

ARTÍCULO ORIGINAL

Daño renal agudo en pacientes con ventilación mecánica invasiva, Guantánamo 2018-2019

Acute kidney injury in patients with invasive mechanical ventilation in Guantánamo, 2018-2019

Marisela de León-Vidal¹ , José Alfredo Estevan-Soto^{2*} , Eglhys Granado-Couceiro³ , Leonardo Fernández-Fernández , Dayana Rodríguez-Reyes 

¹ Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Instructora. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba.

² Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Auxiliar Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba.

³ Licenciada en Enfermería. Máster en Urgencias Médicas. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba.

⁴ Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Máster en Urgencias Médicas. Asistente. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo.

⁵ Estudiante de Quinto Año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Guantánamo. Cuba.

*Autor para la correspondencia: jaes@infomed.sld.cu

Recibido: 14 de septiembre de 2020

Aprobado: 5 de octubre de 2020

RESUMEN

Introducción: el daño renal agudo es una complicación frecuente en las Unidades de Terapia Intensiva, sobre todo en pacientes con ventilación mecánica. **Objetivo:** caracterizar el daño renal agudo en los pacientes tratados con ventilación mecánica invasiva en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" durante el periodo 2108-2019. **Método:** se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, que se aprobó por el Comité de Ética. El universo de estudio se constituyó por el total de pacientes con este diagnóstico según la clasificación *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). Se estudiaron las características de los pacientes (necesidad y

duración de la VAM, necesidad de hemodiálisis, estado al egreso) y del daño renal agudo (estadio y etiología). **Resultados:** el 47,5 % de los pacientes tratados con este soporte vital presentó un daño renal agudo, sobre todo los que la demandaron por siete o más días (68,4 %). El riesgo de muerte fue superior en los pacientes que requirieron ventilación mecánica o hemodiálisis. En los pacientes con daño renal estadio 2 y 3 de la clasificación que se utilizó presentaron un riesgo tres veces o más superior comparado con los que no necesitaron estas terapias. La sepsis (69,4 %) fue la principal causa del daño renal agudo. **Conclusiones:** el uso de ventilación mecánica invasiva y la presentación de un daño renal agudo son condiciones con una



fuerte asociación, juntas y separadas se correlacionan con la mortalidad.

Palabras clave: fallo renal agudo; insuficiencia renal aguda; daño renal agudo

ABSTRACT

Introduction: acute kidney injury is a very common complication in the intensive care units, especially in patients with invasive mechanical ventilation. **Objective:** to characterize acute kidney damage in patients with invasive mechanical ventilation in the intensive care unit at the General Teaching Hospital "Dr. Agostinho Neto" within the period 2018-2019. **Method:** a descriptive, retrospective and longitudinal study approved by the Ethics Committee was carried out. The study population was constituted by the total of patients with the diagnosis, according to the Acute Kidney Injury Network (AKIN).

Characteristics and variables like: reason for the invasive mechanical ventilation, its duration, hemodialysis, and status of the patient at time of discharge were taken into account, along with the characteristics of the kidney injury (stages and etiology). **Results:** 47.5 % of the patients treated with life support showed acute kidney injury, especially the ones with more than a week of mechanical ventilation (68.4 %). The risk of death was higher in the patients with mechanical ventilation and hemodialysis. In the patients with stage 2 and 3 of the scale used for kidney injury presented 3 times more risk compared to those who did not require these treatments. Sepsis was the main cause of acute kidney injury (69.4 %). **Conclusions:** the use of invasive mechanical ventilation and acute kidney injury are deeply related to each other, both of them constitute main issues in the variables of mortality.

Keywords: acute kidney failure; acute kidney injury; acute kidney damage

Cómo citar este artículo:

de León-Vidal M, Estevan-Soto JA, Granado-Couceiro E, Fernández-Fernández L, Rodríguez-Reyes D. Daño renal agudo en pacientes con ventilación mecánica invasiva, Guantánamo 2018-2019. Rev Inf Cient [en línea]. 2020 [citado día mes año]; 99(4):331-339. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3001>

INTRODUCCIÓN

En la literatura médica, se emplean indistintamente los términos insuficiencia renal aguda, fracaso renal agudo y daño renal agudo (DRA) para referirse a un mismo proceso^(1,2), en sus definiciones se revelan como regularidades el criterio de que, es expresión de un descenso brusco y sostenido del filtrado glomerular, la diuresis o ambos, su consecuencia es la elevación de los productos nitrogenados en sangre, cualquiera que sea su causa, y se utiliza la concentración de creatinina sérica como el marcador del menoscabo de la función renal. En este artículo se utiliza el término DRA pues se asume la clasificación *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)⁽³⁾ para el diagnóstico del deterioro agudo de la función renal.

