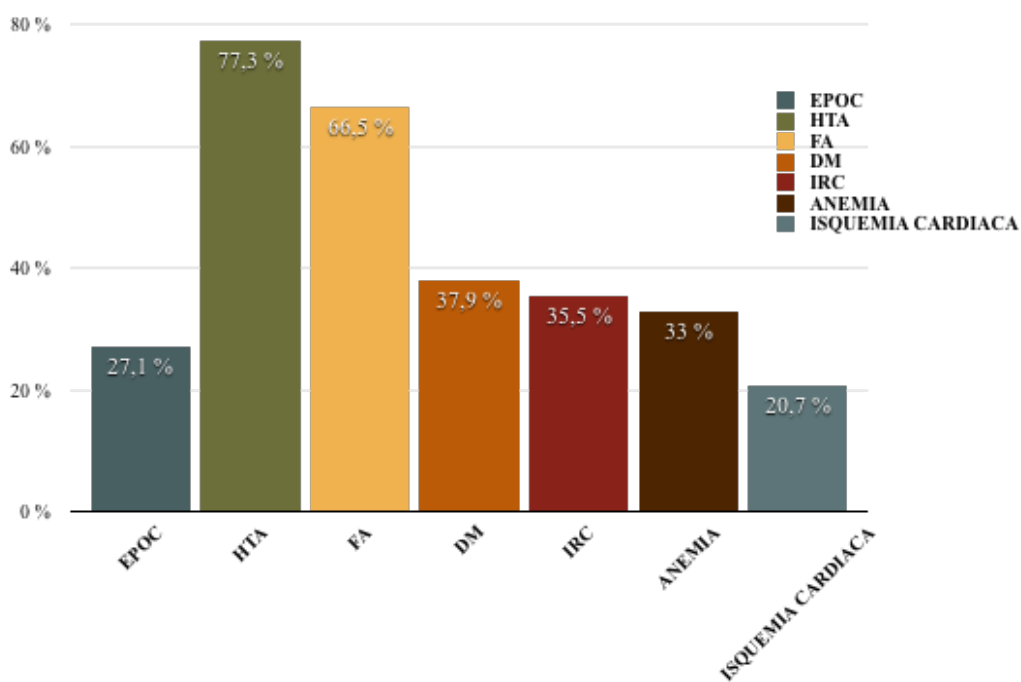


En cuanto al tabaquismo, observamos que el 86,7% de los pacientes eran no fumadores. Y según la clasificación de la AHA, en nuestra muestra los pacientes presentan estadios B (88,2%) y C (11,3%).

Comorbilidades

Entre las comorbilidades destacan la hipertensión arterial (77,3%), seguida de la fibrilación auricular (66,5%), la diabetes tipo 2 (37,9%), la enfermedad renal crónica (FGe CKD-EPI creatinina < 60 mL/min) (35,5%), la anemia (33%) y la enfermedad pulmonar crónica obstructiva (27,1%). Podemos ver su distribución en nuestros pacientes en la figura 6.

Figura 6. Comorbilidades del total de la muestra (N= 203)

