ARTÍCULO ORIGINAL
Rev Méd Urug 2023; 39(4): e206
doi: 10.29193/RMU.39.4.6

Características de pacientes con SARS-CoV-2 en estado crítico en un centro COVID-19 de referencia en Uruguay

Characteristics of Patients with SARS-CoV-2 in Critical Condition at a COVID-19 reference center in Uruguay

Características de pacientes com SARS-CoV-2 en estado crítico en um centro de referência COVID-19 no Uruguai

Javier Hurtado[1], Irina Goldman[1], María Buroni[1], Carlos Quiroga[1], Fernando Rodríguez[1], Jordán Tenzi[1], Elizabeth Montoya[1], Silvia Fabiana Viera[1], Evangelina Alfonso[1], Cecilia Villarino[1], Nicolás Nin[1], Álvaro Giordano[1], Fiorella Cavalieri[2]

Resumen

Introducción: la pandemia de COVID-19 produjo una alta mortalidad en el mundo. Sin embargo, las presentaciones más críticas de la enfermedad han sido poco caracterizadas en nuestra región.

Objetivo: estudiar la presentación clínica, evolución y mortalidad en pacientes ingresados en la unidad de medicina intensiva de un centro COVID-19 de referencia.

Pacientes y método: estudio clínico, prospectivo, observacional de SARS-CoV-2 durante las primeras etapas de la pandemia en Uruguay. Se definió mortalidad en unidad de cuidados intensivos (UCI) como desenlace primario.

Resultados: en 274 pacientes, la edad mediana fue de 65 años (IQR 54-73), el sexo masculino representó el 57% y el índice de Charlson tuvo una mediana de 3 (IQR 2-5). La mortalidad en UCI fue 59,9%. Las principales causas de muerte fueron: hipoxemia refractaria, disfunción orgánica múltiple y shock refractario. La edad (Odds Ratio [OR] = 1,06; IC de 95% 1,03 - 1,09), ocupación de camas (OR = 1,04, IC 95%: 1,02 - 1,07), sexo masculino (OR = 2,14, IC 95%: 0,93 - 5,06), ventilación mecánica invasiva (OR = 51,7, IC 95%: 16,5 - 208,6), coinfección al ingreso (OR = 2,34, IC 95%: 0,88 - 6,77) y enfermedad renal crónica previa (OR = 13,1, IC 95%: 2,29 - 129,2) fueron predictores independientes de mortalidad. La primera ola de la pandemia se produjo por la circulación de las variantes P.6 y P.1 del coronavirus, en una población con muy bajo porcentaje de vacunación (8%).

Conclusiones: estos resultados en pacientes críticos aportan una descripción detallada del impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en un centro de referencia y constituyen una base para enfrentar futuros eventos epidémicos.

1. Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Español-ASSE. Centro COVID-19 de referencia. Montevideo, Uruguay.
2. Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
Correspondencia: javierhurtado2005@gmail.com
Los autores declaran no tener conflictos de intereses.
Aprobado por el Comité de Ética del Hospital Español.
Recibido: 24/8/23
Aprobado: 27/11/23
Creative Commons - Attribution 4.0 International - CC BY 4.0

Palabras clave: SARS-CoV-2
COVID-19
Síndrome de distrés respiratorio agudo
Ventilación mecánica invasiva

Key words: SARS-CoV-2
COVID-19
Acute respiratory distress síndrome
Invasive mechanical ventilation

Palavras chave: SARS-CoV-2
COVID-19
Síndrome de desconforto respiratório agudo
Ventilação mecânica invasiva

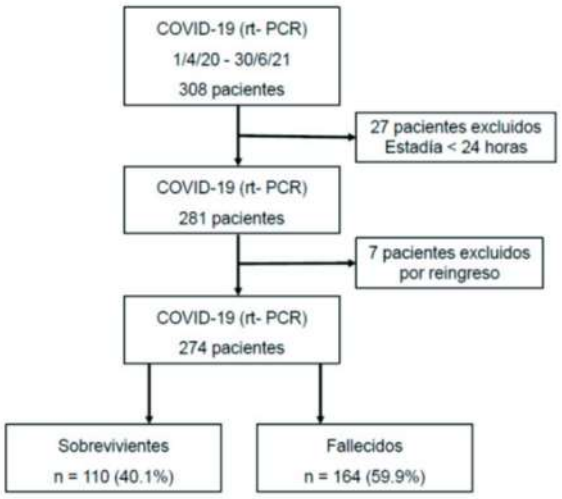
Introducción

En diciembre de 2019, la Organización Mundial de Salud (OMS) fue notificada de la aparición en China de una infección respiratoria aguda grave causada por un nuevo coronavirus que recibió el nombre de SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo, coronavirus-2). Este virus produce la enfermedad denominada COVID-19 que, entre otras graves repercusiones, se acompaña de una falla respiratoria aguda severa. La OMS alertó de la pandemia el 11 de marzo de 2020 y el primer caso registrado en Uruguay se produjo el 13 de marzo de 2020[1-3]. Al igual que en muchas partes del mundo, el crecimiento exponencial de casos graves precipitó un rápido aumento de la demanda de camas en las UCI. Tanto la presentación clínica como el impacto de la enfermedad han cambiado a lo largo del tiempo, dependiendo del comportamiento biológico de las nuevas variantes del coronavirus, del estado inmunológico de la población y de la organización y capacidad de los sistemas sanitarios. Las consecuencias de la enfermedad han sido muy heterogéneas a lo largo del mundo en cuanto a población afectada, cuadro clínico y mortalidades reportadas. Por otra parte, las comunicaciones acerca de pacientes en estado crítico siguen siendo escasas en países de América Latina[4]. El objetivo primario de este estudio es describir las características generales de la COVID-19, mortalidad y determinantes independientes de ésta en pacientes internados en la UCI del Hospital Español, centro COVID-19 de referencia. Se estudiaron de manera prospectiva pacientes adultos con diagnóstico confirmado desde el 1° de abril de 2020 al 30 de junio de 2021, poniendo foco sobre el período de incremento exponencial de la pandemia, que en nuestro país se produjo entre enero y junio de 2021.

