

Compromiso renal en pacientes con COVID-19 severa y crítica

Kidney involvement in patients with severe and critical COVID-19
Comprometimento renal em pacientes com COVID-19 grave e crítico

Jordán Tenzi¹, María José Dechia², Javier Hurtado³

Resumen

Introducción: la injuria renal aguda fue una complicación observada en forma frecuente en los pacientes críticos durante la pandemia por COVID-19. Objetivos: 1) determinar la incidencia de injuria renal aguda asociada a COVID-19 severa y crítica; 2) determinar la implicancia pronóstica en términos de morbilidad y mortalidad del compromiso renal.

Materiales y métodos: estudio prospectivo, observacional y analítico de una cohorte de pacientes con COVID-19 severa y crítica ingresados a la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Español. Se realizó un análisis descriptivo y analítico (univariado y multivariado) y se empleó un nivel estadístico de significación menor a 0,05.

Resultados: n=233 pacientes con COVID-19 severa y crítica ingresados a la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Español entre 9/20 y 5/21.

Injuria renal aguda asociada a COVID-19: 47,9% (107/233), injuria renal aguda severa (estadios KDIGO 2 y 3): 79,4% (85/107), injuria renal aguda nosocomial: 47,7% (52/107), enfermedad renal aguda: 41,1% (44/107), requerimiento de técnica de reemplazo renal: 29,9% (32/107).

La mortalidad al alta de medicina intensiva en pacientes con injuria renal aguda: 72,9% (78/107) versus sin injuria renal aguda: 48,4% (61/126) ($p=0,000$). El análisis multivariado mostró como factor predictivo protector de riesgo de muerte al alta de medicina intensiva a la función renal normal al egreso (OR 0,055, IC 95%: 0,014-0,213, $p=0,000$).

Conclusiones: la incidencia de injuria renal aguda asociada a COVID-19 en medicina intensiva fue elevada, con un predominio de estadios 2-3 y se asoció con una mortalidad significativamente mayor. La normalización de la función renal se comportó como un factor predictivo protector de riesgo de muerte. El grado de soporte multiorgánico se asoció con un aumento progresivo de la mortalidad.

Palabras clave: Injuria Renal Aguda
COVID-19

Key words: Acute Kidney Injury
COVID-19

1. Médico Coordinador de la Unidad de Medicina Intensiva Hospital Español, ASSE, Montevideo, Uruguay

2. Médica Residente de la Unidad de Medicina Intensiva Hospital Español, ASSE, Montevideo, Uruguay

3. Director de la Unidad de Medicina Intensiva Hospital Español, ASSE, Montevideo, Uruguay

Correspondencia: Dr Jordán Tenzi. Correo electrónico: jortenz@gmail.com

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses y que no se recibieron subvenciones para la realización del estudio.

Aprobado por el Comité de Ética del Hospital Español

Recibido 14/12/2022

Aprobado 18/4/2023

Introducción

El surgimiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (coronavirus disease 2019 o COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2 en Wuhan, China en diciembre de 2019, evolucionó rápidamente en una pandemia global con consecuencias graves del punto de vista sanitario y económico. Uruguay no fue ajeno a esta pandemia, presentó el mayor azote entre setiembre de 2020 y junio de 2021, que puso al sistema sanitario en máxima tensión y en particular a las áreas de cuidados críticos. En el momento actual, las autoridades sanitarias han reportado en Uruguay 1.035.046 casos de COVID-19 con 7.619 fallecidos (covid19uy.com, 27/3/23). De acuerdo a la información proporcionada por la Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva (SUMI), durante la primera ola comprendida entre 2/4/20 y 2/9/21 (período en el cual está comprendida la serie presentada en este trabajo) se reportaron 4.960 pacientes internados en medicina intensiva, falleciendo 2.829 (57%). Si bien el principal compromiso por este virus ha sido el pulmonar (en forma de neumonitis y síndrome de distrés respiratorio agudo [SDRA]), se pudo observar el reporte creciente de otras disfunciones como la disfunción renal con implicancias pronósticas en término de morbimortalidad.

Objetivos

Objetivo general del estudio: determinar la incidencia del compromiso renal asociado al COVID-19 así como su implicancia pronóstica.

Los objetivos específicos del estudio fueron:

- 1) Determinar la incidencia de proteinuria, hematuria e injuria renal aguda (IRA) asociada a COVID-19 con sus diferentes subfenotipos.
- 2) Determinar la asociación de factores indirectos con el desarrollo de IRA.
- 3) Determinar la implicancia pronóstica en términos de morbimortalidad del compromiso renal y de los diferentes grados de soporte orgánico.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, observacional y analítico de una cohorte de pacientes con COVID-19 severa y crítica ingresados a la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) del Hospital Español, ASSE, Montevideo, Uruguay. La UMI del Hospital Español, al constituirse en centro de referencia COVID-19, se expandió a una Unidad con 35 camas de cuidados críticos. El diagnóstico de COVID-19 fue confirmado mediante la determinación de positividad para virus SARS-CoV-2 por técnica de RT-PCR.

Los criterios de inclusión fueron los pacientes mayores de 18 años, con COVID-19 severa y crítica que completaron su evolución en UMI.

Los criterios de exclusión fueron los pacientes me-

nores de 18 años, pacientes sin diagnóstico confirmado de COVID-19.

Definiciones empleadas

Se emplearon las definiciones de severidad de COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾. COVID-19 crítica fue definida por la presencia de SDRA, sepsis, shock séptico u otra condición que pueda requerir de terapia de soporte vital como la ventilación mecánica invasiva (VMI) o vasopresores⁽¹⁾. COVID-19 severa fue definida por la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios: saturación de O₂ menor de 90% ventilando al aire, signos de trabajo respiratorio severo (empleo de musculatura accesoria, habla entrecortada, frecuencia respiratoria mayor de 30 rpm)⁽¹⁾.