La información que se dispone sobre la magnitud del DRA como problemática de salud es muy diversa por la carencia de criterios homogéneos para diagnosticarla, porque en los estudios se incluyen pacientes con DRA prerrenal, renal o posrenal, otros estudian enfermos con agudización de una



insuficiencia renal crónica con tratamiento dialítico o pacientes ingresados en una Unidad de Terapia Intensiva (UTI), sin deslindar si ésta se presenta de manera aislada o como parte de del síndrome de fallo múltiple de órganos.

La epidemiología del DRA es diferente en las UTI, donde en ésta se presenta en el 3 al 30 % de los pacientes^(4,5,6), y fallecen por esta causa el 40-80 % de los enfermos^(7,8), según la causa que motivó el ingreso y la asociación de complicaciones. Por otra parte, una elevada proporción de los enfermos graves demandan de soporte vital con ventilación mecánica invasiva (VAMI), en los que la complejidad del deterioro biológico determina que presenten DRA.

Sin embargo, no son suficientes los artículos que aborden la magnitud de la relación DRA y VAM, lo que ha motivado este estudio. En tal sentido, no se encuentra una investigación que afronte este tema en la UTI del Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto”, por lo que el objetivo de este artículo es caracterizar el DRA en pacientes tratados con VAMI en la UTI de esta institución en el periodo 2018-2019.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal en la citada UTI en la provincia Guantánamo, Cuba, que se aprobó por el Comité de Ética y el Consejo Científico.

El universo de estudio se constituyó por el total de pacientes diagnosticados con DRA según la clasificación AKIN.⁽³⁾ Se incluyeron aquellos con edad 18 o más años de edad, estaba en la UTI igual o mayor de 48 horas, y con DRA aislada. Se excluyeron los que presentaron insuficiencia renal crónica en régimen dialítico, falla múltiple de órganos y las pacientes maternas.

En cada paciente se recolectó la orina mediante sonda urinaria y se calculó la diuresis horaria expresada en ml/kg/h, además se registraron dos mediciones de la creatinina plasmática medida (CPM) diariamente durante al menos 48 horas, y se consideró su incremento a partir del cálculo de la creatinina plasmática basal (CPB), definida como el valor de creatinina ideal para cada paciente, asumiendo una tasa de filtrado glomerular normal de 75 ml/min/1,73 m², asignando para cada grupo etario, sexo y origen étnico un valor teórico normal de CPB, la que se calculó automáticamente según la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).⁽⁹⁾

Se definió el DRA como un síndrome clínico, secundario a múltiples causas, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre.⁽⁹⁾

La fuente de información fue la historia clínica de cada paciente. Se estudiaron las siguientes variables: frecuencia del DRA en pacientes con VAMI, características de los pacientes (necesidad y duración de la VAM, necesidad de hemodiálisis, estado al egreso), características del DRA (estadio según los según los criterios de la escala AKIN y etiología).



Los datos recopilados se almacenaron en una planilla creada en Microsoft Excel y se procesaron con el programa SPSS versión 18, y se presentaron mediante frecuencias y porcentajes, medias, desviación estándar e intervalos de confianza del 95 %. Se compararon las variables cualitativas con el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y las cuantitativas se analizaron mediante el test U de Mann-Whitney. La asociación del DRA con la mortalidad del paciente se indagó mediante el análisis de regresión logística univariante y multivariante, ajustados a la prescripción de tratamiento con VAM y hemodiálisis. La relación DRA y sobrevivida al egreso hospitalario y a los 30 días se evaluó a través del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Para los análisis matemáticos se aceptó el nivel de significación que fue de 5 %.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra que el 47,5 % de los pacientes tratados con VAMI presentaron un DRA.

