



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

Alteración en las pruebas hepáticas en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV2 en México

TESIS

Que para obtener el título de
Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Isabel Gutiérrez Lozano

TUTOR DE TESIS

Aldo Torre Delgadillo



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. Antecedentes
 - 1.1. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)
 - 1.1.1. Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2
 - 1.1.2. Epidemiología
 - 1.1.3. Manifestaciones clínicas
 - 1.1.4. Factores pronósticos
 - 1.1.5. Métodos diagnósticos
 - 1.1.6. Hallazgos en laboratorio
 - 1.1.7. Estudios de imagen
 - 1.1.8. Tratamiento
 - 1.1.9. Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19
 - 1.2. Lesión hepática asociada a COVID-19
 - 1.2.1. Fisiopatología
 - 1.2.2. Factores asociados a la lesión hepática por COVID-19
 - 1.2.3. Alteración de las pruebas hepáticas como factor pronóstico en COVID-19
 - 1.2.4. Enfermedad hepática preexistente en pacientes con COVID-19
 - 1.2.5. Enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) y COVID-19
2. Planteamiento del problema
3. Objetivos
 - 3.1. Objetivo primario
 - 3.2. Objetivos secundarios
4. Justificación
5. Material y métodos
 - 5.1.1. Diseño
 - 5.1.2. Criterios de selección
6. Análisis estadístico
7. Resultados
8. Discusión
9. Conclusión
10. Bibliografía

1. ANTECEDENTES

1.1. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

Los coronavirus son una familia de diversos virus que, en seres humanos, pueden causar cuadros respiratorios de severidad variable. En el 2002 y en el 2012 se detectaron dos coronavirus altamente patogénicos capaces de provocar enfermedades respiratorias severas en el ser humano: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) respectivamente. A finales del año 2019 un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 se detectó en la ciudad de Wuhan, China.¹ El SARS-CoV-2 parece tener su reservorio natural en los murciélagos, sin embargo, por medio de recombinaciones y variaciones genéticas, es capaz de infectar al ser humano.² La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), por su alta infectividad, se esparció rápidamente alrededor de todo el mundo, declarándose por la OMS como pandemia solo 3 meses después de su descubrimiento.¹

1.1.1 Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus grandes de RNA monocatenario que se encuentran en el ser humano y otros mamíferos como perros, gatos, gallinas, ganado, cerdos y aves.² La familia *Coronavirinae* consiste en 4 géneros, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*.³ Los coronavirus más frecuentes son los causantes de resfriado común en pacientes inmunocompetentes.² Los *Betacoronavirus* incluyen al SARS-CoV, el MERS-CoV y más recientemente, el SARS-CoV-2.³ Este último es un virus de 60 a 140 nm de diámetro, con espigas características de entre 9 y 12 nm, lo que le da al virion una apariencia de corona solar.²

Al inicio de la infección, el SARS-CoV-2 afecta a las células del epitelio nasal y bronquial y a los neumocitos por medio de la proteína estructural spike (S), que usa como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).^{1,2} La ECA2 se encuentra en múltiples órganos y sistemas, entre ellos los pulmones, el sistema cardiovascular, riñones, páncreas, intestinos, hígado, tejido adiposo y sistema

muscular y nervioso.⁴ La proteasa transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2), que se encuentra expresada en las células blanco del huésped, promueve la entrada del virus a las células por medio de la unión de la proteína S del SARS-CoV-2 con la ECA2.² Al igual que otras infecciones virales, como influenza, el SARS-CoV-2 ataca y destruye a los linfocitos T. Además, la respuesta inflamatoria que genera el virus afecta la linfopoyesis e incrementa la apoptosis de linfocitos. Todos estos factores llevan a que la COVID-19 se presente frecuentemente con linfopenia, en ocasiones profunda.²

En estadios más avanzados de la infección, al acelerarse la replicación viral, la integridad de la barrera epitelio-endotelial se ve comprometida. Además, el SARS-CoV-2 infecta a las células endoteliales de los capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y favoreciendo la llegada de monocitos y neutrófilos.² Histopatológicamente se ha demostrado la presencia de daño alveolar difuso, formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos y depósitos de fibrina en el pulmón de los pacientes con COVID-19 severo, hallazgos característicos del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).¹ Estos cambios histopatológicos llevan finalmente a una disfunción de la barrera endotelial pulmonar y a una alteración en la transmisión de oxígeno alveolo-capilar y en la capacidad de difusión del oxígeno en el pulmón de los pacientes con esta enfermedad.²

Por otro lado, en casos de COVID-19 severo se ha demostrado una activación fulminante de la coagulación y consumo de factores procoagulantes. Un reporte de Wuhan, China, indicó que 71% de los pacientes estudiados que murieron por COVID-19 cumplían criterios de coagulación intravascular diseminada.⁵ La inflamación pulmonar y el daño en las células endoteliales podría resultar en formación de microtrombos, contribuyendo a la alta incidencia de complicaciones trombóticas que se ha reportado en pacientes críticos con COVID-19.⁶