Fueron empleadas las siguientes definiciones de IRA y sus diferentes subfenotipos:

- IRA asociada a COVID-19: IRA (diagnóstico en base a definición consenso KDIGO) desarrollada en el curso de COVID-19 severa o crítica⁽²⁾.
- IRA definida por criterios KDIGO: incremento de la creatinemia $\geq 0,3$ mg/dL en un plazo hasta 48 horas o un incremento de la creatinemia $\geq 1,5$ veces el valor basal en un plazo conocido o presumido de hasta 7 días o una diuresis $< 0,5$ ml/kg/h por 6 horas. Se definen tres estadios de severidad basados en el grado de ascenso de la creatinemia y descenso del gasto urinario así como la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR)⁽³⁾.
- IRA transitoria: duración hasta 48 horas⁽⁴⁾.
- IRA persistente: duración entre 48 horas y 7 días⁽⁴⁾.
- Enfermedad renal aguda (ERA): disfunción renal de más de 7 días y hasta 90 días de duración⁽⁴⁾.
- Enfermedad renal crónica (ERC): disfunción renal de duración mayor de 90 días ya presente antes del ingreso sobre la que se puede agregar una IRA. Dentro de este grupo se discriminó a aquellos pacientes que recibían tratamiento de reemplazo renal crónico.
- IRA comunitaria: diagnosticada dentro de las primeras 24 horas de estadía en UMI.
- IRA nosocomial: diagnosticada luego de las primeras 24 horas de estadía en UMI.
- Recuperación de la función renal: retorno de la función renal a su nivel basal.
- Recidiva de IRA: nuevo episodio de IRA luego de una recuperación de la función renal.

Variables empleadas: cuantitativas (edad, *scores* de severidad APACHE II y SOFA, estadía en UMI, duración de VMI y TRR, creatinemia máxima, valores de PCR, linfocitos, LDH, ferritina, D-dímeros, natremia, potasemia, albuminemia, pH, PaCO₂, SBE), cualitativas (género, estado al alta de UMI, proteinuria, hematuria, IRA, estadio 1, 2 y 3, IRA severa [estadios 2 y

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

Edad (años [media, DS])	62,7 ± 14,7
Sexo masculino (n [%])	133 (57,1%)
Estadía en UMI (días [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	14 (6-26)
Score APACHE II (media, DS)	17,2 ± 9,1
Score SOFA global (media, DS)	5,43 ± 3,3
PCR (mg/L [media, DS])	189,6 ± 109,7
Linfocitos (n/mm ³ [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	500 (300-800)
LDH (U/L [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	657 (444,5-891)
Ferritina (ng/mL [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	1.599 (816-2625,5)
D dímeros (αg UEF/ml [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	2,46 (0,71-6,4)
ERC (n [%])	25 (10,7%)
O2 (n [%])	98 (42,1%)
OAF (n [%])	89 (38,2%)
VNI (n [%])	99 (42,5%)
VMI (n [%])	168 (72,1%)
Duración de VMI (días [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	14 (5-26)
Vasopresores (n [%])	146 (62,7%)
TRR (n [%])	38 (16,3%)
VMI + vasopresores (n [%])	109 (46,8%)
VMI + vasopresores + TRR (n [%])	29 (12,4%)
Balance hídrico positivo (n [%])	53 (22,7%)
Nefrotóxicos (n [%])	91 (39,1%)
Sobreinfección (n [%])	154 (66,1%)
Estado al alta de UMI (fallecidos [%])	139 (59,7%)

ERC: enfermedad renal crónica, OAF: oxigenoterapia de alto flujo, VNI: ventilación no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva, TRR: terapia de reemplazo renal

3], IRA comunitaria, IRA nosocomial, IRA transitoria, IRA persistente, ERA, ERC, recidiva de IRA, función renal normal al alta de UMI, requerimiento de O₂, oxigenoterapia de alto flujo (OAF), ventilación no invasiva (VNI), VMI, vasopresores, TRR, requerimiento de VMI+vasopresores, VMI+vasopresores+TRR, balance hídrico positivo, nefrotóxicos, sobreinfección nosocomial, vacunación, antecedentes personales relacionados con el desarrollo de COVID-19 y gérmenes de infecciones nosocomiales.

La proteinuria fue determinada mediante examen de orina y cualquier valor cuando fue reportado se consideró positivo.

Nefrotóxicos considerados: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), agentes de contraste, antimicrobianos (aminoglucósidos, piperacilina tazobactam), nefrotóxicos endógenos (rabdomiólisis).

Tabla 2. Pacientes con compromiso renal e IRA y sus diferentes subfenotipos

Proteinuria (n [%])	110/233 (47,2%)
Hematuria (n [%])	100/233 (42,9%)
IRA (n [%])	107/233 (47,9%)
Creatininemia máxima (mg/dL [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	2,83 (1,85-4,37)
Oligoanuria (n [%])	60/107 (56,1%)
IRA comunitaria (n [%])	56/107 (52,3%)
IRA nosocomial (n [%])	52/107 (47,7%)
IRA estadio 1 (n [%])	22/107 (20,5%)
IRA estadio 2 (n [%])	19/107 (17,8%)
IRA estadio 3 (n, [%])	66/107 (61,7%)
IRA severa (estadio 2 y 3) (n [%])	85/107 (79,4%)
IRA transitoria (n [%])	20/107 (18,7%)
IRA persistente (n [%])	43/107 (40,2%)
ERA (n [%])	44/107 (41,1%)
IRA recidiva (n [%])	14/107 (13%)
TRR (n [%])	32/107 (29,9%)

El cálculo del balance hídrico diario y acumulativo se realizó por el método de registro de ingresos y egresos hídricos con las limitantes conocidas del método referido y más aún en el contexto de pandemia.

