

FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A COVID-19

Sergio Alberto Martínez-Vélez (1), Loretta Giselle Benavides-Leal (2), Eric Erdman-García (3), José Martín Torres-Benítez (4)

RESUMEN

Introducción: La fisiopatología del COVID-19 tiene una afección multisistémica, donde destaca la afección renal, por su alta incidencia, y asociación con morbimortalidad.

Objetivo: Medir factores de riesgo presentes en los pacientes fallecidos con LRA asociada a COVID-19.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional analítico, de alcance longitudinal retrospectivo. El tipo de muestreo fue probabilístico sistemático, se revisaron y seleccionaron expedientes de pacientes hospitalizados en el periodo de tiempo designado que cumplieran todos los criterios de inclusión.

Resultados: La muestra total fue de 139 pacientes (41 mujeres y 98 hombres), los grupos etarios arriba de los 60 años presentaron la mayor frecuencia de hospitalizaciones y mortalidad. Treinta y ocho pacientes desarrollaron LRA durante su estancia hospitalaria, la mayoría eran hombres, y fallecieron 24. La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más frecuente en los pacientes que desarrollaron LRA, tanto en los sobrevivientes como en los fallecidos. Los que desarrollaron lesión renal aguda, en promedio, tuvieron valores más cercanos a los límites inferior y superior que su contraparte sin LRA. Se utilizó la prueba estadística de chi cuadrada (X^2) con corrección de Yates para medir la relevancia de la presencia de comorbilidades sobre la evolución clínica y solo la hipertensión arterial sistémica mostró una significancia con de $p < 0.01$.

Conclusiones: Las defunciones con LRA asociadas a COVID-19 representaron la mayoría de las defunciones globales; el sexo masculino fue el más frecuente en hospitalizaciones, defunciones y en desarrollar lesión renal aguda. Por falta de resultados de exámenes de laboratorio no se pudo evaluar el pronóstico de la LRA a largo plazo.

Palabras clave: Lesión renal aguda, LRA, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: The pathophysiology of COVID-19 spans multiple body systems, and kidney damage stands out due to its high incidence, and morbimortality association.

Objectives: To identify risk factors in patients that died with a diagnosis of AKI associated to COVID-19.

Methods: This study was observational and analytical; the timespan was retrospective longitudinal. The sampling method chosen was a probabilistic systematic, clinical records from patients hospitalized along 2021 were examined and selected as eligible if inclusion criteria was met.

Results: The total sample was 139 patients (41 women and 98 men), the age groups over 60 years presented the highest frequency of hospitalizations and mortality. Thirty-eight patients developed AKI during their hospital stay, the majority were men, and 24 died. Systemic arterial hypertension was the most frequent comorbidity in patients who developed AKI, both in survivors and in deceased patients. Those who developed AKI, on average, had values closer to the lower and upper limits than their non-AKI counterparts. The chi square statistical test (X^2) with Yates correction was increased to find the relevance of the presence of comorbidities on clinical evolution and only systemic arterial hypertension showed significance with $p < 0.01$.

Conclusion: Deaths with COVID-19-associated AKI represented most global deaths, the male sex was the most frequent in hospitalizations, deaths and in developing AKI. Due to lack of laboratory test results, the long-term prognosis of AKI could not be evaluated.

Keywords: Acute kidney injury, AKI, COVID-19, SARS-CoV-2.

Correspondencia: dr.jmtorresb@yahoo.com Fecha de recepción: septiembre 2022 / Fecha de aceptación: septiembre 2022

(1) Médico Interno de Pregrado, Hospital General de Tampico "Dr. Carlos Canseco"

(2) Residente 2º año Medicina Interna, Hospital General de Tampico "Dr. Carlos Canseco"

(3) Residente 4º año Medicina Interna, Hospital General de Tampico "Dr. Carlos Canseco"

(4) Epidemiólogo investigador. Coordinador de Investigación, Hospital General de Tampico "Dr. Carlos Canseco". dr.jmtorresb@yahoo.com. Teaching Oral Epidemiology, Biostatistics, Epidemiology Software Epi Info 8 years in Mexico, SPSS, 11 publications.