1.1.2 Epidemiología

El periodo de incubación de la infección por SARS-CoV-2 es de aproximadamente 5 días (rango intercuantil (RIC) 2-7 días). Aproximadamente el 97.5% de los individuos que desarrollarán síntomas, lo harán dentro de los primeros 11.5 días de la infección. La media de días entre el inicio de síntomas y la admisión hospitalaria es de 7 días (RIC de 3-9 días).²

El SARS-CoV-2 se transmite más frecuentemente por medio de gotas generadas al hablar, toser o estornudar. La exposición prolongada con una persona infectada (a menos de 6 pies por al menos 15 minutos) e incluso exposiciones menores en individuos sintomáticos se asocian con incremento del riesgo de la transmisión, mientras que una exposición corta con individuos asintomáticos tiene un riesgo bajo de transmisión. También puede haber contagio por superficies contaminadas o por aerosoles.²

La edad media de hospitalización por COVID-19 es de entre 43 y 73 años. Entre el 74 y el 86% de los pacientes hospitalizados son mayores de 50 años y en la mayoría de las cohortes se ha descrito una predilección para hospitalización de pacientes hombres de aproximadamente el 60%.² En general, los hombres mayores con comorbilidades son más propensos a desarrollar enfermedad respiratoria severa que requiera hospitalización y tienen una mortalidad más alta, mientras que la población joven y los niños presentan típicamente una enfermedad leve.^{1,7}

1.1.3 Manifestaciones clínicas

El COVID-19 tiene un rango amplio de manifestaciones clínicas, desde síntomas generales como fiebre y malestar general hasta neumonía severa y SDRA con mortalidad alta. La mayoría de los casos se presentan de forma leve; en un reporte de 72,314 casos en China, el 81% de los fueron clasificados como leves, 14% casos severos, definidos como la presencia de disnea, saturación de oxígeno $\leq 93\%$, fracción de presión parcial de oxígeno arterial a radio de oxígeno inspirado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 y/o infiltrados pulmonares de $> 50\%$ en 24 a 48 horas, y 5% fueron críticos, definidos como aquellos con falla respiratoria, choque séptico y disfunción multiorgánica.⁷

Los síntomas más frecuentes en pacientes hospitalizados por COVID-19 son fiebre (en hasta 90% de los casos), tos seca (60-86%), disnea (53-80%), fatiga (38%), náusea/vómito o diarrea (15-39%) y mialgias (15-44%).² También se puede presentar con síntomas gastrointestinales aislados.⁸ Las alteraciones en la olfacción y el gusto se han reportado en 64 a 80% de los casos, y la presencia de anosmia o ageusia puede ser la única manifestación en el 3% de los casos.⁹

Además de las complicaciones respiratorias, el COVID-19 se puede presentar con complicaciones cardíacas, cerebrales, hepáticas, renales y de coagulación. Se han reportado casos de miocarditis,

cardiomiopatías, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica secundarias a COVID-19.¹⁰ Eventos vasculares cerebrales agudos y encefalitis son complicaciones neurológicas raras que se han observado en casos de enfermedad severa.¹¹ Los eventos tromboembólicos venosos y arteriales ocurren en 10 a 25% de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Este número incrementa a 31-59% en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva (UTI).^{12,13,6}

Aproximadamente 17 a 35% de los pacientes con COVID-19 son tratados en una UTI, de los cuales entre 29 y 91% requieren manejo con ventilación mecánica invasiva. La principal causa de ingreso a UTI es la falla respiratoria hipoxémica, sin embargo los pacientes con COVID-19 también pueden presentar otras complicaciones severas como lesión renal aguda (9%), disfunción hepática (19%), sangrado y disfunción en la coagulación (10-25%) y choque séptico (6%).²

1.1.4 Factores pronósticos

La mortalidad global intrahospitalaria del COVID-19 es de entre 15 y 20% y de 40% de aquellos pacientes que requieren manejo en UTI. Sin embargo, las tasas de mortalidad varían de forma significativa en diferentes cohortes, reflejando las diferencias en criterios de admisión, identificación de casos, diferente acceso a recursos de salud y terapéuticas aplicadas.