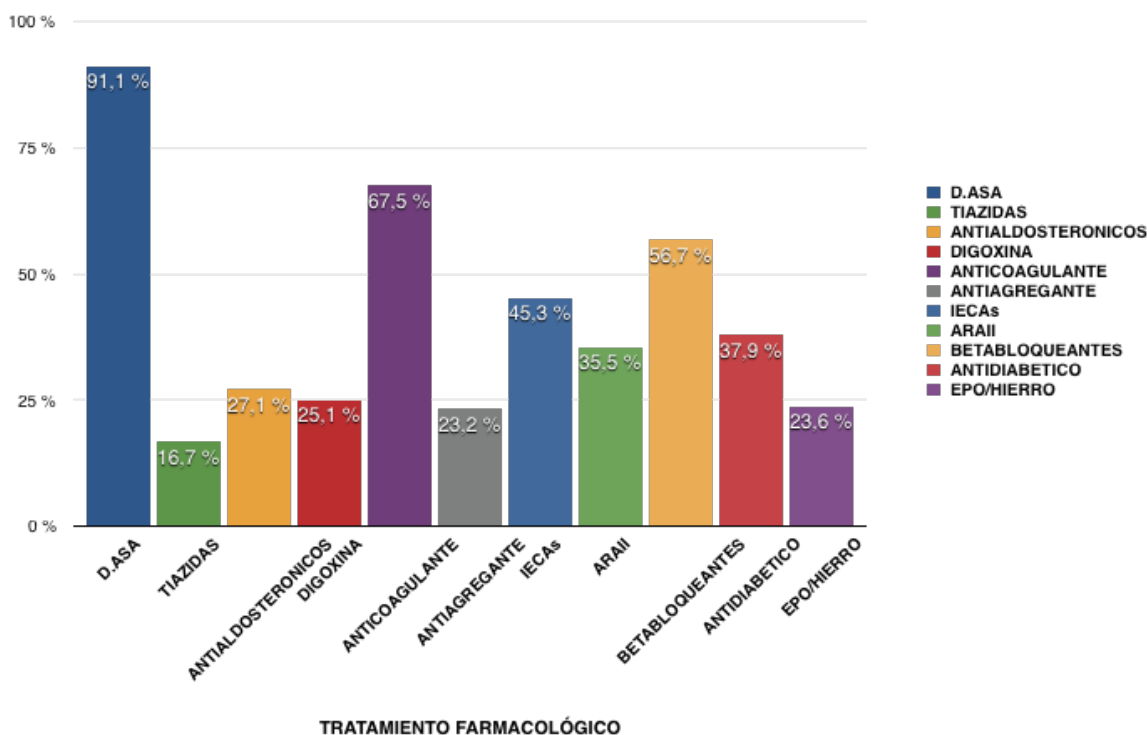


COMORBILIDADES

Tratamiento farmacológico

Los fármacos más frecuentes en el tratamiento del paciente son los diuréticos de asa (91,1%), después los anticoagulantes (67,5%), los betabloqueantes (56,7%), y por detrás los iECAs (45,5%), ARA II (35,5%) y antialdosterónicos (25,1%). Además, también algunos de nuestros pacientes reciben diuréticos tiazídicos, digoxina, antidiabéticos o EPO/hierro, todo esto se puede ver reflejado en la figura 7.

Figura 7. Tratamiento farmacológico del total de la muestra (N=203)



CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Al comparar las distintas características de los 2 grupos de nuestra muestra, observamos que no existen diferencias significativas.

En cuanto a las comorbilidades podemos observar que la prevalencia de sujetos con isquemia cardiaca es superior en el grupo 1 (28,81%) con respecto al grupo 2 (17,36%), sin embargo, esta diferencia tras su análisis no es significativa ($p > 0,05$). Las comorbilidades por grupos han sido recogidas en la figura 8. El NT-proBNP, que ha sido recogido al ingreso y al alta en ambos grupos, no presenta diferencias entre ambos grupos ($p > 0,05$). La mediana del NT-proBNP al ingreso en el grupo 1 era 3721 pg/mL (3924), mientras que el grupo 2 la mediana era de 2924 pg/mL (4218). En el momento del alta estos valores varían, la mediana del grupo 1 fue de 3725 pg/mL (3644), y en el grupo 2 de 2085 pg/mL (3033). Todas las variables cuantitativas quedan recogidas en la tabla 1, donde se exponen los valores de la muestra total, así como los de ambos grupos por separado. Por último, respecto al tratamiento farmacológico recibido por nuestros pacientes, en el uso de antiagregantes sí que existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,026$).

Figura 8. Distribución de comorbilidades por grupos

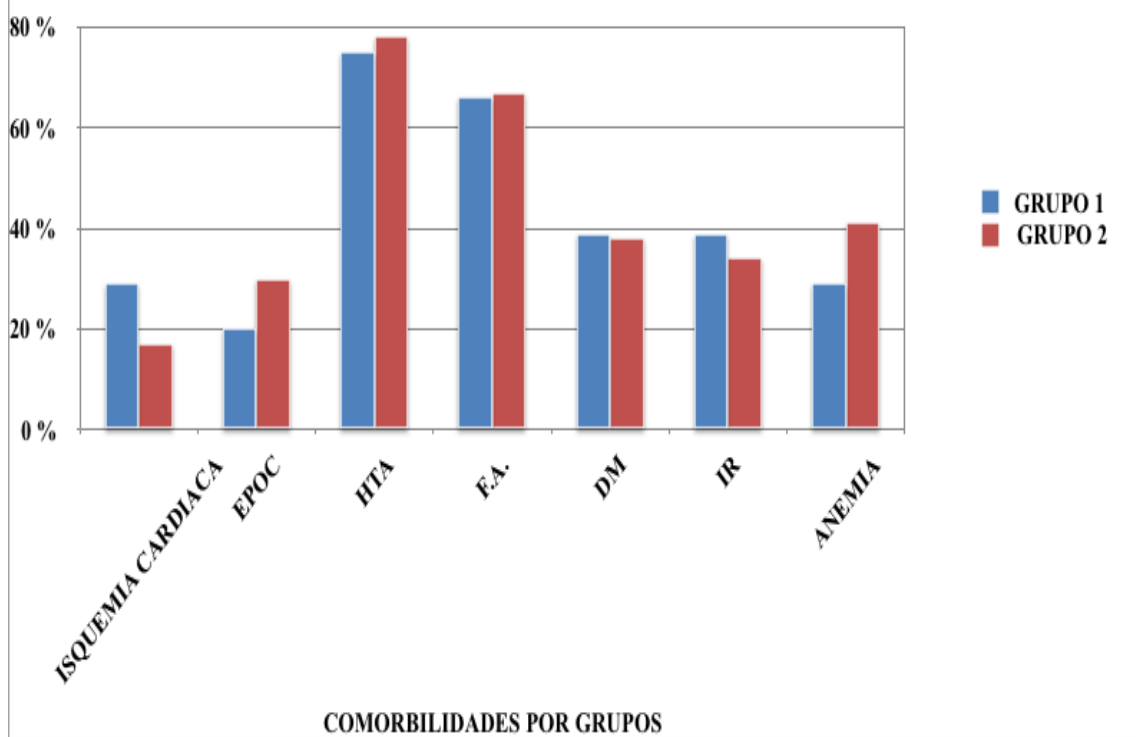


Figura 9. Distribución del tratamiento farmacológico por grupos (la ★ indica diferencia significativa, $p < 0,05$)