Análisis estadístico: las variables descriptivas fueron expresadas en n (%), media (± DS) o mediana (Q1-Q3). Se realizó un análisis univariado y multivariado. La comparación de medias y medianas fue realizada con test t o ANOVA para muestras independientes y tests no paramétricos, respectivamente. La asociación de variables cualitativas fue determinada por test de Chi cuadrado. El análisis multivariado fue realizado mediante regresión logística binaria para IRA y mortalidad al alta de UMI. Los datos fueron procesados mediante el empleo de SPSS versión 26. Las diferencias estadísticas fueron consideradas significativas cuando el valor de p fue menor de 0,05.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Español.

Resultados

Fueron considerados 233 pacientes con COVID-19 severa y crítica ingresados a la UMI del Hospital Español en el período comprendido entre setiembre de 2020 y mayo de 2021.

Las características generales de la población estudiada se presentan en la tabla 1.

Los antecedentes personales que predominaron en la población estudiada fueron: hipertensión arterial (41%), diabetes (22%) y obesidad (15%).

En la tabla 2 se muestra las frecuencias de compro-

Tabla 3. Características de pacientes con IRA versus pacientes sin IRA

	Con IRA	Sin IRA	p
Edad (años [media, DS])	66,84 ± 13,26	59,12 ± 15,02	0,000
Sexo masculino (n [%])	64/107 (59,8%)	69/126 (54,8%)	0,438
ERC (n [%])	17/107 (15,9%)	8/126 (6,3%)	0,019
APACHE II (media, DS)	19,49 ± 9,18	15,26 ± 8,65	0,000
SOFA global (media, DS)	6,32 ± 3,31	4,68 ± 3,17	0,000
Estadía UMI (días [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	12 (6-21,5)	16 (7-29,5)	0,045
Estado al alta UMI (fallecido [%])	78/107 (72,9%)	61/126 (48,4%)	0,000
PCR (mg/L [media, DS])	198,13 ± 114,2	182,34 ± 105,6	0,278
Linfocitos (n/mm ³ [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	400 (200-600)	500 (400-900)	0,000
LDH (U/L [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	678 (509-990)	645 (378-851)	0,034
Ferritina (ng/mL [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	2041 (1164-3156)	1429 (702-2348)	0,001
D dímeros (αg UEF/ml [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	2,57 (0,60-7,4)	2,44 (0,74-5,92)	0,973
Albuminemia (gr/dL [media, DS])	2,92 ± 0,7	3,04 ± 0,6	0,168
Natremia (mEq/L [media, DS])	138,2 ± 9,6	138,6 ± 8	0,771
Potasemia (mEq/L [media, DS])	4,8 ± 1,11	4,3 ± 0,98	0,001
pH (media, DS)	7,28 ± 0,16	7,38 ± 0,12	0,000
PaCO ₂ (mm Hg [media, DS])	48,32 ± 21	48,11 ± 17	0,934
SBE (mmol/L [media, DS])	-4,6 ± 7,2	2,3 ± 8,2	0,000
O ₂ (n [%])	45/107 (42,1%)	53/126 (42,1%)	0,999
OAF (n [%])	38/107 (35,5%)	51/126 (40,5%)	0,437
VNI (n [%])	40/107 (37,4%)	59/126 (46,8%)	0,146
VMI (n [%])	84/107 (78,5%)	84/126 (66,7%)	0,045
Vasopresores (n [%])	77/107 (72%)	69/126 (54,8%)	0,007
Proteinuria (n [%])	63/79 (79,7%)	47/94 (50%)	0,000
Hematuria (n [%])	59/81 (72,8%)	41/101 (40,6%)	0,000
Balance hídrico positivo (n [%])	38/107 (35,5%)	15/126 (11,9%)	0,000
Nefrotóxicos (n [%])	52/107 (48,6%)	39/126 (31%)	0,006
Sobreinfección (n [%])	74/107 (69,2%)	80/126 (63,5%)	0,363
Vacunación (n [%])	3/107 (2,8%)	8/126 (6,3%)	0,204

ERC: enfermedad renal crónica, OAF: oxigenoterapia de alto flujo, VNI: ventilación no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva.

miso renal en forma de hematuria, proteinuria e IRA con sus diferentes subfenotipos.

La IRA asociada a COVID-19 se presentó en el 47,9% (107/233), la IRA severa (estadios KDIGO 2 y 3) en el 79,4% (85/107), la IRA nosocomial en el 47,7% (52/107), la ERA en el 41,1% (44/107) y el requerimiento de TRR en el 29,9% (32/107).

La mayor parte de los pacientes con IRA cumplieron con los criterios diagnósticos de la misma durante las primeras 24 h de evolución en UMI.

Se destaca que seis pacientes de la serie presentaban ERC en etapa de tratamiento con reemplazo renal crónico y una mortalidad de 83,3% (5/6).

La serie presentó tres pacientes con trasplante renal de los cuales uno presentó IRA y dos fallecieron (66,6%).

Se evidenció rabdomiólisis en dos pacientes.

En la tabla 3 se muestra las características de los pacientes que presentaron IRA asociada a COVID-19 y de los que no presentaron IRA. Se destaca la mortalidad al alta UMI de pacientes con IRA 78/107 (72,9%) versus sin IRA 61/126 (48,4%) (p= 0,000).

La figura 1 muestra el estado al alta de los pacientes con IRA según el estadio KDIGO, mortalidad estadio 1: 36,4% (8/22), estado 2: 68,4% (13/19), estadio 3: 86,4% (57/64), p= 0,000.

La tabla 4 compara las diferentes características de todos los pacientes que sobreviven con todos los pacientes que fallecen durante la estadía en UMI.