La edad es el factor del que se ha encontrado mayor asociado con el incremento en la severidad y mortalidad del COVID-19. En un reporte con más de 70,000 pacientes en China, los pacientes entre 70 y 79 años tuvieron una mortalidad del 8%, mientras que en los mayores de 80 años fue del 14.8%.⁷ En 5700 pacientes en Nueva York, la mortalidad hospitalaria fue de menos de 5% en pacientes menores de 40 años, de 35% en pacientes entre 70 y 79 años y mayor al 60% en pacientes entre 80 y 89 años.¹⁴

Otros factores asociados con incremento en la mortalidad son la presencia de ciertas enfermedades crónico-degenerativas. Entre el 60 y el 90% de los pacientes que requieren hospitalización tienen alguna comorbilidad.² Las comorbilidades más frecuentes en pacientes hospitalizados incluyen hipertensión arterial (en 48 a 57%), diabetes (17-34%), enfermedad cardiovascular (21-28%), enfermedad pulmonar crónica (4-10%), enfermedad renal crónica (3-13%), malignidad (6-8%) y enfermedad hepática crónica (<5%).^{2,14,15} La tasa de fatalidad en un reporte en China fue del 10.5% en pacientes con enfermedad

cardiovascular, 7.3% en diabetes, 6.3% en enfermedad pulmonar crónica, 6% en hipertensión y 5.6% en cáncer.⁷

1.1.5 Métodos diagnósticos

La detección molecular del SARS-CoV2 por medio de ácidos nucleicos es el estándar de oro de diagnóstico del COVID-19. Las pruebas han buscado diferentes blancos, como el marco abierto de lectura (ORF1b) y los genes N, E o S. Usualmente se buscan ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias, ya sea mediante hisopos orales o nasofaríngeos, esputo o secreción bronquial. La reacción en cadena de polimerasa (PCR), mediante la cual se detecta el material genético del virus, ha demostrado tener falsos negativos de forma frecuente.¹ Factores que contribuyen a la veracidad de la prueba son la calidad de la toma de la muestra, el tiempo de la exposición y el sitio de toma de muestra.² Un modelo reportó que la sensibilidad de la PCR es del 33% si se toma 4 días después de la exposición al virus, 62% en el día de inicio de la sintomatología y 80% después de 3 días de síntomas.^{16,17} Por otro lado, las muestras que se obtienen de muestras respiratorias bajas, como mediante un lavado bronquioalveolar, tienen una sensibilidad mayor.² Por ejemplo, de 1070 especímenes tomados en pacientes con COVID-19 en China, la muestra obtenida por lavado bronquioalveolar tuvo una tasa de positividad para SARS-CoV-2 de 93%, seguido de expectoración (72%), hisopado nasal (63%) y finalmente hisopado faríngeo (32%).¹⁶

Las pruebas serológicas aparecieron más recientemente como alternativa diagnóstica y como medida de respuesta a inmunidad o vacunación. Los anticuerpos IgM son detectables a partir de los 5 días de infección, siendo más altos 2 a 3 semanas después del inicio de síntomas; mientras que los anticuerpos IgG aparecen aproximadamente a los 14 días de la infección y pueden mantenerse positivos por varios meses.²

1.1.6 Hallazgos en laboratorio

La anomalía hematológica más frecuente es la linfopenia, la cual se observa en hasta 83% de los pacientes hospitalizados con COVID-19.^{18,19} De igual forma frecuentemente se puede observar trombocitopenia leve (30%), niveles elevados de dímero-D (43-60%) y en algunos casos un tiempo de

protrombina prolongado (en >5% de los casos).² La deshidrogenasa láctica (DHL) se encuentra elevada hasta el 40% de los casos.²⁰

En una revisión sistemática de 2874 pacientes en China, en su mayoría hospitalizados (88%), se reportaron los hallazgos de laboratorio típicamente observados en pacientes con COVID-19. La elevación de la proteína C reactiva (PCR) se observa en >60% de los casos, también se encuentran elevados la deshidrogenasa láctica (DHL) (50-60%), la alanino aminotransferasa (ALT) (25%) y la aspartato aminotransferasa (AST) (33%). Aproximadamente 75% de los pacientes tenían hipoalbuminemia.²¹

1.1.7 Estudios de imagen

La tomografía computarizada simple de tórax (TC) es el estudio de imagen de elección en pacientes con sospecha de COVID-19. La TC incluso puede ser útil como método diagnóstico, ya que en la mayoría de los casos, los pacientes con infección por SARS-CoV-2 muestran hallazgos tomográficos típicos.^{1,22,23} El hallazgo radiográfico más frecuentemente encontrado es la presencia de opacidades en vidrio despolido, que típicamente son posteriores o periféricas.^{18,20,24,25} Estas opacidades suelen tener márgenes mal definidos, broncograma aéreo asociado, engrosamiento septal o interlobulillar y engrosamiento de la pleura adyacente.²⁶ En etapas tempranas de la enfermedad la TC puede ser normal en aproximadamente 15% de los casos y la radiografía de tórax en hasta 40%.¹⁹

1.1.8 Tratamiento

Hasta el día de hoy no existe un tratamiento específico o antiviral efectivo contra la infección por SARS-CoV-2, pero ciertas terapias han demostrado algunos beneficios relevantes.