Pacientes y método

Estudio clínico, prospectivo y observacional en la UCI de un hospital público designado centro COVID-19 de referencia, que en Uruguay da cobertura asistencial a la ciudad de Montevideo y localidades adyacentes. En todos los casos, se recogió la información para la investigación preservando el anonimato de los pacientes y con la aprobación del Comité de Ética de investigación institucional. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de SARS-CoV-2, confirmados por rt-PCR (reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa), que requirieron ingreso a UCI en el período de tiempo comprendido entre el 1° de abril de 2020 al 30 de junio de 2021. Luego de un crecimiento lento de casos durante el 2020, la fase exponencial, responsable de la primera ola de la pandemia en Uruguay, se registró en el primer semestre de 2021. Se excluyeron pacientes que egresaron de la unidad antes de completar las 24 horas de internación. Tampoco se incluyeron los reingresos ocurridos luego del alta de la UCI (figura 1).

Figura 1. Diagrama de casos ingresados desde el inicio de la pandemia hasta el 30 de junio 2021 en la unidad de medicina intensiva del Hospital Español, centro COVID-19 de referencia.



La información se obtuvo de manera anonimizada, mediante formularios especialmente diseñados, desde la historia clínica electrónica (SICGH-versión 19.5.6) y desde la base de datos del laboratorio de análisis clínicos (Modulab) del Hospital Español. En cada caso se registró: edad, sexo, antecedentes y comorbilidades, hábitos como tabaquismo y abuso de drogas, fecha de inicio de síntomas (FIS), fecha de ingreso y egreso de

UCI y hospitalario, necesidad de ventilación mecánica, vacunación recibida, etc. Se calcularon las escalas de comorbilidades de Charlson, APACHE II y escala de disfunción multiorgánica (SOFA) en UCI. Se registraron como coinfecciones los cultivos positivos obtenidos dentro de las primeras 48 horas del ingreso. En el primer día se obtuvieron las siguientes variables fisiológicas: hemograma, gases en sangre, función renal y hepática, relación entre presión arterial de O2/fracción inspirada de O2 (PaFI), proteína C reactiva (PCR), ferritina, lactato-dehidrogenasa (LDH) y D-dímeros en plasma. Se registró necesidad y días de ventilación mecánica invasiva (VMI), estadía en UCI y estadía hospitalaria. Finalmente se registraron los porcentajes de ocupación de camas en el período, la condición de egreso, causa de fallecimiento y se calcularon las mortalidades en UCI, hospitalaria y a los 30 días.

El diagnóstico y la severidad del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se determinó por la definición de Berlín[5]. Se documentó la existencia de injuria renal aguda y la necesidad de terapia de reemplazo renal[6]. Se identificaron tres principales causas de muerte: hipoxemia refractaria definida como PaFI $\leq$ 100; shock séptico definido según los criterios de SEPSIS-3[7], y disfunciones orgánicas según escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score). Los casos se siguieron hasta el fallecimiento o el alta hospitalaria. Se consideró el fallecimiento en UCI como desenlace primario.

Análisis estadístico: las características de los pacientes se describen con frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas, mientras que para variables continuas se utilizaron la mediana y el intervalo intercuartílico (IQR). Para describir la sobrevida se confeccionaron curvas de Kaplan-Meier y se calcularon los porcentajes y proporciones de fallecidos. Se realizó análisis de regresión logística para identificar variables independientes asociadas a mortalidad. Se aceptó significación estadística cuando el valor de $p < 0,05$.

Resultados

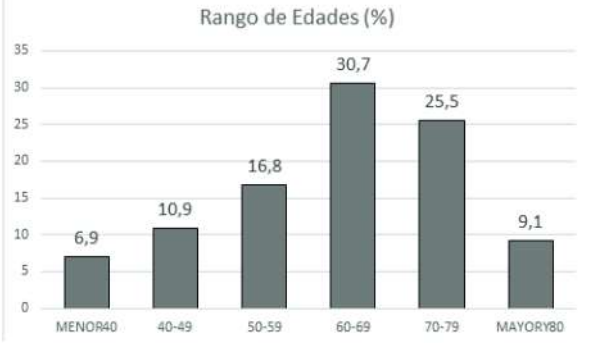
Datos demográficos y características generales de la población

De los casos ingresados en la UCI del Hospital Español, se incluyeron 274 pacientes con diagnóstico confirmado por rt-PCR de SARS-CoV-2. La edad mediana fue de 65 años (IQR 54-73) y en su mayoría fueron de sexo masculino (57%). En la tabla 1 se resumen los datos demográficos y generales del total de la población, señalando diferencias entre fallecidos y sobrevivientes. Los fallecidos fueron más añosos, registraron mayor porcentaje de coinfecciones y comorbilidades, presentaban más disfunciones orgánicas por SOFA y mayor severidad por APACHE-II al ingreso ($p < 0,05$). La estadía hospitalaria fue más corta y el porcentaje de casos con VMI fue más alto entre los fallecidos ($p < 0,05$). En la figura 2 se muestra la distribución de la población según rangos de edad. Aproximadamente dos tercios de la población tenía más de 60 años. El 6,9% tenía menos de 40 años y 9,1% fueron mayores de 80 años. Las mortalidades registradas en UCI, hospitalaria y a los 30 días para toda la población fueron: 59,9%, 61,9% y 54% respectivamente (tabla 1). Como se muestra en el panel A de la figura 3, la sobrevida a los 30 días fue significativamente menor por encima de los 60 años (log rank test: $p < 0,001$). El índice de comorbilida-

Tabla 1. Características demográficas y datos generales de pacientes COVID-19.

	Todos n=274	Sobrevivientes n=110	Fallecidos n=164	p
Edad (años)	65 (54-73)	60 (49-70)	67 (60-74)	0,000
Sexo masculino (%)	57%	35,5%	64,5%	0,072
Tiempo inicio síntomas (días)	8 (6-12)	8 (5-12)	8 (6-11)	0,754
Escala APACHE-II	15 (9-22)	12 (8-19)	17 (11-24)	0,000
Escala SOFA	5 (4-7)	4 (3-6)	5 (4-8)	0,000
Índice de Charlson	3 (2-5)	3 (1-4)	4 (2-5)	0,017
Vacunación primera dosis	8%	3,3%	4,7%	1,0
Coinfecciones al ingreso (%)	22,9%	5,1%	17,8%	0,001
Estadía en UCI (días)	13 (7-24)	12 (7-32)	14 (6-23)	0,275
Estadía en hospital (días)	18 (11-29)	24 (16-42)	15 (7-26)	0,000
Ventilación mecánica invasiva (%)	76,6%	25,7 %	74,3 %	0,000
Mortalidad en UCI (%)	59,9%			
Mortalidad en hospital (%)	61,9%			
Mortalidad 30 días	54%			

Figura 2. Distribución de la población general (n = 274) por rangos de edad (%).



des de Charlson mostró una mediana de 3 (IQR 2-5) para toda la población. Del total de casos, 19% tenía una comorbilidad; 31,4% presentaban dos; en 23,4% se registraron tres, y en 18% se asociaron cuatro o más comorbilidades. Solo 5,5% de los pacientes no tenían antecedentes patológicos. Como se observa en el panel B de la figura 3, la mortalidad fue significativamente mayor cuando la escala de Charlson fue mayor de 2 puntos (log rank test: $p < 0,016$). El porcentaje de pacientes que habían recibido al menos la primera dosis de la vacuna fue de 8%.