El análisis multivariado no mostró factores predictivos independientes de riesgo para el desarrollo de IRA.

El análisis multivariado mostró cómo factores pre-

Tabla 4. Características de todos los pacientes de la serie que sobreviven versus pacientes que fallecen

	<i>Sobreviven</i>	<i>Fallecen</i>	<i>p</i>
Edad (años [media, DS])	58,88 ± 15,04	65,22 ± 13,99	0,001
Sexo masculino (n [%])	47/94 (50%)	86/139 (61,9%)	0,073
ERC (n [%])	6/94 (6,4%)	19/139 (13,7%)	0,078
APACHE II (media, DS)	13,82 ± 7,26	19,49 ± 9,56	0,000
SOFA global (media, DS)	4,12 ± 2,85	6,32 ± 3,35	0,000
PCR (mg/L [media, DS])	166 ± 104	205 ± 110	0,006
Linfocitos (n/mm ³ [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	500 (400-950)	400 (215-700)	0,000
LDH (U/L [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	595 (386-767)	699 (479-1020)	0,004
Ferritina (ng/mL [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	1252 (727-2309)	1981 (1065-3191)	0,001
D dímeros (∞g UEF/ml [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	2,43 (0,62-5,3)	2,5 (0,83-7,64)	0,143
O2 (n [%])	58/94 (61,7%)	40/139 (28,8%)	0,000
OAF (n [%])	45/94 (47,9%)	44/139 (31,7%)	0,012
VNI (n [%])	32/94 (34%)	67/139 (48,2%)	0,032
VMI (n [%])	42/94 (44,7%)	126/139 (90,6%)	0,000
Vasopresores (n [%])	26/94 (27,7%)	120/139 (86,3%)	0,000
TRR (n [%])	5/94 (5,3%)	33/139 (23,7%)	0,000
TRR en IRA (n [%])	4/94 (4,3%)	28/139 (20,1%)	0,001
VMI sola (n [%])	19/94 (20,2%)	14/139 (10,1%)	0,029
VMI + vasopresores (n [%])	23/94 (24,5%)	84/139 (60,4%)	0,000
VMI + vasopresores + TRR (n [%])	1/94 (1,1%)	28/139 (20,1%)	0,000
Proteinuria (n [%])	44/75 (58,7%)	66/98 (67,3%)	0,240
Hematuria (n [%])	40/77 (51,9%)	60/105 (57,1%)	0,487
IRA (n [%])	29/94 (30,9%)	78/139 (56,1%)	0,000
Oligoanuria (n [%])	4/94 (4,3%)	63/139 (45,3%)	0,000
IRA estadio 1 (n [%])	14/94 (14,9%)	8/139 (5,8%)	0,019
IRA estadio 2 (n [%])	6/94 (6,4%)	13/139 (9,4%)	0,416
IRA estadio 3 (n [%])	9/94 (9,6%)	57/139 (41%)	0,000
IRA severa (estadio 2 y 3) (n [%])	15/94 (16%)	70/139 (50,4%)	0,000
IRA comunitaria (n [%])	21/94 (22,3%)	35/139 (25,2%)	0,619
IRA nosocomial (n [%])	10/94 (10,6%)	42/139 (30,2%)	0,000
IRA transitoria (n [%])	9/94 (9,6%)	11/139 (7,9%)	0,657
IRA persistente (n [%])	13/94 (13,8%)	30/139 (21,6%)	0,134
ERA (n [%])	8/94 (8,5%)	37/139 (26,6%)	0,001
IRA recidiva (n [%])	1/94 (1,1%)	13/139 (9,4%)	0,009
Función renal normal al alta (n [%])	20/29 (69%)	5/78 (6,4%)	0,000
Balance hídrico positivo (n [%])	17/94 (18,1%)	36/139 (25,9%)	0,163
Nefrotóxicos (n [%])	33/94 (35,1%)	58/139 (41,7%)	0,310
Sobreinfección (n [%])	48/94 (51,1%)	106/139 (76,3%)	0,000
Vacunación (n [%])	5/94 (5,3%)	6/139 (4,3%)	0,723
Estadia (días [mediana, IC ₂₅₋₇₅])	12 (7-30,5)	15 (5,5-25,5)	0,385

ERC: enfermedad renal crónica, OAF: oxigenoterapia de alto flujo, VNI: ventilación no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva, TRR: terapia de reemplazo renal, IRA: injuria renal aguda, ERA: enfermedad renal aguda.

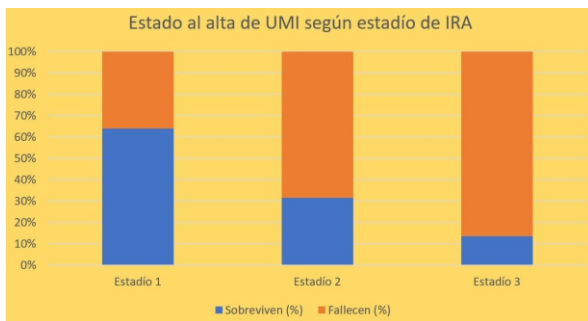


Figura 1. Estado al alta de los pacientes con IRA según el estadio KDIGO.

dictivos independientes de riesgo de muerte al alta de UMI a la función renal normal al egreso (OR 0,055, IC 95%: 0,014-0,2213, $p=0,000$), la edad (OR 1.040, IC 95%: 1.008-1.073, $p=0,015$) y el empleo de vasopresores (OR 43,62, IC 95%: 4.905-387.924, $p=0,001$). En el análisis multivariado, la IRA no pudo ser identificada como un factor predictivo independiente de riesgo para muerte al alta de UMI.

La figura 2 muestra el estado al alta de los pacientes según el grado de soporte orgánico utilizado, mortalidad: VMI: 38,7% (12/31), VMI+vasopresores: 78,9% (86/109), VMI+vasopresores+TRR: 96,3% (26/27), $p=0,000$.