La terapia de soporte es de las partes más importantes en el manejo del COVID-19, específicamente la terapia con oxígeno. Más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxígeno suplementario. Pacientes que no responden a oxigenoterapia convencional requieren administración de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

Varias terapias farmacológicas han mostrado ciertos beneficios controversiales, entre ellos tratamientos antivirales como remdesivir, terapias inmunomoduladoras como tocilizumab, ruxolitinib y baricitinib, antiinflamatorios como dexametasona y anticoagulantes.²

1.1.9 Manifestaciones extrapulmonares de COVID-19

En pacientes con COVID-19, a pesar de que ocasiona de forma más significativa y frecuente una enfermedad respiratoria, se han observado varias manifestaciones extrapulmonares.²⁷ Hasta el momento, se ha encontrado evidencia que sugiere afección por SARS-CoV-2 en los sistemas hematológico, cardiovascular, renal, gastrointestinal y hepatobiliar, endocrinológico, neurológico, oftálmico y dermatológico.²⁸

En el tracto gastrointestinal se han reportado datos que sugieren afección por COVID-19 e incluso se ha demostrado la presencia de RNA de SARS-CoV-2 en heces. Una revisión sistemática de 29 estudios (n=6064) de pacientes con COVID-19 encontró que la prevalencia de síntomas digestivos fue de aproximadamente 15% (10-21% con IC 95%). Los síntomas gastrointestinales más frecuentes fueron diarrea (9%), náusea o vómito (6%) y dolor abdominal (3%). La prevalencia de lesión hepática obtenida de 12 estudios (n=1267) fue del 19%, con elevación de ALT en el 18%, AST en 21% y bilirrubina total en el 6%.⁸ En esta revisión sistemática, la proporción de pacientes con COVID-19 severo o crítico fue significativamente mayor en pacientes con síntomas gastrointestinales, en comparación con pacientes que no tuvieron este tipo de sintomatología (OR 3.97, 1.49 - 10.62 IC 95%). De igual forma, la presencia de lesión hepática, ya sea con elevación de ATL, AST o bilirrubina total, fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 severo.⁸

1.2 Lesión hepática asociada a COVID-19

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con COVID-19 desarrollarán alteraciones en las pruebas hepáticas.²⁹ En una revisión sistemática que incluyó a 64 estudios con un total de 11245 pacientes con COVID-19, se reportó una elevación de AST en el 23.2%, ALT en 21.2%, bilirrubinas totales en 9.7%, GGT en 15% y fosfatasa alcalina (FA) en 4%.³⁰

1.2.1 Fisiopatología

El mecanismo de lesión hepática por COVID-19 es diverso. Uno de ellos parece ser la disfunción en los colangiocitos que provoca SARS-CoV-2 al unirse a la ECA2 que se expresa en dichas células, produciendo una respuesta inflamatoria que lleva a daño hepático.³¹ La expresión de ECA2 es considerablemente mayor en colangiocitos (59%) que en hepatocitos (2.6%),³² lo que podría explicar porqué SARS-CoV-2 no causa como tal una hepatitis viral.³³ Sin embargo, se ha demostrado un incremento de la expresión de ECA2 en los hepatocitos con presencia de lesión hepática, lo que podría llevar a un daño hepático directo mediado por el virus,²⁹ como lo reportan algunas biopsias de hígado en autopsias de pacientes con COVID-19, en las que se encontraron partículas del virus en el citoplasma de los hepatocitos, con daño citopático asociado.³⁴ Otros reportes histológicos varían desde esteatosis microvesicular con actividad mixta lobular y portal leve, hasta necrosis focal, con detección del virus en el hígado en algunos casos.³⁵

De igual forma, ciertas alteraciones vasculares podrían estar involucradas en el daño hepático producido por SARS-CoV-2. En un estudio post-mortem de 48 pacientes con COVID-19 severo se demostraron alteraciones vasculares hepáticas caracterizadas por un incremento en las ramas de la circulación portal y los vasos sinusoidales, así como trombosis portales y sinusoidales con incremento marcado de la fibrosis del tracto portal.³⁶

Los cambios en la bioquímica hepática podrían además aparecer como resultado de una respuesta inflamatoria sistémica, hipoxemia inducida por la neumonía y/o lesión hepática inducida por fármacos.³³ Curiosamente, a pesar de la presencia de ECA2 en los colangiocitos, la mayor parte de los pacientes desarrollan hipertransaminasemia, lo que orienta a que la disfunción hepática ocasionada por COVID-19 resulte en mayor grado por la tormenta de citosinas que acompaña a esta enfermedad que por un efecto citopático directo ocasionado por el virus.³⁷