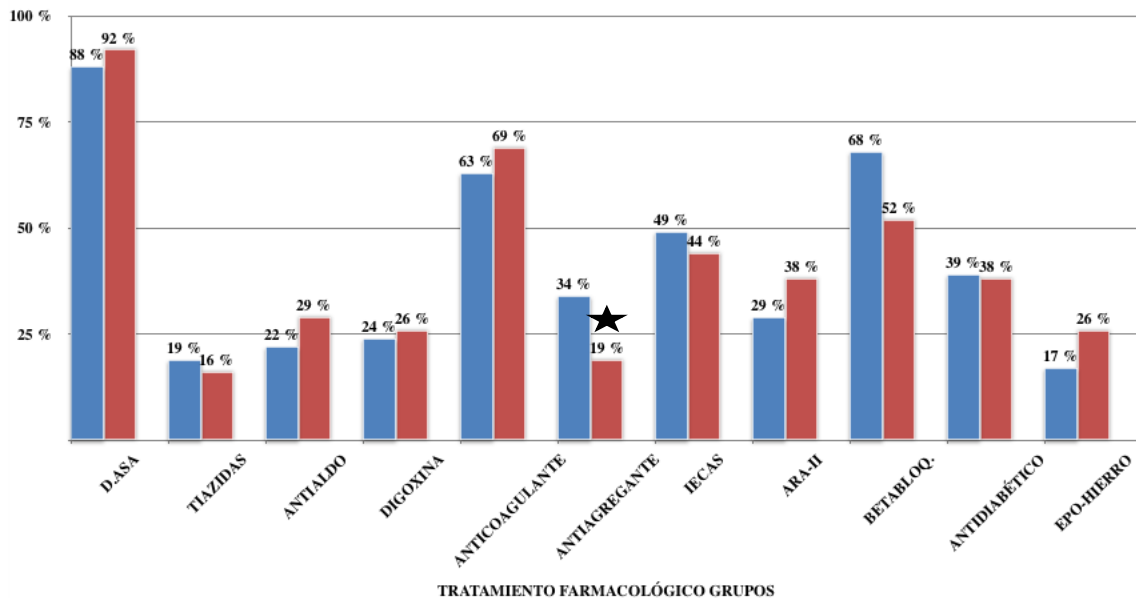


Tabla 1. Características clínicas del total de pacientes y de ambos grupos

	Global N= 203 pacientes	Grupo 1 (N= 59) empeora FGe (29,06%)	Grupo 2 (N=144) no empeora FGe	P valor
CARACTERISTICAS BASALES				
Edad(años)	80,56±8,19	80,75±7,73	80,49±8,39	0,838
Género (mujer)	46,3 %	47,46 %	45,83 %	0,833
FEVI (preservada>50%)	53,2 %	44,07 %	56,94 %	0,409
IMC (Kg/m2)	30,14±5,74	30,55±5,87	29,97±5,69	0,53
PAS (mm de Hg)	140,35±28	145,32±31,7	138,26±26,14	0,104
FC(lpm)	88,47±22,76	86,41±22,68	89,33±22,82	0,408
Fumador (si)	12,8 %	11,8 %	13,19 %	0,784
Sat O2(%)	91,87±8,40	92,35 ±5,39	91,66±9,39	0,535
COMORBILIDADES				
HTA	77,3 %	74,6 %	78,47 %	0,487
FA previa	66,5 %	66,1 %	66,6 %	0,516
Insuficiencia renal	35,5 %	38,98 %	34,02 %	0,481
Diabetes	37,9 %	38,98 %	37,5 %	0,968
Isquemia cardiaca	20,7 %	28,81 %	17,36 %	0,134
EPOC	27,1 %	20,33 %	29,86 %	0,233
Anemia	33 %	28,81 %	40,97 %	0,449
DATOS DE LABORATORIO				
Creatinina (mg/dL)	1,18±0,44	1,21±0,45	1,17±0,43	0,499
Natremia (mEq/L)	142,1±3,28	142,6±2,98	141,86±3,4	0,216
Potasio(mEq/L)	4,13±0,53	4,17±0,65	4,11±0,47	0,494
Acido urico(mg/dL)	7,56±2,32	7,78±2,7	7,48±2,16	0,473
Cistatina C prealta	1,51±0,53	1,49±0,54	1,51±0,53	0,862
Urea (g/L)	0,62±0,29	0,64±0,3	0,61±0,29	0,542
Hemoglobina (g/dL)	12,23±2,09	12,23±1,8	12,24±2,2	0,978
Hematocrito (%)	37,27±6,24	37,32±5,38	37,24±6,59	0,936
NT-proBNP (pg/mL) ingreso	3160(3882)	3721(3924)	2924(4218)	0,082
NT-proBNP (pg/mL) alta	2431(3140)	3725(3644)	2084,50(3033)	0,164
Albúmina (g/dL)	3,35±0,48	3,37±0,43	3,35±0,6	0,847
Colesterol total (mg/dL)	145,47±39,47	147,22±31,23	144,74±42,52	0,697
Hb1Ac (%)	6,64±0,66	6,7±0,97	6,62±1,28	0,758
Proteínas totales (g/dL)	6,35±0,66	6,3±0,67	6,38±0,66	0,361