Tabla 1. Características de los pacientes estudiados tratados con ventilación mecánica según la frecuencia de daño renal agudo

Daño renal agudo	Tratados con ventilación mecánica invasiva	
	No.	%
Presentación de daño renal agudo	105	47,5
No presentación de daño renal agudo	116	52,5
Total	221	100

En la Tabla 2 se caracterizaron los pacientes según la frecuencia de DRA y la prescripción de VAM, se observa que la mayor proporción de los que presentaron DRA fueron tratados con VAM durante siete o más días (68,4 %), los resultados indican que la severidad del DRA fue mayor en los pacientes que requirieron VAM por periodo más prolongados ($p = 0,001$).

Tabla 2. Caracterización de los pacientes según la frecuencia de daño renal agudo y la prescripción de ventilación mecánica

Severidad del daño renal agudo	Días de ventilación mecánica			
	- 7 días [n=33; 31,4 %]		7 + [n=72; 68,4 %]	
	No.	%	n = 72	%
AKIN 1 (n = 28)	6	18,2	22	30,6
AKIN 2 (n = 44)	18	54,5	26	36,1
AKIN 3 (n = 33)	9	27,3	24	33,3

La Tabla 3 muestra que el riesgo de muerte por DRA ajustado según severidad del DRA de acuerdo con la escala AKIN es superior en los pacientes que requirieron VAMI. Se aprecia que el riesgo en los pacientes con estadio AKIN 2 y AKIN 3 es más de cuatro veces mayor cuando se compara con los pacientes sin DRA. En general, los pacientes con estadio AKIN 2 y 3 tuvieron una probabilidad de muerte 3,35 y 7,18 veces mayor.



Tabla 3. Riesgo de muerte por daño renal agudo según severidad de acuerdo con la escala AKIN y días de ventilación mecánica invasiva

Riesgo mortalidad por daño renal agudo según la escala AKIN		Días de ventilación mecánica	
		- 7 días	7 +
<i>Odds ratio</i> para cualquier AKIN	No ajustada	1,18	1,92
	Ajustada	2,17	2,67
<i>Odds ratio</i> para AKIN 1	No ajustada	2,11	2,97
	Ajustada	2,32	2,56
<i>Odds ratio</i> para AKIN 2	No ajustada	2,56	3,98
	Ajustada	2,88	4,56
<i>Odds ratio</i> para AKIN 3	No ajustada	4,15	6,90
	Ajustada	5,16	9,88

En la Tabla 4 se observa que el riesgo de muerte por DRA ajustado según severidad de acuerdo con la escala AKIN es superior en los pacientes que requirieron tratamiento con hemodiálisis.

Tabla 4. Riesgo de muerte por daño renal agudo según severidad de acuerdo con la escala AKIN y necesidad de tratamiento con hemodiálisis

Riesgo mortalidad por daño renal agudo según la escala AKIN		Tratados con hemodiálisis (n=37; 13,8 %)
<i>Odds ratio</i> para cualquier AKIN	No ajustada	2,01
	Ajustada	4,65
<i>Odds ratio</i> para AKIN 1	No ajustada	NA
	Ajustada	NA
<i>Odds ratio</i> para AKIN 2	No ajustada	4,78
	Ajustada	7,32
<i>Odds ratio</i> para AKIN 3	No ajustada	6,87
	Ajustada	8,56

La Tabla 5 muestra que la sepsis (69,4 %) fue la principal causa de DRA en los pacientes estudiados.

Tabla 5. Etiología del daño renal agudo en los pacientes estudiados

Etiología del daño renal agudo	No.	%
Sepsis	186	69,4
Choque	52	19,4
Trauma	9	3,4
Uso de sustancias nefrotóxicas	21	7,8
Total		100,0

DISCUSIÓN

El DRA es una complicación frecuente en pacientes críticos, y se asocia con una elevada mortalidad^(1,10), lo que sustenta el resultado de este estudio en el que fue elevada la proporción de pacientes tratados con VAMI que presentó DRA, lo que presupone la probable asociación entre la DRA y la aplicación de este tipo de soporte vital, sobre todo cuando se utiliza por periodos de tiempo prolongado.