En un estudio en Italia describieron los hallazgos histopatológicos en el hígado de 48 pacientes que murieron por insuficiencia respiratoria por COVID-19, encontrando que el daño hepático está caracterizado por disminución en el flujo sanguíneo por daño vascular, similar a lo observado en el síndrome hepato-pulmonar y la venopatía portal obliterativa. Las alteraciones que se han descrito en las

pruebas hepáticas podrían deberse a necrosis del parénquima por trombosis sonusoidal y de la vasculatura portal.³⁸

1.2.2 Factores asociados a la lesión hepática por COVID-19

En una cohorte de 5771 pacientes con COVID-19 en China se realizó un análisis de regresión logística ordinal, en el que se encontró que los factores de riesgo asociados de forma independiente con el desarrollo de lesión hepática fueron: el sexo masculino, la presencia de disnea, el uso de corticosteroides, la neutrofilia y la linfopenia. Así mismo, se encontró que el uso de corticosteroides (OR 2.4, IC 95%, 2.1-2.9, $P < 0.001$), el sexo masculino (OR 2.3, IC 95%, 2.0-2.6, $P < 0.001$) y la fiebre (OR 1.4, IC 95%, 1.2-1.7, $P < 0.001$) fueron los factores asociados con mayor riesgo de elevación de ALT específicamente; mientras que el uso de antifúngicos (OR 2.5, IC 95%, 1.2-5.3, $P = 0.012$), la linfopenia (OR 2.21, IC 95%, 1.8-2.5, $P < 0.001$) y el uso de corticosteroides (OR 1.9, IC 95%, 1.6-2.3, $P < 0.001$), con el mayor riesgo de elevación de AST.³⁹

En un estudio retrospectivo con 788 pacientes hospitalizados por COVID-19 en la provincia de Zhejiang, China, buscó investigar las características y desenlaces clínicos asociados con la presencia de elevación de las enzimas hepáticas. Después de hacer un análisis de regresión logística univariada se encontró que los factores de riesgo asociados de forma independiente con la elevación de pruebas hepáticas durante la hospitalización fueron el género masculino (OR 1.55, (IC 95%, 1.13-2.12), $P = 0.006$), tener sobrepeso (2.14 (1.41-3.2) $P = 0.001$), historia de tabaquismo (1.83 (1.04-3.23), $P = 0.036$), contacto con pacientes confirmados (1.41 (1.03-1.92), $P = 0.031$), diarrea (1.81 (1.06-3.09), $P = 0.002$), y hemoglobina (1.021 (1.01-1.03) $P < 0.001$) y procalcitonina (10.81 (1.15-101.50), $P = 0.03$) alteradas al ingreso. Por otro lado, los pacientes en el grupo de enzimas hepáticas alteradas (definido por la elevación de ALT >35 en hombres y 25 en mujeres) tenían un IMC mayor y la proporción de pacientes con sobrepeso fue significativamente mayor (72 [54.5%] vs 112 [35.9%], $P < 0.001$). No encontraron diferencia significativa en la severidad de la enfermedad o el tiempo de hospitalización entre el grupo con o sin elevación de pruebas hepáticas.⁴⁰

1.2.3 Alteración de las pruebas hepáticas como factor pronóstico en COVID-19

En uno de los estudios iniciales en Wuhan, China, en el que se reportaron las características clínicas y demográficas de pacientes con neumonía por SARS-CoV2, se encontró que los niveles de ALT, AST y bilirrubinas totales (BT) eran mayores en pacientes que estuvieron ingresados en la UTI en comparación con los que no estuvieron ingresados ahí (ALT media de 35 vs 23 U/L, $P = 0.007$, AST media de 52 vs 29 U/L, $P < 0.001$, y BT 11.5 vs 9.3 mmol/L, $P < 0.001$).²⁰

La asociación europea del estudio del hígado (EASL por sus siglas en inglés) publicó un estudio que incluyó a 471 pacientes con infección por COVID-19, de los cuales el 76% tuvieron alteración de las pruebas hepáticas y 21% presentaron lesión hepática durante la hospitalización. Además encontraron una relación con la presencia de alteración de las pruebas hepáticas con patrón hepatocelular o mixto con mayor riesgo de progresión a enfermedad severa (OR 2.73; IC 95% 1.19–6.3, y 4.44, 95% IC 1.93–10.23, respectivamente).⁴¹

Por su parte, la Asociación Latinoamericana del Estudio del Hígado (ALEH) realizó una cohorte que incluyó a 38 hospitales en 11 países de Latinoamérica, entre ellos México, que incluyó a 1611 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales, el 45.2% (IC 42.7–47.7) tenían pruebas hepáticas anormales a su ingreso. La presencia de pruebas hepáticas alteradas se asoció con un incremento independiente en la mortalidad (OR 1.5 (IC 1.1-2.0); $P = 0.01$), y COVID-19 severo (OR 2.6 [2.0–3.3], $P < .0001$).⁴²