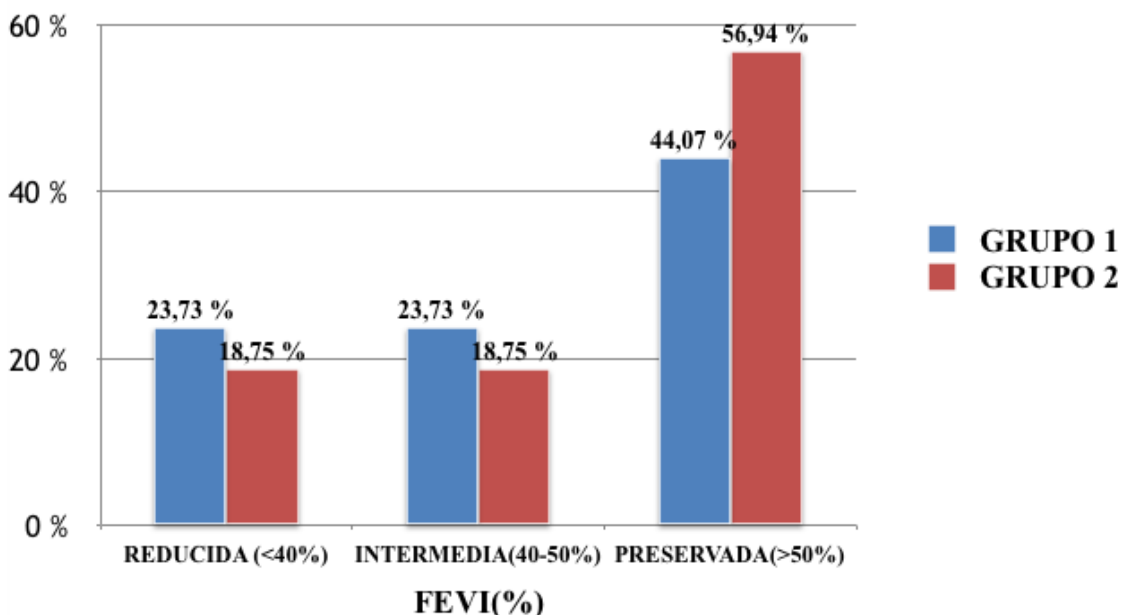
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

Al analizar la FEVI en la muestra global de pacientes, el 53,2% presentan una FEVI preservada. Pero si analizamos los 2 grupos por separados, podemos observar que el 44,07% de los pacientes del grupo 1 (los que presentan un empeoramiento significativo del FGe) tienen una FEVI conservada, mientras que en el grupo 2, el 56,94% conserva la FEVI (>50%). Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Tabla 2. Distribución FEVI clasificada como preservada, intermedia y reducida en ambos grupos. ($p=0,409$)

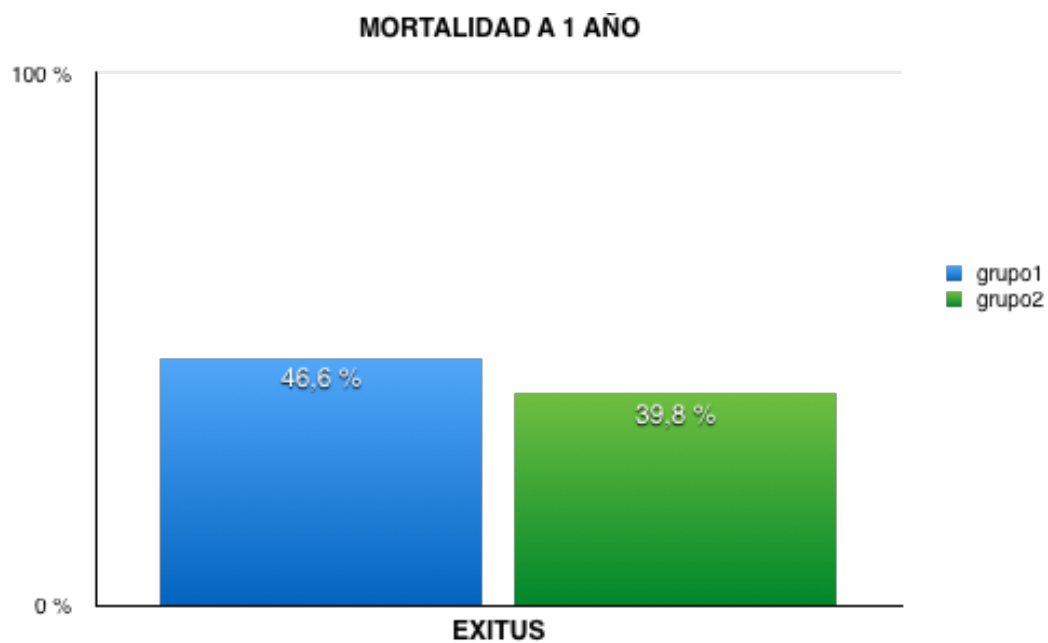
FEVI	GRUPO 1 (N=59)EMPEORAFGe	GRUPO 2 (N=144) NO EMPEORA FGe
REDUCIDO(<40%)	23,73 %	18,75 %
INTERMEDIO(40-50%)	23,73 %	18,75 %
PRESERVADO(>50%)	44,07 %	56,94 %
DESCONOCIDO(no datos)	8,47 %	5,56 %