Una descripción detallada de las comorbilidades y hábitos de la población, así como las diferencias entre sobrevivientes y fallecidos, se resume en la tabla 2. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (53,6%), obesidad (32,8%) y diabetes (31,8%). Se destaca que la cardiopatía isquémica (14,2%) y el hipotiroidismo (13,9%) fueron relativamente frecuentes. La incidencia de la enfermedad renal crónica previa para toda la población fue de 9,5%.

Parámetros paraclínicos

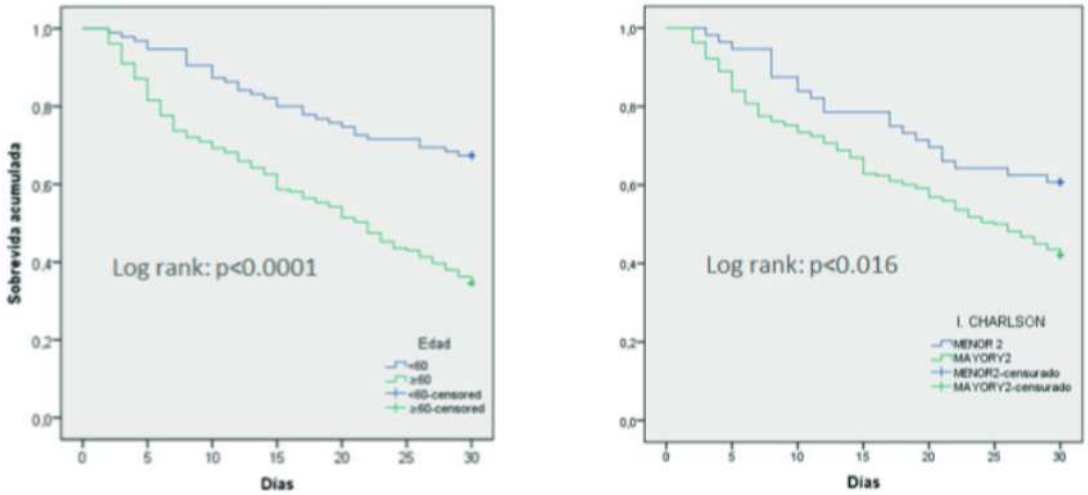
En la tabla 3 se muestra la paraclínica en población general en el primer día de ingreso, agrupada también para sobrevivientes y fallecidos. Los marcadores inespecíficos de inflamación, estado inmunológico, coagulación y daño orgánico se encontraron en su mayoría en rangos patológicos. Las alteraciones paraclínicas fueron más graves en el grupo de fallecidos, tal como se muestra en la tabla. Entre los marcadores inflamatorios y de daño orgánico en plasma, la PCR, ferritina y la LDH se encontraron aumentados y con valores significativamente más altos en los fallecidos ($p < 0,05$). Como marcador de inmunosupresión se documentó un bajo recuento de linfocitos, que fue menor entre los fallecidos ($p = 0,004$). Los D-dímeros estuvieron significativamente más elevados en los no sobrevivientes ($p = 0,008$). Como expresión de compromiso respiratorio

Tabla 2. Comorbilidades frecuentes y hábitos de la población general, sobrevivientes y fallecidos.

	Todos n (%)	Sobreviven n (%)	Fallecen n (%)	p
Comorbilidades				
HTA	147 (53,6)	52 (35,4)	95 (64,6)	0,086
Obesidad	90 (32,8)	41 (45,6)	49 (54,4)	0,24
Diabetes	87 (31,8)	38 (43,7)	49 (56,3)	0,416
EPOC	40 (14,6)	15 (37,5)	25 (62,5)	0,73
Cardiopatía isquémica	39 (14,2)	17 (43,6)	22 (56,4)	0,72
Hipotiroidismo	38 (13,9)	14 (36,8)	24 (63,2)	0,72
Asma	31 (11,30	8 (25,8)	23 (74,2)	1,12
Enfermedad renal crónica	26 (9,5)	3 (11,5)	23 (88,5)	0,003
Otras cardiovasculares	25 (9,1)	7 (28)	18 (72)	0,21
Enfermedad psiquiátrica	25 (9,1)	11 (44)	14 (56)	0,83
Inmunosupresión/VIH	19 (6,9)	8 (42,1)	11 (57,9)	0,86
Otras respiratorias	15 (5,5)	7 (46,7)	8 (53,3)	0,79
Sin comorbilidades	15 (5,5)	5 (33,3)	10 (66,7)	0,61
Insuf. cardíaca crónica	13 (4,7)	5 (38,5)	8 (61,5)	1,0
ACV	11 (4,0)	3 (27,3)	8 (72,7)	0,53
Hábitos				
Tabaquismo	40 (14,6)	14 (35)	26 (62)	0,49
Alcoholismo	11 (4,0)	2 (18,2)	9 (81,8)	0,21
Abuso de drogas	6 (2,2)	3 (50)	3 (50)	0.68

Valores expresados en número (n) y porcentajes (%). HTA = hipertensión arterial; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACV = accidente cerebrovascular; VIH = virus de inmunodeficiencia humana adquirida. Se asumió significación estadística cuando el valor $p < 0,05$ entre sobrevivientes y fallecidos.