La estadía en UMI (días [mediana, IC₂₅₋₇₅]) según el grado de soporte orgánico fue la siguiente: VMI: 25 (12,5-36,25), VMI + vasopresores: 18 (6-27,5), VMI + vasopresores + TRR: 15 (6-31) ($p=0,063$).

Discusión

En este trabajo analizamos una serie de 233 pacientes ingresados a la UMI del Hospital Español por COVID-19 severa y crítica. El compromiso renal fue frecuente tanto en forma de proteinuria (47,2%), hematuria (42,9%) o IRA (47,9%).

Se pudo determinar un predominio de IRA en estadios más severos y su asociación con una mortalidad significativamente mayor. La normalización de la función renal se comportó como un factor predictivo protector de riesgo de muerte. La severidad de la IRA y el grado de soporte multiorgánico se asociaron con un aumento progresivo de la mortalidad.

Al comparar la mortalidad al alta de UMI según el grado de soporte orgánico, se pudo observar una mortalidad significativamente mayor y creciente con el grado progresivo de soporte (VMI 38,7%, VMI+vasopresores 78,9%, VMI+vasopresores+TRR 96,3%, $p=0,000$).

Estos resultados son acordes con un estudio observacional, multicéntrico de evaluación del nivel de soporte orgánico y mortalidad de 20.608 pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 donde la mortalidad fue de 8,2% en aquellos que no recibieron ninguno de

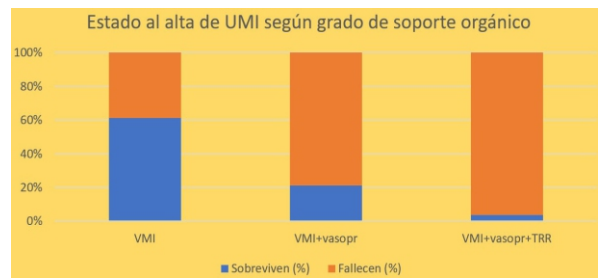


Figura 2. Estado al alta de los pacientes según el grado de soporte orgánico.

los soportes orgánicos, de 40,8% en los que solo recibieron VMI, 53% en los que recibieron VMI y vasopresores, y 71,6% en los que recibieron VMI, vasopresores y TRR⁽⁵⁾.

La estadía en UMI en la serie de nuestro estudio fue progresivamente menor de acuerdo al grado de soporte orgánico. Aunque dicha diferencia no fue significativa, presentó una tendencia. La menor estadía con un mayor grado de soporte orgánico puede ser explicada por la mayor gravedad de éstos últimos que implicaría una mortalidad más precoz.

Se objetivó proteinuria en el 47,2% y la hematuria en el 42,9% siendo las mismas significativamente más frecuentes en los pacientes que desarrollaron IRA con respecto a los que no la desarrollaron. Éstos resultados son similares a los reportados en metaanálisis sobre compromiso renal en COVID-19 en donde la proteinuria se presentó entre el 52,09% y 57,2%^(5,6) y la hematuria en el 45,38%⁽⁶⁾.

La IRA fue evidenciada en el 47,9% de los pacientes y más de la mitad de los mismos, se presentaron en oligoanuria. La necesidad de TRR en los pacientes que desarrollaron IRA fue del 29,9%.

En diferentes series reportadas de pacientes críticos con COVID-19, la incidencia de IRA acorde a criterios KDIGO fue entre 30,6% y 86,5%⁽⁷⁻¹⁶⁾, correspondiendo la mayoría a estadios 2 y 3^(8,17).

Los requerimientos de TRR reportados en pacientes con COVID-19 severa y crítica son entre el 8,6% y 20,6%^(9-11,15,16) y este grupo de pacientes se asocia con una mortalidad significativamente mayor⁽⁹⁾. La incidencia de IRA que requiere de TRR en UMI ha disminuido en el tiempo de 26% al inicio de la pandemia a 14% en 2022⁽¹³⁾. En los pacientes sobrevivientes que requirieron TRR, se continuó en un 8%-33% al alta hospitalaria⁽¹³⁾.

Un análisis temporoespacial del compromiso renal en el contexto de pacientes con COVID-19 consideró 17.134 pacientes de 30 estudios seleccionados⁽¹⁸⁾. La prevalencia de IRA en los pacientes enrolados antes del 1/3/20 fue significativamente menor que la de los pacientes enrolados en forma posterior (9% versus 36%)⁽¹⁸⁾. Los pacientes

con COVID-19 severa y los no sobrevivientes presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar IRA y de necesidad de TRR⁽¹⁸⁾. Muchas series reportadas posteriormente muestran una disminución en el tiempo de la incidencia y severidad de la IRA asociada a COVID-19 que puede estar relacionada a optimización del tratamiento, a un reconocimiento creciente de formas menos severa de IRA, a la virulencia de las diferentes cepas y a la vacunación^(13,19-21).

En otras series se han reportado factores de riesgo independiente para el desarrollo de IRA, como el requerimiento de vasopresores o la necesidad de ventilación mecánica invasiva⁽¹⁷⁾. Si bien en el análisis univariado se pudo determinar que la necesidad de vasopresores y ventilación mecánica invasiva se presentó en forma significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron IRA, el análisis multivariado no pudo evidenciar factores de riesgo independientes para su desarrollo.

La identificación de subfenotipos de IRA permite facilitar la investigación y el manejo clínico así como ajustar el pronóstico⁽²²⁾. Diferentes criterios han sido utilizados para determinar subfenotipos entre los cuales se destaca: características clínicas (IRA oligoanúrica, IRA comunitaria y nosocomial), evolución temporal (IRA transitoria, persistente y recurrente), severidad (estadios de IRA 1, 2 y 3, IRA severa) y presencia de biomarcadores⁽²²⁾. Los subfenotipos de IRA se asocian a diferentes pronósticos y pueden ser utilizados para definir estrategias terapéuticas⁽²²⁾.