Otros investigadores coinciden al señalar que el DRA incide hasta en el 70 % de los pacientes tratados con VAMI.^(11,12) Esta relación se puede relacionar con el hecho de que la exposición a la VAMI incrementa el riesgo de sepsis nosocomial y sus complicaciones, sobre todo de falla multiorgánica y por consiguiente mayor probabilidad de muerte, lo que es proporcional con la prolongación de su utilización. De hecho, en los pacientes estudiados la principal causa de DRA fue la sepsis, la que se identifica como uno de los principales factores que la determinan, aunque la comprensión de la fisiopatología del DRA durante la sepsis está limitada por la escasez de estudios histológicos y por la imposibilidad de medir los flujos microcirculatorios renales.⁽¹³⁾

Se afirma que la sepsis explica el 46 y 60 % de los casos de DRA^(11,14) pues ésta suele desencadenar shock séptico y falla multiorgánica, condiciones que afectan la perfusión renal y su funcionalidad.^(15,16) Así mismo, varios autores coinciden al señalar que es elevada la proporción de pacientes con DRA que necesitan soporte vital con VAMI, la que oscila entre el 28 y el 96 % de los afectados^(17,18), lo que suele ser más común en los pacientes de 60 años o más, aquellos con puntaje APACHE II o SOFA elevado, y los que tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y diabetes mellitus, y del uso de agentes nefrotóxicos.^(12,18)

Los resultados de este estudio presuponen una relación entre la prescripción de VAMI por periodos prolongados y la frecuencia de DRA, observación registrada en otros estudios.^(19,20) Es polémico establecer si la VAMI genera la DRA o la DRA genera la prolongación de la VAMI, está claro que el DRA altera el medio interno y la distribución compartimental de los líquidos corporales, con la aparición de congestión circulatoria y edema pulmonar, condiciones que a su vez limitan el alcance de los objetivos de la VAMI y el destete de ésta. Otros factores, participan en la génesis de la IRA en la sepsis, entre éstos están la apoptosis celular, los trastornos microcirculatorios glomerulares y medulares, los cambios celulares en respuestas a la cascada proinflamatoria propia de la sepsis, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y el daño a distancia inducido por ventilación mecánica, entre otros.^(10,19)

Por otro lado, la VAMI puede sustentar la etiopatogenia de la DRA, pues en determinadas situaciones limita la perfusión renal efectiva, condiciona la aparición de sepsis nosocomial y la falla multiorgánica con la participación del riñón. Durante la ventilación mecánica, fundamentalmente con el empleo de presión positiva de fin de espiración (PEEP), existe un compromiso del retorno venoso con reducción del volumen sanguíneo que limita la función cardíaca. Esto conlleva a que disminuya el flujo sanguíneo renal con las alteraciones consecuentes a nivel de este órgano cuando no se ha mantenido un volumen sanguíneo circulante lo más estable posible.⁽²⁰⁾ Puede existir por demás un desbalance entre hemodinamia renal y sistémica, y por ende, entre perfusión renal y sistémica.^(18,20)

Se considera que se revela una relación entre el uso de la VAMI y la presentación de un DRA, aunque esta relación está determinada por una serie diversa y compleja de factores entre los que se incluye la enfermedad que determina el ingreso del paciente, la comorbilidad, la función renal previa, entre otros.