Figura 3. Panel A. Curva de Kaplan-Meier comparando menores y mayores de 60 años (67,4% y 34,6%, log rank p < 0,000). Panel B. Curva de Kaplan-Meier comparando sobrevida por índice de comorbilidades de Charlson, debajo y encima de 2 puntos (60,7% y 42,2%, log rank p < 0,016).



al ingreso a la unidad, se encontró un índice PaFI de moderado a severamente disminuido, aunque no se registraron diferencias significativas entre sobrevivientes y fallecidos. En la esfera cardiovascular, las troponinas estuvieron aumentadas en valores promedio (p < 0,05). En la esfera renal, la creatinina estaba en rangos normales, pero fue significativamente mayor entre los fallecidos (p = 0,005).

Curso evolutivo de la COVID-19 en UCI

Los porcentajes de mortalidad en UCI, hospitalaria y a los 30 días fueron incluidos en la tabla 1. Por otra parte, la mortalidad estimada por valores de APACHE II al ingreso fue de 20% (10%-42%). Los porcentajes de mortalidad fueron variables de acuerdo con los rangos de edad, comorbilidades, intervenciones terapéuticas y cambiantes en el curso de los meses, según evolucionó la pandemia. Entre las comorbilidades, entre los pacientes con enfermedad renal crónica sólo sobrevivieron el 11,5%, p < 0,003. La mortalidad también fue significativamente más alta en pacientes con VMI en comparación con aquellos que no la requirieron (74,3 vs 25,7%, p = 0,000). Como se muestra en la figura 4, durante el crecimiento exponencial de la pandemia en Uruguay, que abarcó el primer semestre de 2021, los porcentajes mensuales de ocupación de camas (%) por COVID-19 fueron muy elevados, siendo sus valores los siguientes: enero 68% (IQR 60-76), febrero 62% (IQR 53-74), marzo 77% (IQR 65-94), abril 100% (IQR 97-106), mayo 100% (IQR 97-100) y junio 94% (IQR 88-97). Los meses de mayor ocupación, respecto de enero de 2021, fueron los comprendidos en el período marzo-junio 2021, p <0,001. La figura 5 muestra las variaciones de la mortalidad en el mismo período en el que se observó un incremento significativo, con cifras de inicio de 45,7% y 40% en enero y febrero, hasta porcentajes de 61%, 69,1%, 71,8% y 75% en marzo, abril, mayo y junio de 2021, respectivamente (p < 0,05).

Entre las causas de muerte en UCI se identificaron: hipoxemia refractaria en 57,9%, disfunción multiorgánica en 60,4% y shock circulatorio refractario en 63,4% de los casos. Con frecuencia se observó superposición de más de una causa de fallecimiento.

Predictores independientes de mortalidad

El análisis de regresión logística mostró que edad (OR = 1,06 [IC 95% 1,03-1,09]), porcentaje de ocupación de camas (OR = 1,04 [IC 95% 1,02-1,07]), sexo masculino (OR = 2,14 [IC 95% 0,93-5,06]), VMI (OR = 51,7 [IC 95% 16,5-208,6]), coinfección al ingreso (OR = 2,34 [IC 95% 0,88-6,77]) y enfermedad renal crónica (OR = 13,1 [IC 95% 2,29-129,2]), fueron predictores independientes de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave durante la hospitalización en UCI. Para el análisis empleado, el área debajo de la curva fue AUC = 0,896, (IC 95% 0,851-0,941). El punto de corte óptimo fue para un valor de probabilidad de 0,399, con sensibilidad de 0,972 (IC 95% 0,942-1) y especificidad de 0,667 (IC 95% 0,553-0,78) y un porcentaje de aciertos en la clasificación de 86,8% (IC 95% 81,5-91,0).

Tabla 3. Datos paraclínicos en la población general, sobrevivientes y fallecidos al ingreso a UCI.

	Todos	Sobrevivientes	Fallecidos	p
Ferritina (30-400 ng/mL)	1648 (819-2557)	1190 (639-2209)	1936 (1064-2867)	0,001
Prot. C reactiva (< 5,0 mg/L)	136 (80-231)	128 (66-217)	155 (85-246)	0,049
Leucocitos (10 ^ 3/uL)	10 (7,2-13,8)	9,4 (6,7-13,4)	10 (7,4-14,5)	0,11
Linfocitos (/UL, >600)	600 (400-900)	700 (500-1000)	500 (400-800)	0,004
D-dímeros (< 500 ng/mL)	1127 (550-3867)	849,50 (455-2088)	1290 (620-6957)	0,008
Plaquetas (10 ^ 3/uL, 130-400)	217 (161-291)	218 (160-312)	214 (162-275)	0,224
LDH (< 250 U/L)	670 (464-923)	580 (427-753)	725 (517-990)	0,000
PaFI (>300)	124 (90-202)	131 (95-203)	119 (81-200)	0,081
Creatinina (<1,2 mg/dL)	0,9 (0,67-1,36)	0,81 (0,63-1,11)	0,97 (0,69-1,54)	0,005
Bilirrubina total (mg/dL, 0,2-1,1)	0,44 (0,3-0,7)	0,41 (0,28 -0,58)	0,48 (0,31-0,70)	0,131
AST/TGO (U/L, 3-40)	42 (30-63)	38 (28 -53)	44 (32-66)	0,007
ALT/TGP (U/L, 3-37)	30 (19-48)	30 (19-49)	31 (21-48)	0,361
Troponina T (pg/mL, <14)	19,1 (10,7-47)	14,5 (8,7-36,2)	24 (12 - 55)	0,093

LDH = láctico-dehidrogenasa; AST/TGO = transaminasa glutámico oxalacética; ALT/TGP = transaminasa glutámico pirúvica. Valores de p < 0,05 representan significación estadística entre sobrevivientes y fallecidos.

Discusión

Este estudio permitió definir las características y desenlaces de pacientes con SARS-CoV-2 en estado crítico, ingresados en UCI de un centro COVID-19 de referencia en Uruguay. Se identificaron las determinantes independientes asociadas a la mortalidad. Estos datos deben ser analizados en el contexto epidemiológico específico, teniendo en cuenta las variantes circulantes de SARS-CoV-2 y el nivel de vacunación recibido por la población. Al igual que en otros estudios, también se analizaron las condiciones de sobrecarga o *strain* de la UCI en el período correspondiente.

Figura 4. Porcentaje de ocupación de camas de la UCI por mes en el período enero-junio 2021. Valores de p < 0,001 señalan significación estadística respecto de enero de 2021.