La mayor parte de los pacientes con IRA cumplieron con los criterios diagnósticos de la misma durante las primeras 24 h de evolución en UMI. Otras series mostraron resultados similares reafirmando que la infección por COVID-19 presenta un rol importante en el desarrollo de IRA por mecanismos directos.

Dentro de los diferentes subfenotipos de IRA analizados en esta serie, se debe destacar la predominancia de la IRA de origen comunitario (52,3%), de la IRA severa (estadios 2 y 3) (79,4%) y de la ERA (41,1%).

En otras series, la IRA comunitaria se presentó en 51%-72% y la nosocomial en el 28%-49% siendo similar la severidad de ambas pero la mortalidad asociada a IRA nosocomial fue significativamente mayor (61,3% vs 32,7%)⁽¹³⁾.

En esta serie, el 13% y el 23,4% de los pacientes con IRA presentaron en forma respectiva episodios de recidiva de IRA y función renal normal al alta de UMI.

En otras series y metaanálisis publicados, el 40,2% recuperan función renal al día 7 mientras que la mayoría presenta IRA persistente o ERA (entre 45,73% y 47%)^(19,23). Al alta hospitalaria, la mayoría de los pacientes que sobreviven (74%-84%) recuperan la función renal. El riesgo de no recuperación de la función renal es significativamente mayor en pacien-

tes que desarrollan IRA estadio 3 y/o ERA⁽¹³⁾.

Por otra parte los pacientes con IRA presentaron valores significativamente menores de recuento de linfocitos y mayores de LDH y ferritina. Los pacientes con IRA presentaron valores significativamente menores de pH y SBE así como valores mayores de potasemia.

Si consideramos los factores indirectos implicados en el desarrollo de IRA, se pudo observar la presencia significativamente mayor en los pacientes con IRA de VMI, empleo de vasopresores, presencia de balance hídrico positivo y de nefrotóxicos.

La presencia de sobreinfección y/o cultivos positivos no fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron IRA. La sobreinfección y/o cultivos positivos fueron muy frecuentes en ésta serie de pacientes con COVID-19 severa y crítica en donde predominaron los bacilos gram negativos (BGN) multirresistentes (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp*) y hongos (*Cándida sp*, *Aspergillus sp*). Los pacientes fallecidos presentaron una proporción significativamente mayor de sobreinfección nosocomial/cultivos positivos (76,3% vs 51,1%).

Con respecto a la rhabdomiólisis, fue detectada solo en dos pacientes mediante la determinación de niveles plasmáticos de CPK aunque este número seguramente no es el real porque no se realizó la determinación sistemática de CPK plasmática en todos los pacientes de la serie.

Una complicación que se ha observado en COVID-19 es la microangiopatía trombótica donde la presencia de plaquetopenia puede ser sugestiva de la misma. En esta serie no se observó una diferencia significativa en el desarrollo de IRA en aquellos pacientes que presentaron plaquetopenia. Dentro de los pacientes que presentaron plaquetopenia (recuento plaquetario menor de 100.000), ocho pacientes (30,8%) desarrollaron IRA, mientras que dentro de los que no presentaron plaquetopenia, 99 pacientes (47,8%) desarrollaron IRA (NS). Si consideramos al grupo de pacientes con IRA, 8 pacientes (7,5%) presentaron plaquetopenia comparado con los pacientes sin IRA que presentaron plaquetopenia en 18 pacientes (14,3%) (NS).

Al comparar a los pacientes con IRA con respecto al máximo estadio alcanzado de severidad alcanzado se pudo observar una diferencia significativa y progresiva (estadio 1 a 3) en los valores de scores de severidad APACHE II y SOFA así como de mortalidad al alta de UMI. En forma similar los valores de PCR fueron progresivamente mayores según el estadio alcanzado, lo que junto con los valores de LDH y ferritina referidos previamente destaca el potencial rol de la respuesta inflamatoria en el desarrollo de IRA. También se debe destacar una diferencia significativa y progresiva en los diferentes estadios de los valores de potasemia, acide-

mia y de requerimientos de vasopresores y VMI.

La mortalidad al alta de UMI de los pacientes con IRA analizados en esta serie fue de 72,9%. La mortalidad al alta reportada de pacientes con IRA asociada a COVID-19 en pacientes críticos ha sido entre 35% y 60,5%^(8,12,14), requiriendo en un alto porcentaje VMI y vasopresores^(8,14,24). Incluso la IRA estadio 1 se asocia con un riesgo incrementado de muerte con un aumento de la misma al aumentar el grado de severidad.

En ésta serie, los pacientes que desarrollaron IRA presentaron valores significativamente mayor de edad, de presencia de ERC, de scores de severidad APACHE II, SOFA y de mortalidad al alta de UMI (72,9% vs 48,4%).

Al comparar los pacientes fallecidos con respecto a los sobrevivientes, los primeros presentaron valores significativamente mayores de edad, scores APACHE II y SOFA, PCR, LDH y ferritina, así como mayor linfopenia. Los pacientes no sobrevivientes presentaron un porcentaje significativamente mayor de requerimiento de VNI, VMI, vasopresores, TRR y grado de soporte orgánico. Los pacientes fallecidos a su vez presentaron una proporción significativamente mayor de IRA, IRA severa, oligoanuria, IRA nosocomial, ERA y recidiva de IRA. Los pacientes sobrevivientes presentaron un porcentaje significativamente mayor de función renal normal al alta con respecto a los fallecidos (69% vs 6,4%).