INTRODUCCIÓN

La cadena de contagios del SARS-CoV-2 se expandió rápidamente desde su primer caso detectado en diciembre del 2019 hasta ser catalogada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020 (1). Cuando en un principio la enfermedad, llamada COVID-19 (por sus siglas en inglés ‘coronavirus disease 2019’) era considerada únicamente una enfermedad respiratoria, por ser este aparato su vía de entrada, actualmente se ha aceptado que es un trastorno que afecta múltiples sistemas del cuerpo (2).

Entre sus daños multisistémicos, la afectación renal ha destacado. En una serie de biopsias renales de 10 pacientes con proteinuria e infección por SARS-CoV-2, confirmada por RT-PCR, se encontró necrosis tubular aguda (ATN) en todas las muestras; entre otros factores comunes estaban hematuria en seis pacientes y una media de creatinina sérica (Scr) de 6.6 mg/d (3). Antes que la lesión tubular aguda, la glomerulopatía colapsante (CG) es la consecuencia fisiopatológica más encontrada, sin embargo, su mecanismo patogénico aún no está bien elucidado (4). Otras posibles causas de lesión renal planteadas son la azotemia prerrenal, microangiopatía trombótica y rabdomiólisis subsecuente.

Algunas teorías postulan que sea un daño secundario a la inflamación sistémica, a la tormenta de citocinas proinflamatorias, respuesta inmune exagerada y disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, se ha detectado expresión de la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE2) en la membrana de los podocitos y borde en cepillo de los túbulos proximales, así como existencia de la nucleoproteína (N) del SARS-CoV-2 en células tubulares, planteando la posibilidad de una infección directa del parénquima renal (2).

Algunos estudios, como el realizado por Chen *et al.*, reportaron una incidencia de lesión renal aguda (LRA, o AKI, por sus siglas en inglés) en pacientes con COVID-19 en un 8.9 %, sin embargo, reconocieron una heterogeneidad y sesgo muy grande entre los estudios consultados para llegar a generalizaciones acertadas (5).

Pérez Echavarría *et al.* mostraron una incidencia de LRA en una población de 266 hospitalizados por COVID-19 de 18 %, y una menor probabilidad de egreso hospitalario por mejoría clínica que aquellos que no desarrollaron lesión renal aguda (6).

Posteriormente, Alenezi *et al.* estudiaron más variables en los pacientes que desarrollaron LRA durante su hospitalización. Encontraron una incidencia global de lesión renal aguda en los pacientes con COVID-19 de 26 %, pero desglosado mostró una incidencia de 56 % en quienes además de la infección desarrollaron síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), mayor a la incidencia de quienes no desarrollaron SIRA, de 6 %. También reportaron como factores de riesgo más comunes la edad, pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y comorbilidades, principalmente hipertensión arterial sistémica (7).

En un reporte transversal retrospectivo de un hospital en México, 30 pacientes hospitalizados con COVID-19 (36.14

% del total de la muestra) desarrollaron LRA durante algún punto de su estancia hospitalaria. De este mismo grupo 17 pacientes fallecieron, lo cual representa un 56.6 % de los que presentaron lesión renal aguda, pero un 70.8 % de las defunciones totales de la población. La mayoría de los que cursaron con lesión renal aguda ingresaron a UCI (20 pacientes, 66.6 %), y estos a la vez conformaban la mayoría de sus ingresos (60.6 %). También reportaron que la mayoría de los pacientes que fallecieron y recibieron algún tipo de terapia con oxígeno suplementario fallecieron, principalmente en ventilación mecánica invasiva (13 defunciones con LRA asociada de 18 pacientes intubados) (8).

La hipoxemia ha sido planteada como un probable factor de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con COVID-19, pero pocos estudios han medido su relevancia en la patogenia de la LRA. Peniche-Moguel, en un estudio transversal retrospectivo de 105 pacientes, encontró una incidencia de 69.5 % de lesión renal aguda. Sin embargo, los resultados al ingreso de presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) e índice de Kirby para evaluar el intercambio gaseoso fueron mayores en los pacientes que desarrollaron LRA, contrario a lo esperado. Aunque sí se encontró una correlación negativa de la saturación arterial de oxígeno (SatO₂) al ingreso para la aparición de lesión renal aguda (9).