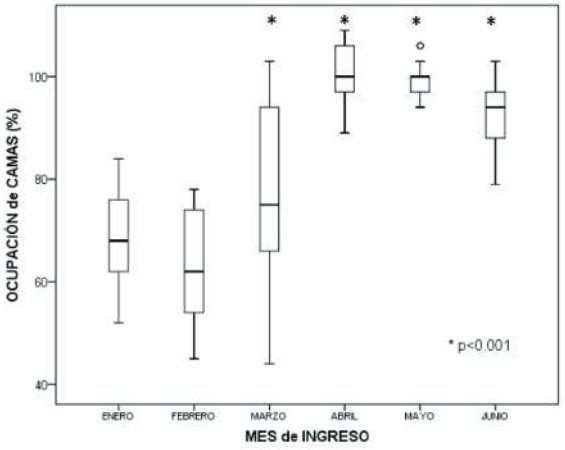
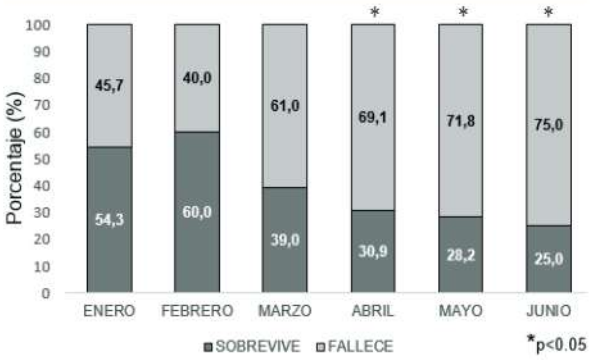


Figura 5. Porcentajes de sobrevida y mortalidad en el curso de los meses en el período de enero a junio de 2021. Valores de p < 0,05 señalan significación estadística.



Características demográficas, comorbilidades y paraclínica al ingreso

De la serie de casos de COVID-19 en estado crítico estudiados, la mediana de edad, la distribución de franjas etarias, el predominio de sexo masculino y la frecuencia de comorbilidades fueron semejantes a lo observado en otros estudios realizados en la región[8-11]. De igual manera, se encontró un mayor número de comorbilidades en las franjas etarias más avanzadas, haciendo de

estos pacientes la población más vulnerable y de peor pronóstico[12]. Tomadas de forma aislada cada una de las comorbilidades de nuestra serie, no se encontraron diferencias significativas entre fallecidos y sobrevivientes. Sin embargo, como han observado otros autores, la enfermedad renal crónica previa, que en nuestra serie tuvo baja incidencia, se asoció con mayor mortalidad[13]. Por otra parte, una escala de Charlson mayor de 2 puntos fue útil como predictor de mortalidad, señalando su importancia, al igual que lo mostrado en otras publicaciones[8,14]. Un dato a destacar fue la alta frecuencia y el valor pronóstico de las coinfecciones al ingreso a UCI. Se ha discutido acerca del impacto negativo de las coinfecciones actuando de manera sinérgica con el SARS-CoV-2 sobre el daño orgánico. Por otra parte, una antibioticoterapia empírica inapropiada, en ausencia de coinfección demostrada, puede generar una presión no deseada sobre los mecanismos de resistencia bacteriana[15,16].

La gravedad de los cuadros clínicos y las repercusiones orgánicas se demostraron a partir de los datos de laboratorio en el primer día. Todas las variables estuvieron por fuera de rangos normales, con valores más patológicos en los no sobrevivientes. A semejanza de lo señalado por otras publicaciones, la PCR, ferritina, LDH y la linfopenia fueron marcadores de respuesta inflamatoria desregulada y de severidad de daño orgánico. Sin embargo, a diferencia de lo reportado por otros autores, en nuestra serie no fueron predictores independientes de mortalidad[8,10,11]. La elevación de D-dímeros en plasma ha sido considerada de mal pronóstico cuando duplican o triplican los valores normales. Según lo publicado, ello alerta sobre la posibilidad de fenómenos trombóticos[17,18]. Identificar la presencia y la severidad de estos datos de laboratorio puede dar fundamento para ajustar las pocas intervenciones terapéuticas de beneficio para los pacientes, como el empleo de corticoides, anticoagulantes o de anticuerpos monoclonales.

Curso evolutivo de la enfermedad

Con poca variación, la mediana de 8 días (IQR 6-12) desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso a UCI es semejante a lo encontrado por otros estudios[9,19,20]. Este tiempo está relacionado probablemente con el comportamiento biológico del virus y el estado inmunológico de los pacientes. En general y en concordancia con otros reportes, los tiempos de estadía en UCI y en VMI fueron muy prolongados. Asimismo, estos tiempos son mayores cuando se comparan con datos prepandémicos en pacientes con SDRA de otras etiologías[11,21-24]. Esto podría atribuirse, entre otras causas, a la persistencia de la lesión pulmonar aguda provocada por el SARS-CoV-2, como hemos observado en estudios necrópsicos de pacientes fallecidos por neumonitis por COVID-19[25]. Más aún, cuando en esta serie de necropsias la detección de SARS-CoV-2 por rt-PCR en tejido pulmonar persistió por períodos prolongados de tiempo. También, podría deberse a complicaciones sobreagregadas como en los casos de neumonía asociada a ventilación mecánica u otras sobreinfecciones hospitalarias. No contamos con datos para evaluar el impacto de una posible injuria asociada a ventilación mecánica, aunque en situaciones en las que se documentó el uso de estrategias de ventilación mecánica protectora, igualmente se encontraron tasas de mortalidad muy elevadas, tanto mayores cuanto más severo era el SDRA[24].

Evaluación de la severidad y disfunciones orgánicas

La evaluación de severidad del cuadro clínico al ingreso, medida por APACHE II, mostró valores promedio algo mayores que en otras series publicadas. Sin embargo, la mortalidad calculada a partir de APACHE II fue bastante menor que la mortalidad real observada. Esta diferencia limita la utilidad de la escala en su valor pronóstico, hecho también demostrado en otras publicaciones[8,19].

La insuficiencia respiratoria aguda fue casi una constante y principal motivo de ingreso y necesidad de VMI[14,19,21]. En algunos países, al igual a lo ocurrido en nuestro hospital, los pacientes menos graves fueron asistidos en áreas hospitalarias *ad hoc*, con monitoreo extendido y apoyo respiratorio no invasivo, generando un sesgo de selección, ya que los pacientes más graves fueron derivados a la UCI[21].