En varias de las series reportadas, la prevalencia de IRA y la necesidad de TRR, VMI y vasopresores fue significativamente mayor en los pacientes no sobrevivientes^(10,24).

En los metaanálisis publicados sobre compromiso renal en COVID-19, los pacientes que desarrollaron IRA presentaron un OR entre 9,03 y 13,52 para mortalidad^(6,25,26).

La IRA se comportó en algunas series como un predictor independiente de mortalidad (HR 1,66)^(10,19) mientras que en otras lo fueron el empleo de VMI y vasopresores⁽²⁴⁾.

En esta serie el análisis multivariado para mortalidad no permitió evidenciar a la IRA como un factor de riesgo independiente para la primera. De acuerdo a los resultados obtenidos solo podemos afirmar que los pacientes con IRA presentaron una mortalidad significativamente mayor con respecto a los que no lo presentaron así como que la mortalidad aumentó en forma significativa al aumentar el número de soportes orgánico requeridos. La función renal normal al alta de UMI se comportó como un factor de riesgo independiente protector para muerte en UMI.

Si bien no fue uno de los objetivos de análisis de esta serie, la IRA desarrollada en COVID-19 se ha evidenciado con peor pronóstico con respecto a otras infec-

ciones virales. En un estudio se comparó la incidencia y pronóstico de IRA en 3.402 pacientes hospitalizados con COVID-19 versus 3.680 pacientes hospitalizados con influenza⁽²⁷⁾. La IRA fue más frecuente (40.9% vs 29.4%) y más severa en COVID-19, requiriendo éstos además más VM, vasopresores y mayor mortalidad⁽²⁷⁾. La recuperación de la función renal fue menos común en los pacientes con IRA asociada a COVID-19⁽²⁷⁾.

En esta serie de pacientes, solo el 4,72% (11/233) presentaron algún tipo de esquema de vacunación anti COVID-19 dado que recién se comenzó con la vacunación a finales del período en que se desarrolló el estudio. Por lo tanto no es posible poder obtener conclusiones con respecto a la vacunación y el desarrollo de IRA. En un estudio publicado recientemente sobre el perfil de seguridad de la vacuna BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) en Israel, la vacunación mostró un efecto protector en contra del desarrollo del evento adverso IRA (RR 0,44)⁽²⁸⁾. Por otra parte el estudio referido pudo evidenciar que la infección por SARS-CoV-2 se asocia con un riesgo incrementado de desarrollo de IRA (RR 14,83)⁽²⁸⁾. Por lo tanto la escasa vacunación de esta serie también explicaría la alta incidencia de desarrollo de IRA así como la elevada mortalidad observada.

Limitaciones del estudio

Si bien éste es el primer estudio realizado en nuestro medio sobre el compromiso renal en pacientes con COVID-19 severa y crítica, el mismo presenta algunas limitaciones. Entre las mismas se destaca que se trata de una serie relativamente pequeña y de un solo centro de terapia intensiva así como la no determinación sistemática de algunas variables que fueron aclaradas en el texto.

Conclusiones

El compromiso renal en forma de proteinuria, hematuria e IRA fue frecuente en COVID-19 severa y crítica acorde con otras series reportadas. Se pudo determinar un predominio de IRA en estadios más severos y su asociación con una mortalidad significativamente mayor. La normalización de la función renal se comportó como un factor predictivo protector de riesgo de muerte. La severidad de la IRA y el grado de soporte multiorgánico se asoció con un aumento progresivo de la mortalidad. La detección precoz de la IRA y el control de los factores etiológicos inespecíficos evitarían el avance de la misma a estadios más severos asociados con peor pronóstico.

Abstract

Introduction: acute renal injury was a frequently observed complication in critical patients during the COVID-19 pandemic.

Objectives: 1) to determine the incidence of acute renal injury associated to severe and critical COVID-19; 2) to determine prognostic implications in terms of morbimortality of renal involvement.

Method: prospective, observational and analytical study of a cohort of patients with severe and critical COVID-19 who were hospitalized in the Intensive Care Unit at Hospital Español. A descriptive and analytical study (single and multivariate) was performed using statistical significance level lower than 0.05.

Results: there were 233 patients with severe and critical COVID-19 hospitalized in the Intensive Care Unit at Hospital Español between September 9 and May 21.

Acute renal injury associated to COVID-19: 47.9% (107/233), severe acute renal injury (stages KDIGO 2 and 3): 79.4% (85/107), nosocomial acute renal injury: 47.7% (52/107), acute renal injury: 41.1% (44/107), renal replacement techniques requirement: 29.9% (32/107).

Mortality upon discharge from Intensive Medicine in patients with acute renal injury was 72.9% (78/107), versus absence of acute renal injury: 48.4% (62/126) ($p=0.000$). The multivariate analysis showed normal renal function upon discharge from hospital was the protective predictive factor for death upon discharge from Intensive Medicine (OR .055, IC 95%: .213-.014/000).

Conclusions: incidence of acute renal injury associated to COVID-19 was high in Intensive Medicine, with predominance of stages 2-3, and it was related to a significantly higher mortality. Normalization of renal function was a protective predictive factor for the risk of death. The degree of multi-organ support was associated to a progressive increase of mortality.

Resumo

Introdução: a lesão renal aguda foi uma complicação frequentemente observada em pacientes críticos durante a pandemia de COVID-19.

Objetivos: 1) determinar a incidência de lesão renal aguda associada à COVID-19 grave e crítica; 2- determinar a implicação prognóstica em termos de morbidade e mortalidade do envolvimento renal.

Materiais e métodos: estudo prospectivo, observacional e analítico de uma coorte de pacientes com COVID-19 grave e crítico internados na Unidade de Medicina Intensiva do Hospital Espanhol. Realizou-se análise descritiva e analítica (uni e multivariada) e um nível de significância estatística inferior a 0,05.