Figura 10. Gráfico de barras de la FEVI (%) por grupos



Por último, los datos en cuanto al exitus (SI/NO) al año, en el grupo 1 fue del 46,6%, mientras que el grupo 2 fue de 39,8%, sin embargo, esta diferencia no es significativa estadísticamente ($p>0,05$).

Figura 11. Exitus al año tras el ingreso hospitalario por grupos.



DISCUSIÓN

Un factor pronóstico determinante de la IC es la estabilidad de la función renal estimada mediante la tasa de FG. Casi todos los tratamientos utilizados en la IC influyen en el FG. La función renal puede declinar en la evolución de los pacientes con IC dados de alta tras un ingreso, por factores independientes del tratamiento farmacológico que son todavía mal conocidos y no están bien identificados.

La función renal expresada como medida del FG disminuye en 59 pacientes (29,06%) del total de la muestra, con un empeoramiento significativo de la función renal (> 18% tras el primer año), sin observarse diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes, ni en el tratamiento farmacológico pautado. Tampoco se observan diferencias en términos de mortalidad en los pacientes en base a la evolución de su función renal. Estos resultados apoyarían el estudio de *Damann et al* (2015)⁵ y diferentes metaanálisis que sugieren una sobreestimación en la relación entre pronóstico y DFR.

Así mismo y como concluye el *the Bio-SHiFTstudy* (2018)¹ hay que tener en cuenta no sólo el valor de los marcadores renales para determinar la progresión de la enfermedad sino su relación con la trayectoria cada paciente y su relación con otros parámetros.

Características basales de la muestra

La distribución por sexo de la muestra es irrelevante, pero es reseñable la media de la edad, superior a los 80 años, por lo que se trata de una muestra de población envejecida. La edad avanzada en sí misma ya constituiría un factor en la concomitancia de la IC y la enfermedad renal crónica, así como otras enfermedades que hacen de la comorbilidad y de los diferentes tratamientos, factores de confusión en la asociación de las variables DFR y pronóstico de la IC. Si bien como se indica en el estudio de *Mullens et al* (2020)⁵, la IC en sí, se asocia de forma independiente con una disminución más pronunciada del FGe tras ajustar por otros factores de riesgo asociados con la progresión hacia la ERC.

En cuanto a otras variables vemos como el IMC medio de la muestra total corresponde con un grado de obesidad tipo 1 según la clasificación de la OMS, que comprende IMC desde 30 a 34,9 Kg/m². La PAS media se corresponde con cifras de HTA (140/90), lo que nos haría plantearnos porque si la mayoría de ellos (77%) son hipertensos, y por lo tanto reciben tratamiento, no presentan cifras dentro de la normalidad.

Cabria la posibilidad de que muchos de ellos estuvieran infra tratados o quizás haya un infradiagnóstico de esta comorbilidad, la cual aumentaría el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, en cuanto a comorbilidades destaca la HTA, seguida de la FA, lo que nos sugiere que ya de base los pacientes presentaban patología cardiovascular y por lo tanto tratamiento crónico para esta. Así es destacable que casi la totalidad de estos se encuentran bajo terapia diurética, mayoritariamente diuréticos de asa (91%). A continuación, se encuentran los anticoagulantes y los betabloqueantes, que concuerda con la alta proporción de pacientes que tienen fibrilación auricular.

En nuestro estudio no se ha podido demostrar que el deterioro del FGe es un factor pronóstico. Esto se justificaría en primer lugar por el tamaño muestral relativamente pequeño, y por lo comentado anteriormente: la edad de los pacientes incluidos, junto con el perfil de comorbilidades y un tratamiento polifarmacológico de larga evolución en la mayoría de los casos. Además, el periodo de seguimiento a nuestros pacientes es breve. Estas variables podrían actuar como sesgos que alteraran los resultados y por lo tanto enmascarar las posibles diferencias.

En otros estudios publicados recientemente como el estudio realizado por *Son HE et al (2021)*⁷, que también han analizado el DFR en pacientes con IC, las cohortes poblacionales eran más jóvenes, con medias de edad en torno a la sexta década, y con perfiles clínicos distintos (menor prevalencia de comorbilidades).

Las características poblacionales entre otros estudios y el nuestro podría ser la causa de la discordancia en cuanto a los resultados obtenidos.

En 2016 se analizaron los datos de los pacientes incluidos en el programa UMIPIC, recogidos en el registro de IC (RICA) de la Sociedad Española de Medicina Interna.

Podemos comprobar como los datos del registro RICA si se corresponden con los obtenidos en nuestra muestra, ya que se trata de una población envejecida (81,7 años de media), con pluripatologías (87,6% HTA, 60,5% FA, 55% anemia y 50% dislipemia).