Se debe notar que algunas comunicaciones, provenientes de países con altos niveles económicos de ingresos per cápita, se refieren a UCI funcionando sin sobrecarga asistencial[22]. Por tanto, las comparaciones con otras series deben hacerse con precaución, atendiendo a también a estas condiciones.

En relación al trabajo de Estensoro y colaboradores[8], registramos pacientes más añosos y con mayores disfunciones orgánicas medidas por SOFA. En nuestra serie, el 76,6% tuvo VMI. Al igual que en otros reportes, la hipoxemia refractaria, entendida como PaFi menor de 100 persistente, fue la causa de desenlace fatal en el 60% de los casos[11]. La necesidad de apoyo con fármacos vasoactivos fue frecuente y casi la tercera parte de los pacientes (26,2%) presentaron shock con dependencia de vasopresores desde el ingreso. Entre los fallecidos, en el 60% se reconoce el shock refractario como causa de muerte[8,20].

Otra disfunción frecuente fue la injuria renal aguda, con necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR). Esta disfunción se asoció a elevada mortalidad (86,7%),

en concordancia a lo reportado en otras comunicaciones de COVID-19 en estado crítico[26].

Etapa epidemiológica y estado inmunológico de la población

Es de relevancia para la interpretación de estos datos, ubicarlos en el curso epidemiológico de la pandemia. Durante 2020 los casos ingresados en nuestra UCI fueron escasos, a diferencia de la mayoría de los reportes publicados en otros países, que registraron el mayor impacto de la COVID-19 en los primeros meses de 2020[1-3,8,9,11,14,19-22]. Como hemos comentado, el crecimiento exponencial y la primera ola de COVID-19 en Uruguay ocurrió en el primer semestre de 2021. Según comunicaciones del Grupo de Trabajo Interinstitucional (GTI) de Vigilancia Genómica del Virus en Uruguay, esta primera ola se generó fundamentalmente por el sublinaje de B.1.1.28 de SARS-CoV-2, denominado P.6, una variante local, de mayor contagiosidad que las que dieron origen a nuestra pandemia. P.6 fue prevalente desde diciembre de 2020 a febrero de 2021. A partir de ese momento se registró la rápida introducción de la variante P.1 (variante Gamma) procedente desde Brasil. La expansión de esta última variante a nivel de la población general también se atribuyó a su más alta contagiosidad[27]. La inmunización por vacunación contra el SARS-CoV-2 comenzó en Uruguay en abril 2021. En concordancia, en la presente serie hubo un muy bajo porcentaje de pacientes vacunados con la primera dosis (8%). No hemos encontrado, en las otras series publicadas, referencias a la variante de SARS-CoV-2 responsables, o sobre estado vacunal de la población ingresada en UCI. Contar con esta información es relevante para una mejor interpretación del curso evolutivo y el impacto de la COVID-19 sobre la morbimortalidad[28].

Mortalidad general y factores independientes asociados a mortalidad

Aunque los porcentajes de mortalidad publicados en UCI son muy heterogéneos, las cifras observadas en este trabajo se enmarcan en valores promedio a las reportadas por otras investigaciones. En un estudio observacional de 164 casos COVID-19 en VMI, la mortalidad en UCI a los 30 días fue de 51,8%[11]. Por otra parte, Ranzani y colaboradores, en un análisis retrospectivo de una base de datos de 254.226 casos, de diferentes regiones de Brasil, señalan que la mortalidad en UCI fue de 59% y alcanzó el 80% entre aquellos que requirieron VMI. El mismo trabajo demostró que la mortalidad fue mayor en la región norte de Brasil, comparada con otras zonas geográficas, y esto fue atribuido a peores condiciones socioeconómicas e inequidades del sistema sanitario[9]. En Argentina, Estensoro y colaboradores comunicaron una mortalidad de 57% en pacientes con VMI, en los que se documentó el uso apropiado de estrategias de ventilación protectora. En su experiencia, la mortalidad aumentó en el transcurso de los meses, lo cual fue atribuido a mayor sobrecarga y escasez de personal sanitario en ese tiempo[8,24]. Contrariamente, en un estudio multicéntrico que abarcó un período más extenso, de marzo de 2020 a enero de 2021, con 3.008 pacientes en países de América Latina, se reportó baja mortalidad en UCI, con cifras de 35,1%. Esto demuestra la gran variabilidad de los resultados, al igual que lo observado en otras partes del mundo[10].

Como hemos señalado, entre los factores independientes asociados a mortalidad, hay coincidencia con otras series en cuanto a edad avanzada, sexo masculino y necesidad de VMI. Estenssoro y colaboradores reportaron que fueron variables independientes asociadas a mortalidad la edad, la escala de Charlson, la necesidad de intubación endotraqueal fuera de la UCI, el uso de vasopresores, concentración de D-dímeros, índice PaFI, pH arterial y *driving pressure* al primer día y al mes de admisión[8]. Gupta y colaboradores, en un estudio multicéntrico que evaluó 2.215 casos ingresados en UCI en Estados Unidos, señalaron que edad, sexo, índice de masa corporal ≥ 40, enfermedad coronaria, cáncer activo, hipoxemia con PaFi ≤ 100 y disfunción renal al ingreso, fueron factores independientes de mortalidad[29]. En una revisión de la literatura también se han reportado otros predictores, como la extensión de la lesión pulmonar en los estudios tomográficos, algunos marcadores humorales, por ejemplo, los D-dímeros, LDH plasmática, además de la disfunción cardiovascular y renal[30] .

Sobrecarga asistencial o *strain* de la UCI

Como hemos analizado, la mortalidad/sobrevida en VMI ha mostrado gran dispersión de datos con valores que van desde 35% a 88% en distintas series[8-10,14,20,31]. Además de la gravedad inicial del cuadro clínico, comorbilidades y disfunciones asociadas, otras condiciones menos ponderadas, como la magnitud de la sobrecarga o *strain* del sistema hospitalario, pueden jugar un rol determinante en el pronóstico. En este sentido, observamos que el porcentaje de ocupación de camas, tomado como marcador indirecto de sobrecarga asistencial, mostró aumentos significativos por encima de 85% durante el período de crecimiento exponencial de la primera ola. En nuestra experiencia, la mortalidad de la UCI aumentó sustancialmente en el transcurso del primer semestre de 2021 y la variable *strain* fue uno de los marcadores independientes asociados a mortalidad. La sobrecarga asistencial ha sido demostrada en otros trabajos, resaltando la importancia de los factores or-

ganizacionales que podrían explicar, al menos en parte, la variabilidad en la mortalidad hospitalaria entre diferentes centros[29,31,32]. Otros trabajos han discutido el impacto de aumentar el número de camas e incorporar personal con menos experiencia en el manejo del enfermo crítico sobre los indicadores asistenciales. En una revisión sistemática realizada con anterioridad a la pandemia, Rewa y colaboradores mostraron que la sobrecarga de la capacidad de UCI impacta negativamente sobre los procesos de cuidado, los resultados clínicos, las familias y los trabajadores de la salud[33].