El objetivo del estudio fue medir la asociación entre el desarrollo de LRA en los pacientes hospitalizados por COVID-19, evolución de sus biomarcadores y su desenlace clínico.

METODOLOGÍA

El diseño de investigación fue observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo. Se revisaron expedientes de pacientes hospitalizados dentro de la población de estudio en un periodo de tiempo de dos años, de enero del 2020 a diciembre del 2021.

Por mayor accesibilidad, disponibilidad de horarios y sede donde radican los autores, la población designada para el estudio de pacientes hospitalizados por enfermedad COVID-19 fue la perteneciente al Hospital General de Tampico “Dr. Carlos Canseco”. Se realizó un muestreo probabilístico sistemático.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: primero, ser pacientes hospitalizados en el periodo de estudio con el diagnóstico de “COVID-19”. Segundo, tener infección con SARS-CoV-2 ratificada por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). Tercero, contar con resultados de laboratorio con toma de muestra menor a 24 horas posterior a su ingreso hospitalario. Cuarto, contar con una de las siguientes en el expediente: nota de defunción o nota de egreso hospitalario.

Se catalogó la evolución de los pacientes hospitalizados según sus dos posibles resultados al final de su estancia hospitalaria: sobrevivientes y defunciones.

Las variables medidas en el estudio fueron edad, sexo, resultados de laboratorio al ingreso hospitalario (específicamente urea, creatinina sérica, leucocitos abso-

lutos, linfocitos absolutos, neutrófilos absolutos, plaquetas e índice de neutrófilos/linfocitos) y presencia de comorbilidades, específicamente diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y enfermedad renal crónica.

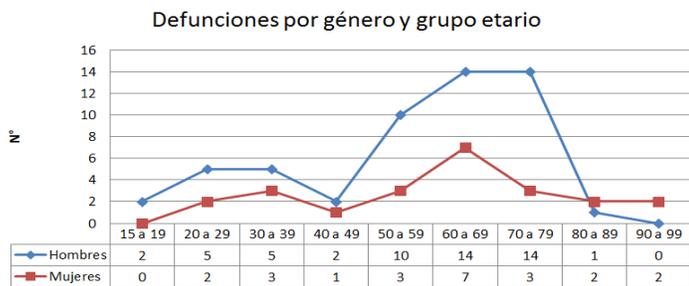
El método de recolección de datos se basó en la revisión de expedientes incluyendo notas de evolución y resultados de laboratorio. Se obtuvo la aprobación por el Comité de Ética en Investigación con el registro 034/2022/CEI-HGT, manejando la información de los sujetos de estudio con criterios de confidencialidad.

Una vez obtenida la información se diseñó una base de datos en Excel para el análisis estadístico mediante estadística descriptiva, distribución de frecuencias y porcentajes para la escala cualitativa y promedios con medidas de dispersión para la escala cuantitativa. El análisis estadístico se dividió en dos etapas: la primera consistió en un análisis univariado de estadística descriptiva, posteriormente bivariado mediante pruebas de diferencia de grupos de la evolución de los pacientes, tomando la significancia estadística de un alfa <0.05 mediante el análisis de chi cuadrada de Mantel-Haenszel, utilizándose el paquete estadístico Epi Info 3.5 de la CDC Atlanta, Ga.

RESULTADOS

El total de la muestra estudiada fue de 139 participantes, compuesta por 41 mujeres (29.5 %) y 98 hombres (70.5 %). Abarcó edades desde los 15 hasta los 99 años tabulados en nueve grupos etarios con amplitud de 10 años.

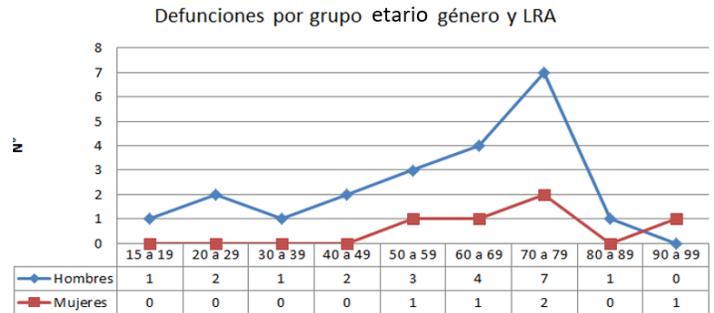
Los grupos etarios que presentaron mayor frecuencia de hospitalización fueron, en primer lugar, el de 60 a 69 años (35 pacientes), seguido del de 50 a 59 años (24 pacientes) y después el de 70 a 79 años (21 pacientes). Los últimos lugares fueron el de 90 a 99 años y el de 15 a 19 años, con solo tres y dos pacientes, respectivamente. La frecuencia de hospitalizaciones en el sexo femenino se mantuvo uniforme a través de todos los grupos etarios, con un máximo de 11 en el grupo de 60 a 69 años, mientras que en el sexo masculino hubo un incremento significativo en la frecuencia de hospitalizaciones entre las edades de 50 a 79 años.