En una cohorte en Estados Unidos de 2215 adultos ingresados en la unidad de terapia intensiva por COVID-19, la presencia de disfunción hepática se asoció de forma independiente con mayor mortalidad (OR, 2.61; 95% IC, 1.30–5.25), a diferencia de la presencia de hipertensión y diabetes, que no parecieron asociarse con dicho desenlace.⁴³

Piano, Salvatore et al. realizaron un estudio retrospectivo de 565 pacientes italianos hospitalizados por COVID-19 entre febrero y abril del 2020 en el que se dividieron a los pacientes en 2 grupos, aquellos con elevación de enzimas hepáticas en los primeros 7 días de hospitalización y aquellos sin alteraciones en las mismas. Se encontró que los pacientes con pruebas hepáticas alteradas tuvieron mayor tasa de traslado a UTI (20% vs 8%; $P < .001$), mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (14% vs 6%; $P = .005$) y

ventilación mecánica no invasiva (11% vs 5%; $P = .021$), mayor prevalencia disnea (55% vs 42%; $P = .003$), mayor frecuencia respiratoria (22 vs 20 lpm; $P < .001$), mayor presencia de consolidaciones en la radiografía de tórax (44% vs 32%; $P = .006$), lesión renal aguda (22% vs 13%, $P = .009$) y una relación menor de índice saturación de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno ($\text{SatO}_2 / \text{FiO}_2$) e índice presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$). Además, se realizó un análisis de regresión logística multivariado ajustado por varias variables clínicas, donde se encontró que los pacientes con alteraciones en las pruebas hepáticas tenían un mayor riesgo independiente de mortalidad o traslado a UTI (OR = 3.53; IC 95% 1.97-6.35, $P < .001$).⁴⁴

En China se realizó una cohorte retrospectiva multicéntrica en la que participaron 10 hospitales diferentes de la provincia de Hubei, con un total de 5,771 pacientes, en los que se encontró que los niveles de AST y ALT al ingreso fueron más altos en los pacientes graves en comparación con los no graves (ALT 23 U/L [15-38] vs 26 U/L [17-45], $P < 0.001$; AST 22 U/L [17-31] vs 31 U/L [21-46], $P < 0.001$; respectivamente), mientras que los niveles de FA y BT al ingreso fueron similares en ambos grupos (FA 65 U/L [51-83] vs 63 U/L [50-84], $P = 0.63$; BT 10.3 U/L [7.9-14] vs 10.6 U/L [7.9-15], $P = 0.053$; respectivamente). Se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox en el que se encontró que la elevación de AST, ALT, FA y BT se asociaron con aumento del riesgo de mortalidad. De todos los parámetros, la elevación de AST se asoció con el mayor riesgo de mortalidad (AST 40-120 U/L = HR 4.8, IC 95%, 3.3-6.8, $P < 0.001$; AST >120 U/L = HR 14.8, IC 95%, 9.6 - 22.9, $P < 0.001$).³⁹

Otros autores han reportado asociación de pruebas hepáticas alteradas con mayor tiempo de estancia intrahospitalaria. Un estudio en el Hospital Jinyitan en Wuhan, China, describió a 79 casos de COVID-19 confirmado, encontrando que los pacientes con pruebas hepáticas alteradas tuvieron mayor tiempo de hospitalización (15.4 vs 11.4 días, $P = 0.01$).⁴⁵

Por otro lado, varios estudios no han podido demostrar la asociación con lesión hepática y peores desenlaces. Un estudio realizado en Milan, con un total de 292 pacientes hospitalizados por COVID-19 encontraron una prevalencia de elevación de AST o ALT >50 U/L de 18.5 y 26.7% respectivamente, así como una gamma glutamil transferasa (GGT) >55 U/L en 36.2%, de FA >150 U/L en 9.6% y BT >1.2 mg/dl en 10.6%. No pudieron encontrar una asociación entre la presentación con pruebas hepáticas alteradas al ingreso y una evolución a una forma más severa de la enfermedad. Al realizar un análisis

univariado de supervivencia de Kaplan-Meier, encontraron que no hubo una asociación significativa entre elevación de pruebas hepáticas con mortalidad o admisión a UTI. El único factor predictor de mal pronóstico que encontraron fue la presencia de FA > 150 U/L (P = 0.048), lo cual podría relacionarse fisiopatológicamente con el hallazgo de ECA2 en los colangiocitos.^{46,47}