Este es el perfil de pacientes con IC seguidos en las consultas de MI, por lo que los estudios realizados en poblaciones con características distintas no serían comparables con el nuestro. Esto podría explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio¹².

En el último análisis del registro RICA realizado en 2019 hemos corroborado que las características de la población perteneciente a este registro se asemejan a nuestra cohorte. La muestra era de 250 pacientes de los cuales 136 eran hombres (54,40%), la media de edad era casi de 80 años y el IMC medio era 29,29(5,66)¹⁶.

Además, también eran pacientes con una alta carga de comorbilidades previas, como HTA (74,4%), FA (64,4%) o ERC (36%)¹⁶.

Las diferencias entre esta cohorte y las de otros estudios podrían explicar el porqué de estos hallazgos. Una hipótesis sería la existencia de alguna variable que actuase como sesgo de confusión y ocultase las posibles diferencias entre ambos grupos. Futuros estudios podrían ser enfocados en el sentido, con el objetivo de identificar qué variables similares en ambos grupos podrían dar lugar a este enmascaramiento o actuar como factor de confusión.

Sin embargo, podemos ver diferencias entre el grupo 1 y el 2 que, aunque no sean estadísticamente significativas podrían tener cierta relación de causalidad, y que analizaremos a continuación.

Respecto a otras características clínicas básicas de nuestros pacientes cabría destacar la diferencia de la media de PAS (mm de Hg) entre ambos grupos, aunque esta no sea significativa sí que podría sugerir cierta relación con mayor deterioro de la función renal, así como la necesidad de mayor tratamiento antihipertensivo para el control de esta.

El grupo 1 presenta cifras de PAS superiores a los del grupo 2, por lo que quizás este primer grupo de pacientes que son los que desarrollan un deterioro del FGe, podrían tener HTA mal controlada, infra tratada o incluso infra diagnosticada.

La prevalencia de isquemia cardiaca es del 29% en el grupo 1 y del 17% en el grupo 2, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. Sin embargo, aunque no sea significativa podría tener cierta relación causal en cuanto a un peor pronóstico del paciente y un mayor deterioro del FGe después del ingreso por IC.

En relación con esta isquemia cardiaca, destacan las diferencias entre las FEVI (%) media de ambos grupos. En el grupo 1 es del 44% correspondiendo a una fracción de eyección moderada, mientras que el grupo 2 la media es del 57%, considerada como conservada. Por lo tanto podría decirse que los pacientes con un ICFEr tienden a evolución peor en cuanto a la función renal tras un episodio de IC aguda, lo que podría ser explicado fisiopatológicamente, ya que cuando se produce la entrada en insuficiencia cardiaca aguda, nuestro corazón es sometido a un estrés mayor, el cual debe compensar y en los pacientes con ICFEr esa capacidad es menor, ya que basalmente tiene menos capacidad y fuerza contráctil para bombear sangre y perfundir los órganos periféricos como sería el riñón, el cual podría sufrir un mayor deterioro.

Respecto al tratamiento farmacológico, las diferencias entre ambos grupos son sutiles, y tan solo es significativa la diferencia entre el tratamiento antiagregantes siendo en el 34% de los pacientes del grupo 1, mientras que solo el 19% de los pacientes del grupo reciben estos fármacos. Sin embargo, es lógico que el grupo 1 que tiene una prevalencia mayor de pacientes con isquemia cardiaca (29% frente a 17% grupo 2), reciba más tratamiento antiagregante, de elección en esta patología.

Con respecto a la mortalidad, debido a la falta de información en la historia clínica electrónica, ha sido difícil un análisis estadísticamente significativo debido a que la muestra era muy pequeña. No se han observado diferencias entre los dos grupos de nuestro estudio respecto a la mortalidad a un año.

Sin embargo, otros estudios revisados indican que la IC aguda, sumada a un DRA presentan efectos sinérgicos en cuanto a la mortalidad durante el primer mes post-ingreso⁷.

Otro aspecto que deberíamos valorar es que nuestros pacientes son seguidos en una consulta monográfica. Esto supone un control estrecho de su evolución clínica y analítica, lo que podría enmascarar en forma de deterioro de la función renal, lo que corresponde con el denominado pseudo-DRA. Este concepto anteriormente explicado corresponde a aquel deterioro que se produce por cambios hemodinámicos en torno al ingreso que luego se recuperan, y que podrían explicarse por la descompensación de la IC, así como por la congestión vascular y el tratamiento farmacológico agresivo que se instaura en el régimen hospitalario. Por lo tanto, como refleja el estudio realizado por *MullensW et al*⁵ es importante la interpretación del cambio del FGe.