Resultados: 233 pacientes com COVID-19 grave e crítico foram internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Espanhol entre 20 de setembro de 2020 e 21 de maio de 2021.

Observou-se lesão renal aguda associada a CO-

VID-19: 47,9 % (107/233), lesão renal aguda grave (KDIGO estágios 2 e 3): 79,4% (85/107), lesão renal aguda nosocomial: 47,7% (52/107), doença renal aguda: 41,1% (44/107), necessidade de técnica de substituição renal: 29,9% (32/107).

A mortalidade na alta da terapia intensiva foi de 72,9% (78/107) em pacientes com lesão renal aguda versus 48,4% (61/126) sem lesão renal aguda com ($p=0,000$). A análise multivariada mostrou função renal normal na alta como preditor protetor de risco de morte na alta da Unidade de Terapia Intensiva (OR 0,055, IC 95%: 0,014-0,213, $p=0,000$).

Conclusões: a incidência de lesão renal aguda associada à COVID-19 em terapia intensiva foi alta, com predominância dos estágios 2-3, e foi associada a mortalidade significativamente maior. A normalização da função renal comportou-se como um preditor protetor de risco de morte. O grau de suporte multiorgânico foi associado a um aumento progressivo da mortalidade.

Bibliografía

- Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020; 370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
- Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(12):747-64. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5.
- Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(1):1-138.
- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, Bittleman D, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(4):241-57. doi: 10.1038/nrneph.2017.2.
- Domecq JP, Lal A, Sheldrick CR, Kumar VK, Boman K, Bolesta S, et al. Outcomes of patients with coronavirus disease 2019 receiving organ support therapies: the international viral infection and Respiratory Illness Universal Study Registry. *Crit Care Med* 2021; 49(3):437-48. doi: 10.1097/CCM.0000000000004879.
- Chan KW, Yu KY, Lee PW, Lai KN, Tang SC. Global REal Involvement of CORonavirus Disease 2019 (RECORD): a systematic review and meta-analysis of incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:678200. doi: 10.3389/fmed.2021.678200.
- Palevsky PM. COVID-19 and AKI: Where do we stand? *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(5):1029-32. doi: 10.1681/ASN.2020121768.
- Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(1):161-76. doi: org/10.1681/ASN.2020060897.

9. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(9):989-98. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00229-0.
10. Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, et al. The association of COVID-19 with acute kidney injury independent of severity of illness: a multicenter cohort study. *Am J Kidney Dis* 2021; 77(4):490-9.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.007.
11. Chebotareva N, Berns S, Berns A, Androsova T, Lebedeva M, Moiseev S. Acute kidney injury and mortality in coronavirus disease 2019: results from a cohort study of 1,280 patients. *Kidney Res Clin Pract* 2021; 40(2):241-9. doi: 10.23876/j.krcp.20.128.
12. Lu JY, Babatsikos I, Fisher MC, Hou W, Duong TQ. Longitudinal clinical profiles of hospital vs. community-acquired acute kidney injury in COVID-19. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:647023. doi: 10.3389/fmed.2021.647023.
13. Matsumoto K, Prowle JR. COVID-19-associated AKI. *Curr Opin Crit Care* 2022; 28(6):630-7. doi: 10.1097/MCC.0000000000000988.
14. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020; 24(1):356. doi: 10.1186/s13054-020-03065-4.
15. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med* 2021; 3(1):83-98.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.11.008.
16. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2021; 90:107159. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107159.
17. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kid Int* 2020; 98(1):209-18. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
18. Feng YF, Wang KP, Mo JG, Xu YH, Wang LZ, Jin C, et al. The spatiotemporal trend of renal involvement in COVID-19: a pooled analysis of 17 134 patients. *Int J Infect Dis* 2021; 106:281-8. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.082.
19. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 16(1):14-25. doi: 10.2215/CJN.09610620.
20. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(11):751-64. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0.
21. Charytan DM, Parnia S, Khatri M, Petrilli CM, Jones S, Benstein J, et al. Decreasing incidence of acute kidney injury in patients with COVID-19 critical illness in New York City. *Kidney Int Rep* 2021; 6(4):916-27. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.036.
22. Endre ZH, Mehta RL. Identification of acute kidney injury subphenotypes. *Curr Opin Crit Care* 2020; 26(6):519-24. doi: 10.1097/MCC.0000000000000772.
23. Rao A, Ranka S, Ayers C, Hendren N, Rosenblatt A, Alger HM, et al. Association of Kidney Disease with outcomes in COVID-19: results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(12):e020910. doi: 10.1161/JAHA.121.020910.
24. Bezerra R, Teles F, Mendonca PB, Damte T, Likaka A, Ferrer-Miranda E, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury in COVID-19 infection: an observational study. *Ren Fail* 2021; 43(1):911-8. doi: 10.1080/0886022X.2021.1933530.
25. Menon T, Sharma R, Kataria S, Sardar S, Adhikari R, Tousif S, et al. The association of acute kidney injury with disease severity and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2021; 13(3):e13894. doi: 10.7759/cureus.13894.
26. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10(11):e042573. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042573.
27. Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, Greevy RA Jr, Hung AM, Shah SC, et al. Comparison of COVID-19 versus influenza on the incidence, features, and recovery from acute kidney injury in hospitalized United States Veterans. *Kidney Int* 2021; 100(4):894-905. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.029.
28. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* 2021; 385(12):1078-90. doi: 10.1056/NEJMoa2110475.

Contribución de autores

Dr Jordán Tenzi: concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Dra María José Dechia: concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados.

Dr Javier Hurtado: concepción, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Jordán Tenzi, ORCID 0000-0002-7994-042X

María José Dechia, ORCID 0000-0001-6459-984X

Javier Hurtado, ORCID 0000-0002-2570-5467