CONCLUSIONES

El uso de la VAMI y la presentación de un daño renal agudo son condiciones con una fuerte asociación, juntas y separadas se correlacionan con la mortalidad, el DRA en función de la duración de la VAMI, y la VAMI en función de la gradación de la DRA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cinesi GC, Vigil VM, Antonio GMM, Serrano NJM, Rico LLMJ. Mortalidad y fracaso renal agudo en pacientes con ventilación no invasiva. MEDICINA (Buenos Aires) [en línea]. 2019 [citado 7 Sep 2020]; 79:367-372. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol79-19/n5/Gomez.pdf>
2. Abarca RB, Mestas RMM, Widerström IJ, Lobos PB, Vargas UJ. Un enfoque actual para el diagnóstico precoz y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. Medwave [en línea]. 2020 [citado 7 Sep 2020]; 20(5):e7928. Doi: <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.05.7928>
3. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. Crit Care [en línea]. 2016 [citado 7 Sep 2020]; 20(1):299. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1478-z>
4. Altamirano WG, Arias CP, Saltos SS, Rodríguez MQ Segale AB. Clasificación RIFLE vs AKIN para pronóstico de insuficiencia renal aguda durante la sepsis en pacientes hospitalizados en UCI en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo. CMAJ [en línea]. 2018 [citado 07 Sep 2020]; 190:E1070-80. Doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.171382>
5. Álvarez RS, Montero SE, Cabrera HJE, González LEC, Rodríguez GYL. Factores clínico-epidemiológicos relacionados con sepsis en edades pediátricas. Rev Ciencias Méd [en línea]. 2016 [citado 7 Sep 2020]; 20(1):36-45. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000100015&lng=es&nrm=iso
6. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, Yano T, Tatsuta K, Mima T, *et al.* Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. Semin Dial [en línea]. 2018 [citado 7 Sep 2020]; 31(5):519-527. Doi: <https://doi.org/10.1111/sdi.12705>
7. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, *et al.* Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. Intens Care Med [en línea]. 2017 [citado 7 Sep 2020]; 43(6):730-749. Doi en: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4832-y>
8. Makris K, Spanou L. Acute Kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. Clin Bioc Rev [en línea]. 2016 [citado 7 Sep 2020]; 37(2):85-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303073?dopt=Abstract>
9. Chen H, Busse LW. Novel Therapies for acute kidney injury. Kidney Int Rep [en línea]. 2017 [citado 7 Sep 2020]; 2(5):785-799. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.06.020>
10. Muñiz OP. Factores pronósticos en el fracaso renal agudo. Rev Cubana Med Int Emerg [en línea]. 2017 [citado 7 Sep 2020]; 3(1):10-12. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol3_4_04/mie09404.pdf



11. Rechene BJ, Fernández P, Douthat W Fallo renal agudo en unidades críticas. Factores de riesgo y mortalidad. Rev Nefrol Diál Trasp [en línea]. 2019 [citado 7 Sep 2020]; 38(3):67-78. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/353/356>
12. Fayad All, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. Cochrane Database Syst Rev [en línea]. 2018 [citado 7 Sep 2020]; 18(12):CD010612. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010612.pub2>
13. Xiao L, Jia L, Li R, Zhang Y, Ji H, Faramand A. Early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [en línea]. 2019 [citado 7 Sep 2020]; 14(10):e0223493. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223493>
14. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. Med Intens [en línea]. 2011 [citado 7 Sep 2020]; 35(7):424-432. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.03.011>
15. Hasshemian SM, Jamaati H, FarzaneganBidgoli B, Farrokhi FR, Malekmohammad M, Roozdar S, *et al.* Outcome of kidney injury in critical care unit based on AKI Network. Tanaffos [en línea]. 2016 [citado 7 Sep 2020]; 15(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904540>
16. Núñez A, González L. Evaluación de insuficiencia renal aguda según los criterios "RIFLE" en pacientes ingresados en terapia intensiva. Rev Cubana Med Int Emer [en línea]. 2015 [citado 7 Sep 2020]; 14(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/106>
17. Boltansky A, Bassa C, Melania S, Sepúlveda A, Maldonado I, Postigo J, *et al.* Incidencia de la injuria renal aguda en unidad de paciente crítico y su mortalidad a 30 días y un año. Rev Med Chile [en línea]. 2015 [citado 7 Sep 2020]; 143: 1114-1120. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n9/art03.pdf>
18. Donoso FA, Arriagada SD, Cruces RBP. Intercomunicación pulmón-riñón en el paciente crítico. Rev Chil Ped [en línea]. 2015 [citado 7 Sep 2020]; 86(5):309-317. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.009>
19. Huidobro E JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. Rev Med Chil [en línea]. 2018 [citado 7 Sep 2020]; 146(3):344-350. Doi: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344>
20. Herrera GME, Seller G, Más FS, Pérez CC, Villa DP, Celaya LM. Lesión renal aguda: nefropatía en la unidad de cuidados intensivos. Med intens [en línea]. 2016 [citado 7 Sep 2020]; 40(6):[aprox. 8p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569116300948?via3DiHub>

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores no declaran conflictos de intereses

Contribución de los autores:

MLV (30 %): participó en la selección del y diseño el estudio, en la búsqueda bibliográfica, en la redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.



JAES (25 %): participó en la búsqueda bibliográfica, en la redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

EGC (15 %): participó en la búsqueda bibliográfica, en la redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

LFF (15 %): participó en la búsqueda bibliográfica, en la redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

DRR (15 %): participó en la búsqueda bibliográfica, en la redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