El seguimiento en una consulta monográfica, en relación con el denominado programa UMIPIC basado en la atención integral a pacientes ancianos con IC y comorbilidad, reduce el porcentaje de reingresos hospitalarios y visitas a Urgencias durante el primer año de seguimiento¹². Este programa fue impulsado por el grupo de IC y fibrilación auricular (FA) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) en 2011 con el objetivo de crear unidades asistenciales monográficas destinadas a la atención de pacientes con IC y pluripatología¹². También un estudio realizado en el HCU de Zaragoza, donde tiene lugar el nuestro, demostró que un modelo sencillo basado en la atención monográfica a la IC es eficaz en la reducción de reingresos y la optimización del

tratamiento. Además, sugirió que la carencia de recursos asistenciales no debería suponer un obstáculo para una atención monográfica a pacientes con IC¹³.

Por otro lado, el cálculo del FGe hemos usado la CKD-EPI, cuyo cálculo se realiza a partir de la edad, el sexo y la creatinina. Habría que valorar si alguna de las variables que usa la fórmula podría verse alterada por las características de nuestra muestra. Un tercio de nuestra cohorte tenía un diagnóstico de ERC previa al ingreso, lo que supondría niveles de creatinina basales superiores a los de los demás pacientes, ya que existía un deterioro renal previo y progresivo. Además, un 38% de los pacientes eran diabéticos, y debido a su edad avanzada suponemos que la mayoría podrían haber desarrollado una nefropatía diabética con el tiempo de evolución de esta enfermedad crónica. Otro factor que se podría analizar es la prevalencia de desnutrición en nuestra cohorte, ya que es superior en los ancianos respecto a la población media y puede alterar los niveles de creatinina. Todos estos factores podrían enmascarar nuestros resultados a través del cálculo del FGe.

Por último, es importante la secuencia temporal del análisis del estudio, ya que la primera muestra de creatinina para el análisis del filtrado y su posterior evolución tienen lugar al mes del alta hospitalaria. Como consecuencia del ingreso, los pacientes sufren un DRA, que muchas veces se recupera. Pero los datos del primer mes post-hospitalización podrían ser más elevados formando parte de un pseudo-DRA, y entonces producir un sesgo en la clasificación de nuestros pacientes. Según el estudio de *Mullens W et al*, el pseudo-DRA no tiene un valor pronóstico y generalmente es reversible⁵.

LIMITACIONES

Se trata de un estudio unicéntrico y con una muestra limitada, aunque representativa del perfil de pacientes que ingresan por IC en los servicios de MI en España. En cuanto a otras limitaciones del estudio, se encuentra la obtención de datos de la historia clínica de los pacientes, con las consecuencias que de ello se deriva: la variabilidad y falta de estandarización en la recogida de datos, así como el registro en la base de datos. Al ser un estudio retrospectivo, la recogida de datos a partir de historia clínica conlleva una pérdida de información importante. Además, esto supuso que también muchos pacientes de la base de datos no pudieran ser incluidos en el estudio por falta de variables analíticas necesarias para el mismo, lo que redujo el tamaño de la muestra. Los pacientes que fallecieron durante el primer año post-ingreso tampoco pudieron ser incluidos en el

estudio, lo que supondría un sesgo de selección, ya que estos pacientes seguramente presentaban un mayor deterioro del FGe. Con relación al sesgo de pérdidas de seguimiento, no se incluyeron pacientes que dejaron de acudir a las consultas posteriores tras el ingreso.

CONCLUSIONES

1. Las características clínicas de nuestra cohorte coinciden con las de los pacientes con IC de los servicios de MI de España recogidas en el registro RICA de la SEMI: pacientes de edad avanzada, con pluripatología y tratamiento farmacológico similar.
2. La relación causa efecto de los cambios en la función renal en el contexto de la IC es difícil de establecer por los múltiples potenciales factores etiológicos que hacen necesario contextualizar cada caso ya que pueden actuar de forma simultánea.
3. La concurrencia de IC y ERC es considerable en población de edad avanzada y con otras comorbilidades lo que dificulta establecer la relación entre ambas.
4. En nuestro estudio el deterioro del FGe no es factor pronóstico, tampoco se evidenció que el deterioro del FGe fuese un factor predictivo de mortalidad en nuestra cohorte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, Anroedh S, Constantinescu A, Caliskan K, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study. *Kidney Int.*2018; 93: 952-60.
2. Testani JM, Brisco-Bacik MA. Worsening Renal Function and Mortality in Heart Failure: Causality or Confounding? *Circulation: Heart Failure*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017;10.
3. Givertz MM, Postmus D, Hillege HL, Mansoor GA, Massie BM, Davison BA, et al. Renal function trajectories and clinical outcomes in acute heart failure. *CircHeartFail*. 2014; 7: 59-67.
4. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: An update. *EurHeartJ*.2015; 36: 1437-44.
5. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J HeartFail*.2020; 22: 584-603.
6. Castro P, Verdejo H, Altamirano R, Downey P, Vukasovic JL, Sepúlveda L, et al. Incidencia e importancia pronóstica del deterioro de la función renal en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca. *RevMedChil*. 2013; 141: 995-1002.
7. Son HE, Moon JJ, Park J, Ryu JY, Baek E, Jeong JC, et al. Additive harmful effects of acute kidney injury and acute heart failure on mortality in hospitalized patients. *Kidney Res Clin Pract*.2021; 41: 188–99.
8. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: Things are seldom what they seem. *European Heart Journal*. 2014; 35:455-469.
9. Palazzuoli A, Crescenzi F, Luschi L, Brazzi A, Feola M, Rossi A, et al. Different Renal Function Patterns in Patients With Acute Heart Failure: Relationship With Outcome and Congestion. *Front CardiovascMed*. 2022; 9:1-10.
10. Mascarenhas J, Laszczynska O, Severo M, et al. Prognostic Effect of Renal Function in Ambulatory Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The Kidney Is a Marker of Cardiac Function. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018; 34: 1325-1332.
11. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW,