Cuadro 1. Mortalidad por edad y género de los pacientes en hospitalización por COVID-19

Los resultados de la evolución de los pacientes según el grupo etario mostraron una defunción mayor en el grupo de 60 a 69 años, seguido del grupo de 70 a 79 años y después el grupo de 50 a 59 años. En los grupos etarios desde 50 hasta 79 años la frecuencia de defunciones es mayor que los sobrevivientes en ambos sexos; en el resto de los grupos hubo mayor supervivencia que mortalidad. La mortalidad global fue de 56.11 % (p<0.04). (Cuadro 1)

Es importante enfatizar la poca representatividad de la muestra sobre los grupos etarios de 15 a 19 y de 90 a 99 años, debido a que juntas constituyen poco más del 5 por ciento del total de la muestra.



Cuadro 2. Mortalidad por lesión renal aguda, edad y género de los pacientes atendidos en hospitalización por COVID-19

En total, 38 pacientes (27.3 %) desarrollaron LRA durante su estancia hospitalaria, 11 mujeres (7.9 %) y 27 hombres (19.42 %), de los cuales 24 fallecieron (63.1 %), lo cual representa un 31.5 % del total de defunciones; cinco eran mujeres y 19 hombres. El sexo masculino fue el predominante en las defunciones totales y en defunciones con LRA, de los pacientes hospitalizados. (X² p < 0.83). (Cuadro 2)

LRA POR EVOLUCIÓN Y COMORBILIDADES			
Comorbilidades	Con LRA (n=38)	Defunciones con LRA (n=24)	Defunciones sin LRA (n=52)
DM2	13 (34.21 %)	9 (37.5 %)	15 (28.85 %)
HAS	18 (47.37 %)	11 (45.83 %)	10 (19.23 %)
ERC	7 (18.42 %)	3 (12.5 %)	2 (3.85 %)

Cuadro 3. Lesión renal aguda y comorbilidades de los pacientes fallecidos atendidos en hospitalización por COVID-19

Se contabilizó la presencia de comorbilidades asociadas. La más común fue la hipertensión arterial sistémica, en 47 % de los pacientes (RM 1.05 con un IC95 % de 0.50 – 2.20), seguida de diabetes mellitus en 34 % de ellos (RM 0.62 con un IC95 % de 0.29 – 1.33). Los pacientes que previamente pre-

sentaban ERC se observaron con el mayor riesgo de defunción (RM 2.07 con un IC95 % de 0.64 – 6.67). La hipertensión arterial sistémica se mantuvo como la comorbilidad más frecuente en las defunciones con LRA asociada (RM 1.62 con un IC.95 % de 0.75 – 3.47). (Cuadro 3)

En el Cuadro 4 se recopilan y contrastan los resultados promedio de los pacientes separados por tipo de evolución y presencia, o ausencia, de lesión renal aguda. En general, los pacientes que desarrollaron LRA, independiente de su desenlace clínico, tuvieron valores más críticos en casi todos los parámetros al momento de su ingreso. Los promedios de creatinina sérica, BUN y urea alcanzaron una elevación de casi cinco veces en quienes desarrollaron lesión renal aguda, a diferencia de quienes no la desarrollaron. El grado de leucocitosis mostró incremento en las defunciones, sin embargo, se observaron resultados mayores en los sobrevivientes que desarrollaron LRA que en los fallecidos que no la desarrollaron. El conteo de linfocitos y neutrófilos absolutos, en todos los grupos se mantuvo por debajo del límite normal inferior de 1000 células/ μ L y por arriba del límite normal superior de 7500 células/ μ L, respectivamente. Aunque los resultados de los linfocitos y neutrófilos en los pacientes que sobrevivieron, pero padecieron lesión renal aguda durante su estancia, fueron casi iguales a quienes fallecieron sin haber desarrollado LRA. Destaca en el índice N/L, los valores más altos reportados fueron en las defunciones sin lesión renal aguda asociada.