Otro estudio sugiere que la presencia de alteración en las pruebas hepáticas no es diferente en infección por SARS-CoV-2 en comparación con pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Ciento quince pacientes en el hospital Zhongnan en Wuhan, hospitalizados por COVID-19 fueron comparados con 119 pacientes con NAC. No se encontró una diferencia significativa en los niveles de ALT o AST entre ambos grupos (11 vs 13 y 17 vs 25 pacientes respectivamente, P > 0.05). La elevación de FA fue incluso menor en pacientes con COVID-19, en comparación con los pacientes con NAC (P < 0.01). Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en la presencia de elevación de BT, GGT o deshidrogenasa láctica (DHL). Se encontró una alta prevalencia de elevación de INR en los pacientes con COVID-19, siendo significativamente mayor que la de los pacientes con NAC (52.1 vs 28% respectivamente, P < 0.01), aunque en la mayoría de los casos (93.3%) esta elevación fue ligera (<1.38). En este mismo estudio, al hacer análisis de regresión logística, se encontró que ningún marcador hepático (ALT, AST, BT, FA, Albúmina, GGT, INR o DHL) se asoció de forma independiente con la presencia de COVID-19 severo.⁴⁸

1.2.4 Enfermedad hepática preexistente en pacientes con COVID-19

En un estudio retrospectivo en 34 diferentes centros en EUA, de un total de 2,780 pacientes hospitalizados por COVID-19, 250 (9%) tenían enfermedad hepática preexistente, de los cuales solo 50 (1.8%) tenían cirrosis. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés) fue la enfermedad hepática crónica (EHC) más frecuentemente descrita (42%). La elevación de ALT (>50 U/L) se encontró en un 46.1% de los pacientes sin EHC y en el 50.6% de los pacientes con EHC. Los pacientes del grupo con EHC tuvieron un riesgo de mortalidad significativamente mayor (RR 2.8, IC 95% 1.9-4.0, P < 0.001), siendo mayor el riesgo en los pacientes con diagnóstico de cirrosis (RR 4.6, IC 95% 2.6-6.0, P < 0.001).

Otra cohorte realizada en 9 hospitales de Massachusetts, Estados Unidos describió las características de una población de 363 pacientes, de los cuales el 69 (19%) tenían EHC, dentro de las cuales la más frecuente fue enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) en el 15.2% y solo 1.7% con cirrosis compensada y 0.8% cirrosis descompensada. Se encontró que los pacientes con EHC tenían mayor elevación de AST y ALT al ingreso ([AST 66.2% vs 38.8%, $P < 0.0001$] y [ALT 38.2% vs 26.9%, $P = 0.06$]) y no hubo diferencia en los niveles de BT, DHL, cuenta plaquetaria e INR. Los pacientes con EHC tuvieron mayor mortalidad intrahospitalaria (23.9% vs 13.2%, $P = .029$), mayor necesidad de ingreso a UTI (49.3% vs 35.0%, $P = 0.028$) y más necesidad de VMI (47.8% vs 30.3%, $P = 0.0055$). Sin embargo, en el análisis multivariado no se encontró una asociación independiente con EHC para mayor mortalidad (OR ajustado 2.00, IC 95% 0.94- 4.28, $P = .07$), pero sí se mantuvo la asociación con la necesidad de ingreso a UTI y de VMI (OR 1.77 IC 95% 1.03-3.40, $P = 0.04$ y OR 2.08 IC 95% 0.94-4.28, $P = 0.0092$ respectivamente). Los autores encontraron que los pacientes con NAFLD tuvieron mayor requerimiento de ingreso a UTI y necesidad de VMI en comparación con las otras etiologías de EHC (50.9 vs 35.2%, $P = 0.0095$ y 49.1 vs 30.4%, $P = 0.006$ respectivamente), y esta asociación se mantuvo incluso después de ajustar por variables confusoras.⁵⁰

1.2.5 Enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) y COVID-19

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se define como la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos en asociación con factores de riesgo metabólicos (particularmente obesidad y diabetes mellitus tipo 2) en la ausencia de consumo excesivo de alcohol.⁵¹

A principios del 2020, un panel de expertos de la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (EASLD) propuso el concepto de enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD por sus siglas en inglés), con el propósito de resaltar la participación de ciertos factores de riesgo cardiovascular y metabólicos en la fisiopatología del desarrollo y progresión de la enfermedad hepática crónica. MAFLD se define con la presencia de ciertos criterios diagnósticos: evidencia imagenológica o histopatológica de esteatosis hepática en adición con uno o más de lo siguiente: sobrepeso/obesidad, presencia de diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de disregulación metabólica. Esta última se definió con la presencia de al menos 2 anormalidades metabólicas de riesgo (hipertensión arterial

sistémica, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, prediabetes, circunferencia de la cintura, índice HOMA de resistencia a la insulina y proteína C reactiva (PCR) plasmática).⁵²

La MAFLD se relaciona de forma estrecha con otros marcadores de disfunción metabólica, como son la obesidad, dislipidemia, hipertensión y diabetes, los cuales tienen una alta prevalencia en nuestro país y han sido descritos como factores de riesgo para presentar una forma severa de COVID-19.