- Califf RM, Stevenson LW, Hill JA. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*.2008; 51: 1268–1274.
12. Cerqueiro JM, González-Franco A, Montero-Pérez-Barquero M, Llácer P, Conde A, Dávila MF, et al. Reducción de ingresos y visitas a Urgencias en pacientes frágiles con insuficiencia cardíaca: resultados del programa asistencial UMIPIC. *RevClinEsp (Barcelona)*. 2016; 216: 8–14.
 13. Arriaga BA, Laorden CJ, Horna VG, Marteles MS, Samperiz Legarre P, Laiglesia FJR, et al. Resultados del seguimiento en una consulta monográfica tras el alta por insuficiencia cardíaca. *RevClin Esp*.2020; 220: 323–30.
 14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022; 24: 4–131.
 15. Ruperto López María del Mar, Gómez-Martín María, Iglesias Rosado Carlos. Evaluación del índice de masa corporal con factores clínicos-nutricionales en ancianos institucionalizados sin deterioro cognitivo. *RevEspNutrHumDiet*. 2016; 20: 298-306.
 16. Amores Arriaga B, Josa Laorden C, Garcés Horna V, Sánchez Marteles M, SampérizLegarre P, Ruiz Laiglesia F, et al. Resultados del seguimiento en una consulta monográfica tras el alta por insuficiencia cardíaca. *RevClinEsp (Barc)*. 2020; 220: 323–30.
 17. Eren Z, Ozveren O, Buvukoner E, Kaspar E, Degertekin M, Kant-arci G.A single-centre study of acute cardiorenal syndrome: incidence, risk factors and consequences. *Cardiorenal Med*.2012; 2: 168–176.
 18. Reeve JLV, Davis M, Twomey PJ. Observations from a teaching hospital in Ireland: changing from MDRD to CKD-EPI eGFR in routine practice. *J ClinPathol*. 2021; 74: 608-611.
 19. Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, et al. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and meta-analysis. *CardiorenalMed*2016; 6: 116–128.
 20. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, et al. Inflammation in AKI: current understanding, key questions, and knowledge gaps. *J Am SocNephrol*2016; 27:371–379.

21. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: an in-creasing global concern. *Lancet*2013; 382: 170–179.
22. Hickson LJ, Chaudhary S, Williams AW, et al. Predictors of out-patient kidney function recovery among patients who initiate hemodialysis in the hospital. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 592–602.
23. Ikizler TA, Parikh CR, Himmelfarb J, et al. A prospective cohort study of acute kidney injury and kidney outcomes, cardiovascular events, and death. *KidneyInt*2021; 99: 456–465.
24. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*2017; 12: 149–173.
25. Girling BJ, Channon SW, Haines RW, Prowle JR. Acute kidney injury and adverse outcomes of critical illness: correlation or causation? *Clin Kidney J* 2019; 13:133–141.

ANEXO 1. Certificado de aprobación del estudio por parte del CEICA.



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI21/480

22 de diciembre de 2021

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 22/12/2021, Acta N° 23/2021 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Cambios en la tasa de filtrado glomerular con el tiempo, en pacientes con insuficiencia cardíaca seguidos en una consulta monográfica

Alumna: Carmen MACIPE SARASA

Tutor: Juan Ignacio Pérez Calvo

Versión protocolo: Junio 2022

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.

- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, **que los datos se darán al alumno de forma pseudonimizada**, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

**GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 038574568**

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 038574568
Fecha: 2021.12.23
12:41:37 +01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 2. DECLARACIÓN RESPONSABLE DE USO DE DATOS PSEUDONIMIZADOS

DECLARACIÓN RESPONSABLE DE USO DE DATOS PSEUDONIMIZADOS

El abajo firmante, D. Carmen Macipe Sarasa, con DNI 77218691D como investigador principal del estudio “Cambios en la tasa de filtrado glomerular con el tiempo, en pacientes con insuficiencia cardiaca seguidos en una consulta monográfica, declara que, para la realización de este estudio, se le han facilitado datos pseudonimizados y garantiza que:

- no tiene acceso a la identidad de los datos ni va a realizar ninguna actividad que derive en la reidentificación de los datos.
- los datos se utilizarán únicamente como se describe en el protocolo aprobado por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente.
- los datos no se cederán a terceros ni se combinarán con datos procedentes de otras fuentes.
- se adoptarán las medidas de seguridad necesarias para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados.
- se destruirá el conjunto de datos y cualquier dato o variable derivado de él al final del período de investigación.
- no se divulgará o publicará ninguna información o resultado que identifique cualquier registro individual o que pueda conducir a la identificación de cualquier registro individual.

Fecha: 25 de mayo 2022

Firma:

Investigador del estudio