DISCUSIÓN

Anteriormente, Pérez-Echavarría mostró algunas similitudes de su muestra con la usada en este estudio, entre ellas el predominio del sexo masculino y de la hipertensión arterial sistémica en los pacientes con COVID-19 (6).

En otro estudio, Vázquez-Cantú también reportó la HAS como la comorbilidad más predominante en quienes desarrollaron LRA. En su muestra, de 262 pacientes, 46 (18 %) desarrollaron lesión renal aguda de los cuales fallecieron 34, lo que representa 85 % de la mortalidad global del estudio; además la frecuencia de lesión renal aguda mostró una tendencia hacia los grupos etarios de mayor edad (10).

Hernández reportó tendencias similares en sexo (hombres representaban un 66.7 %), comorbilidad (incidencia de HAS de 48 %) y edad (promedio de 63.7 %). Encontró una mortalidad de hasta 93.6 % (104 pacientes) (11).

Ng J *et al.*, en un estudio de 9657 pacientes, reportaron una incidencia de LRA en 39.9 %. A diferencia del grupo que no desarrolló lesión renal aguda, estos pacientes tuvieron mayor proporción de comorbilidades, estancia intrahospitalaria prolongada (3-8 días vs. 6.9-20.9 días en LRA sin terapia de reemplazo renal (TRR) vs. 19-46 días en LRA con TRR), significativamente mayor mortalidad (7.3 % sin LRA vs. 46.4 % en LRA sin TRR vs. 79.3 % con TRR) (12).

Hamilton *et al.* reportaron que el desarrollo de lesión renal aguda asociada a COVID-19 se vinculó con mayor mortalidad sobre quienes no lo desarrollaron (52.4 % vs. 26.3 %), y mayor morbilidad al punto de requerir admisión a la unidad de cuidados intensivos (34.8 % vs. 11.2 %) y de ahí ventilación mecánica (86.3 % vs. 66.3 %) (13).

En pocos estudios la utilidad de los biomarcadores urinarios también se ha analizado. Ménez *et al.* (14) mostraron al EGF, MCP-1, con asociación significativa en la evolución clínica, y un potencial discriminatorio individual de cada uno mayor que la albuminuria, incluso mostraron capacidad de detectar LRA subclínica antes de manifestarse clínicamente medible con creatinina sérica. Enríquez-Noyola detectó al biomarcador urinario NGAL con probable poder predictivo de lesión renal aguda en los pacientes, sin embargo, no hay

BIOMARCADORES POR EVOLUCIÓN					
Laboratorios	Sobrevivientes (n=63)		Defunciones (n=76)		Valor p
	Sin LRA (n=49)	Con LRA (n=14)	Sin LRA (n=52)	Con LRA (n=24)	
Creatinina	0.7 ± 0.2	3.3 ± 3.0	0.7 ± 0.2	3.39 ± 3.6	0.42
BUN	17.3 ± 6.9	55.0 ± 33.4	23.44 ± 10.6	58.58 ± 31.3	0.03
Urea	37.03 ± 14.8	117.66 ± 71.5	50.14 ± 22.7	125.36 ± 66.9	0.03
Leucocitos	9.83 ± 4.7	11.57 ± 7.2	11.65 ± 5.8	13.23 ± 5.1	0.04
Linfocitos	841 ± 46	749 ± 586	757 ± 556	866 ± 552	0.07
Neutrófilos	8528.24 ± 4281.9	10221.07 ± 6697.9	10416.01 ± 5486.2	11822.20 ± 4968.3	0.03
Plaquetas	302.93 ± 129.3	232.86 ± 148.1	260.23 ± 122.9	238.45 ± 146.2	0.14
Índice N/L	12.87 ± 8.9	16.42 ± 11.1	20.89 ± 19.2	18.12 ± 11.3	0.01

Cuadro 4. Lesión renal aguda y biomarcadores de acuerdo con evolución de los pacientes atendidos en hospitalización por COVID-19

resultados sobre los pacientes que no están críticamente enfermos como para llegar a conclusiones acertadas (15).