Es esperable que tanto los resultados asistenciales, como los predictores independientes de mortalidad, se modifiquen en el transcurso de sucesivas olas de la pandemia en la medida en que cambian las variantes del SARS-CoV-2, mejora el estado inmunitario de la población y se recoge aprendizaje sobre cómo optimizar los recursos sanitarios en las UCI[34].

Limitaciones y alcances del estudio

El carácter unicéntrico y el tamaño de la muestra podrían limitar el significado de los hallazgos obtenidos. Aunque estos resultados no se deben extrapolar a lo ocurrido en otras regiones del país o a otros momentos epidemiológicos, asumimos que la muestra de casos es representativa por haberse registrado a partir de un centro COVID-19 de referencia, que incluyó la primera ola de la pandemia en Uruguay.

Conclusiones

En este estudio de pacientes con COVID-19 en estado crítico, admitidos en un centro de referencia, se reporta una elevada mortalidad para la enfermedad. En el análisis univariado, la mortalidad global fue mayor en pacientes añosos, de sexo masculino, con sumatoria de comorbilidades. Los no sobrevivientes expresaron mayores desórdenes fisiológicos, como la falla respiratoria aguda, peores escalas de severidad, estado proinflamatorio y procoagulante y alto requerimiento de VMI. Se identificaron factores independientes asociados a mortalidad: edad, sexo masculino, coinfecciones al ingreso, necesidad de VMI, enfermedad renal crónica previa y la sobrecarga o *strain* del sistema asistencial medido a través del porcentaje de ocupación de camas. Se definió el contexto epidemiológico en el período de estudio señalando que la primera ola fue atribuible a la circulación de las variantes P.6 y P.1 de SARS-CoV-2, en un contexto de muy bajo porcentaje de vacunación de los casos ingresados en UCI. Este análisis documenta el impacto de la pandemia en Uruguay y constituye una base para mejorar nuestra comprensión acerca del comportamiento del SARS-CoV-2 ante eventuales futuras olas de COVID-19.

Abstract

Introduction: COVID-19 has caused high mortality worldwide. However, the most critical presentations of the disease have been poorly characterized in our region.

Objective: to study the clinical presentation, progression, and mortality in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of a COVID-19 Reference Center.

Patients and methods: clinical, prospective, observational study of SARS-CoV-2 during the early stages of the pandemic in Uruguay. ICU mortality was defined as the primary outcome.

Results: in 274 patients, the median age was 65 years (IQR 54-73), male gender accounted for 57%, and the Charlson Index was 3 (IQR 2-5). ICU mortality was 59.9%. The main causes of death were refractory hypoxemia, multiple organ dysfunction, and refractory shock. Age [Odds Ratio (OR) = 1.06; 95% CI 1.03 - 1.09], bed occupancy [OR= 1.04, 95% CI: 1.02 -1.07], male gender [OR= 2.14, 95% CI 0.93 - 5.06], invasive mechanical ventilation [OR= 51.7, 95% CI 16.5 - 208.6], coinfection at admission [OR= 2.34, 95% CI 0.88 - 6.77], and pre-existing chronic kidney disease [OR= 13.1, 95% CI 2.29 - 129.2] were independent predictors of mortality. The first wave of the pandemic was driven by the circulation of the P.6 and P.1 variants of the coronavirus in a population with a very low vaccination percentage (8%).

Conclusions: these results in critical patients provide a detailed description of the impact of the SARS-CoV-2 pandemic in a reference center and serve as a foundation for addressing future epidemic events.

Resumo

Introdução: a COVID-19 causou alta morbimortalidade em todo o mundo, embora as formas graves da doença tenham sido pouco caracterizadas nos países da América Latina.

Objetivos: analisar o quadro clínico, a evolução e a mortalidade em pacientes com COVID-19 atendidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) em um Centro de Referência.

Métodos. Estudo clínico, prospectivo e observacional de pacientes com SARS-CoV-2 durante a primeira onda da pandemia no Uruguai. A mortalidade na UTI foi o resultado primário.

Resultados: foram estudados 274 pacientes, com uma mediada de idade de 65 anos (IQR 54-73), sendo a maioria do sexo masculino (57%). O índice de Charlson foi de 3 (IQR 2-5). A mortalidade geral na UTI foi de 59,9%. As principais causas de morte foram hipoxemia refratária, disfunção orgânica múltipla e choque refratário. A idade [Odds Ratio (OR) = 1,06; IC 95%

1,03-1,09], ocupação de leitos [OR = 1,04; IC 95%: 1,02-1,07], sexo masculino [OR = 2,14; IC 95%: 0,93-5,06], ventilação mecânica invasiva [OR = 51,7; IC 95%: 16,5-208,6], coinfecção na admissão [OR = 2,34; IC 95%: 0,88-6,77] e doença renal crônica pré-existente [OR = 13,1; IC 95%: 2,29-129,2] foram preditores independentes de mortalidade. A primeira onda da pandemia foi impulsionada pela circulação das variantes P.6 e P.1 do SARS-CoV-2 em uma população com uma taxa de vacinação muito baixa (8%).

Conclusões: esses resultados em pacientes críticos fornecem uma descrição detalhada do impacto da pandemia SARS-CoV-2 em um Centro de Referência e constituem uma base para o enfrentamento de futuros eventos epidêmicos.

Bibliografía

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; 323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

4. Koele K, Martin M, Antia R, Lopman B, Dean N. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. Science 2022; 375(6585):1116-21. doi: 10.1126/science.abm4915.

5. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Taylor BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA 2012; 307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.

6. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. 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. doi: 10.1038/kisup.2012.1

7. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

8. Estenssoro E, Loudet C, Ríos F, Kanoore V, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicenter cohort study. Lancet Respir Med 2021; 9(9):989-98. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00229-0.

9. Ranzani OT, Bastos L, Gelli J, Marchesi JF, Bailão F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250.000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. Lancet Resp Med 2021; 9(4):407-18. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30560-9.

10. Reyes L, Bastidas A, Narváez P, Parra-Tanoux D, Fuentes YV, Serrano-Mayorga C, et al. Clinical characteristics, systemic complications, and in-hospital outcomes for patients with COVID-19 in Latin America. LIVEN-COVID-19 study: a prospective, multicenter, multinational, cohort study. Plos One 2022; 17(3):e0265529. doi: 10.1371/journal.pone.0265529.

11. Ñamendys-Silva S, Alvarado-Avila P, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: a multicenter observational study. Heart Lung 2021; 50(1):28-32. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.10.013.

12. Gupta A, Marzook H, Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. Clin Exp Med 2023; 23(2):313-31. doi: 10.1007/s10238-022-00821-4.

13. Gibertoni D, Reno C, Rucci P, Fantini MP, Buscaroli A, Mosconi G, et al. COVID-19 incidence and mortality in non dialysis chronic kidney disease patients. Plos One 2021; 16(7):e0254525. doi: 10.1371/journal.pone.0254525.

14. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5.700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. JAMA 2020; 323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

15. Langford B, So M, Raybarhan S, Leung V, Westwood D, MacFaden D, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020; 26(12):1622-9. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.

16. Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. Pneumonia (Nathan) 2021; 13(1):5. doi: 10.1186/s41479-021-00083-w.

17. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. Expert Rev Hematol 2020; 13(11):1265-75. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.

18. Gungor B, Atici A, Baycan OF, Alici G, Ozturk F, Tugrul S, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med 2021; 39:173-9. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.018.

19. Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, Thomas K, Doidge JC Mouncey PR, et al. COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. Intensive Care Med 2020; 46(11):2035-47. doi: 10.1007/s00134-020-06267-0.

20. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4.244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2021; 47(1):60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x.

21. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med 2020; 180(10):1345-55. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.

22. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10.021 patients with COVID-19 admitted to 920 german hospitals: an observational study. Lancet 2020; 8(9):853-62. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.

23. Greco M, De Corte T, Ercole A, Antonelli M, Azoulay E, Citerio G, et al. Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID-19 wave: the global UNITE-COVID study. Intensive Care Med 2022; 48(6):690-705. doi: 10.1007/s00134-022-06705-1.

24. Estenssoro E, Loudet C, Dubin A, Kanoore Edul VS, Plotnikow G, Andrian M, et al. Clinical characteristics, respiratory management, and determinants of oxygenation in COVID-19 ARDS: a prospective cohort study. J Crit Care 2022; 71:154021. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154021.

25. Rodríguez F, Nin N, Fajardo A, Auchayna M, Guerendiaín R, Hurtado J. Early lung autopsy in deceased patients with acute respiratory distress syndrome due to infection by SARS.CoV-2. Med Intensiva (Engl Ed) 2023; 47(3):173-5. doi: 10.1016/j.medine.2022.10.001.

26. 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: 10.1681/ASN.2020060897.

27. Rego N, Salazar C, Paz M, Costábile A, Fajardo A, Ferrés I, et al. Emergence and spread of a B.1.1.28-Derived P.6 Lineage with Q675H and Q677H Spike Mutations in Uruguay. Viruses 2021; 13(9):1801. doi: 10.3390/v13091801.

28. Fiori M, Bello G, Wschebor N, Lecumberry F, Ferragut A, Mordecki E. Decoupling between SARS-CoV-2 transmissibility and population mobility associated with increasing immunity from vaccination and infection in South America. Sci Rep 2022; 12(1):6874. doi: 10.1038/s41598-022-10896-4.

29. Gupta S, Hayek S, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. JAMA Intern Med 2020; 180(11):1436-47. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.

30. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. Rev Med Virol 2021; 31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.

31. Churpek MM, Gupta S, Spicer AB, Parker WF, Fahrenbach J, Brenner SK, et al. Hospital-level variation in death for critically ill patients with COVID-19. Am J Respir Crit Care Med 2021; 204(4):403-11. doi: 10.1164/rccm.202012-4547OC.

32. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ, et al. Association of Intensive Care Unit patients load and demand with mortality rates in US Department of Veterans Affairs hospitals during the COVID-19 pandemic. JAMA Netw Open 2021; 4(1):e2034266. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.34266.

33. Rewa OG, Stelfox HT, Ingolfsson A, Zygun DA, Featherstone R, Oppenorth D, et al. Indicators of intensive care unit capacity strain: a systematic review. Crit Care 2018; 22(1):86. doi: 10.1186/s13054-018-1975-3.

34. Lam B, Stepanova M, Venkatesan C, García I, Reyes M, Mannan A, et al. Outcomes of hospitalized patients with COVID-19 during the course of the pandemic in a fully integrated health system. PloS One 2022; 17(2): e0263417.doi: 10.1371/journal.pone.0263417.

Contribución de autores

Javier Hurtado: concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.
Irina Goldman: ejecución, análisis de datos, interpretación de los resultados, redacción.
María Buroni, Carlos Quiroga, Fernando Rodríguez, Jordán Tenzi, Elizabeth Montoya, Silvia Fabiana Viera, Evangelina Alfonso, Cecilia Villarino, Nicolás Nin, Álvaro Giordano: ejecución, análisis, revisión crítica.
Fiorella Cavallieri: análisis, interpretación de resultados, redacción, revisión crítica.

ORCID

Javier Hurtado - 0000-0002-2570-5467
Irina Goldman - 0009-0005-5233-4859
María Buroni - 0000-0002-6302-3969
Carlos Quiroga - 0009-0001-3020-5678
Fernando Rodríguez - 0000-0003-3928-5077
Jordán Tenzi - 0000-0002-7994-042X
Elizabeth Montoya - 0009-0001-1886-9113
Silvia Viera - 0009-0009-2742-6734
Evangelina Alfonso - 0009-0005-3426-0016
Cecilia Villarino - 0009-0006-6200-5423
Nicolás Nin - 0000-0001-6037-2357
Álvaro Giordano - 0000-0001-5468-755
Fiorella Cavalieri - 0000-0002-0028-3544