CONCLUSIONES

Las defunciones con LRA asociada a COVID-19 presente representaron aproximadamente 2/3 de la mortalidad global. En este mismo subgrupo predominó el sexo masculino y la hipertensión arterial sistémica como comorbilidad. Los resultados de exámenes de laboratorio al ingreso mostraron una tendencia a ser elevados cuando desarrollaron lesión renal aguda independiente de su desenlace clínico. Debido a que no se pudieron obtener más resultados de exámenes de días posteriores, no se pudo evaluar si la prevalencia de LRA se asociaba a peores resultados. También, se sugiere evaluar en la misma población el uso de biomarcadores urinarios para estadificar la lesión renal.

REFERENCIAS

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. Vol. 91, *Acta Biomed* 2020; 91(1):157-60.
2. Cabello-Ganem A, Espino-Rojas MF, Ramírez-Perea F, López-Ávila A. Cardiovascular, hematological and renal implications of COVID-19. *Med Int Méx* 2021 Sep 1; 37(5):813-26.
3. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, *et al.* COVID-19–Associated Kidney Injury: A case series of kidney biopsy findings. *JASN*. 2020 Sep 1; 31(9):1948-58.
4. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and pathology of Acute Kidney Injury in patients with COVID-19. Vol. 27, *Adv Chronic Kidney Dis*. W.B. Saunders; 2020:365-76.
5. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, Wu IW, Hung MJ, Chen YC. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2020.
6. Pérez-Echavarría AI, Yáñez-Morales M, Camarillo-Cisneros J, Ramos-Luján FA, Saad-Manzanera MI, Contreras-Pacheco AE, *et al.* Acute kidney injury as a predictor of hospital discharge in COVID-19 patients. *Med Int Méx*. 2021 Sep 1; 37(5):721–7.
7. Alenezi FK, Almeshari MA, Mahida R, Bangash MN, Thickett DR, Patel JM. Incidence and risk factors of acute kidney injury in COVID-19 patients with and without acute respiratory distress syndrome (ARDS) during the first wave of COVID-19: a systematic review and Meta-Analysis. *Renal Failure*. 2021 Dec 9; 43(1):1621-33.
8. Prado Lozano PM, Cortés Colula F, Delgado Nava M, Macías Valadez AF, Luna Hernández AM, Mesinas Garriido M, *et al.* Lesión renal aguda en COVID-19. Análisis en el Hospital Angeles Mocel. *Acta Med Grupo Angeles*. 2021; 19(2):236–43.
9. Peniche-Moguel KG, Sánchez-Díaz JS, de la Cruz-Rocha MG. La hipoxemia como factor de riesgo de lesión renal aguda en COVID-19. *Med Int Méx*. 2022; 38(2):281-7.
10. Vázquez-Cantú BV. Impacto de la lesión renal aguda en la mortalidad de pacientes con COVID-19 atendidos en

el Hospital Universitario de Puebla [Tesis]. Benemérita Universidad de los Ángeles Puebla; 2021.

11. Hernández-Delgado N, Guzmán-Flor C. Lesión renal aguda como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con SIRA por COVID-19. Tesis Esp. Urgencias, IMSS 24 Poza Rica. Univ Veracruzana; Feb 2022.

12. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, *et al.* Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021 Feb 1; 77(2):204-215.

13. Hamilton P, Hanumapura P, Castelino L, Henney R, Parker K, Kumar M, *et al.* Characteristics and outcomes of hospitalised patients with acute kidney injury and COVID-19. *PLoS ONE*. 2020 Nov 1; 15(11 November).

14. Menez S, Moledina DG, Thiessen-Philbrook H, Wilson FP, Obeid W, Simonov M, *et al.* Prognostic significance of urinary biomarkers in patients hospitalized with COVID-19. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022 Feb 1; 79(2):257-267.e1.

15. Enríquez-Noyola RV. Biomarcadores de lesión renal aguda (microalbuminuria y ngal urinario) en pacientes con SARS-COV-2. Tesis Esp. Nefrología. UANL; Feb. 2022.