La MAFLD ha sido descrita previamente como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Además, se ha asociado con la presencia de riesgo incrementado de tener infecciones bacterianas independientemente de la presencia de síndrome metabólico.²⁹

Un estudio realizado en 4 centros de la provincia de Zhejiang, China encontró que en pacientes con MAFLD, un incremento en la probabilidad de tener fibrosis hepática, calculada por scores validados (FIB-4 y NAFLD fibrosis score), se asocia de forma independiente con mayor severidad de COVID-19, después de ajustar por sexo, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Esto sugiere que la presencia de MAFLD con riesgo alto de fibrosis hepática, podría asociarse con una presentación más severa de COVID-19, independientemente de las comorbilidades metabólicas. La presencia de MAFLD con fibrosis significativa o avanzada podrían exacerbar la tormenta de citocinas inducida por el virus, posiblemente a través de la liberación hepática de múltiples citocinas proinflamatorias.⁵³

Otro estudio en China buscó evaluar la asociación entre la presencia de MAFLD y la severidad de COVID-19 en pacientes jóvenes (menores de 60 años), encontrando que, dentro del grupo de pacientes con COVID-19 grave, había mayor prevalencia de MAFLD en los pacientes jóvenes al comparar con adultos mayores (55.9 vs 24%, $P = 0.01$). Además, la prevalencia de MAFLD se asoció de forma independiente con presentar COVID-19 grave al ajustar por confusores (edad, género, consumo de tabaco, sobrepeso y comorbilidades) (OR 2.67%, IC 95%, 1.13-6.34, $p = 0.03$). En contraste, en el grupo de los adultos mayores no se observó esta asociación (OR 0.61%, IC 95%, 0.18-2.03, $p = 0.42$).⁵⁴

Una revisión sistemática que incluyó a 8142 pacientes con COVID-19, de los cuales 833 tenían MAFLD, encontró que la presencia de MAFLD confería un riesgo de COVID-19 severo del doble (OR: 2.35, IC 95%: 1.902-2.923, $P < 0.001$).⁵⁵ Estos hallazgos se reprodujeron en otro meta-análisis de 6 estudios, con

un total de 1293 pacientes, en el que se encontró un incremento del riesgo de COVID-19 severo de casi 3 veces más en los pacientes con MAFLD (OR: 2.93, IC 95%: 1.87 – 4.60, P = 0.166).⁵⁶

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de afección de las pruebas hepáticas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 es alta, y aunque los datos varían en diferentes cohortes, parece haber una asociación independiente con ciertos desenlaces negativos. Nuestro país tiene una población con alta incidencia de enfermedades metabólicas, entre las cuales se encuentra el MAFLD, síndrome que se ha asociado con un incremento en el riesgo de presentar alteración en las pruebas hepáticas y peores desenlaces en pacientes con COVID-19. Por estas razones es importante describir esta relación en nuestra población.

3. OBJETIVOS

Evaluar la prevalencia de alteraciones en la función hepática en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en un hospital en México y describir sus características clínicas.

3.1 Objetivo primario

Estimar la prevalencia de alteraciones en la función hepática al ingreso en pacientes hospitalizados por COVID-19 y su asociación con desenlaces negativos en estos pacientes.

3.2 Objetivos secundarios

- i. Describir las características clínicas asociadas con alteración en la función hepática en pacientes con infección por COVID-19.
- ii. Identificar la relación de la alteración en las pruebas hepáticas al ingreso con la presencia de desenlaces negativos y mayor severidad de la enfermedad.

- iii. Describir la relación entre el grado de severidad de la hipertransaminasemia con desenlaces clínicos negativos de los pacientes.

4. JUSTIFICACIÓN

En diferentes estudios publicados internacionalmente de pacientes con COVID-19 se ha descrito una alta incidencia de elevación de pruebas hepáticas. Varios factores demográficos y clínicos han sido descritos como factor de riesgo para presentar pruebas hepáticas alteradas al ingreso. Pocos estudios han publicado estos hallazgos en población mexicana, por lo que es importante describirlo en nuestra población.

México tiene una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, y de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, factores que se han asociado con la presencia de alteración de las pruebas hepáticas al ingreso en pacientes hospitalizados por COVID-19. Por esta razón es importante buscar esta asociación.

En múltiples poblaciones se ha encontrado una asociación entre la presencia de pruebas hepáticas alteradas y un peor desenlace en estos pacientes, aunque hay una alta variabilidad de esta información. Nuestro objetivo es buscar si esta asociación se presenta en nuestra población, ya que esto podría tener un valor pronóstico en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

El mayor grado de hipertransaminasemia se relaciona con más severidad del daño hepático y posiblemente con mayor grado de inflamación en general, que produce a su vez más eventos microtrombóticos sistémicos. Debido a la fisiopatología descrita del daño hepático producido por SARS-CoV-2 y la posible asociación entre este y la gravedad de la inflamación sistémica, buscamos corroborar la hipótesis de que niveles más altos de transaminasas traducirán peores desenlaces en pacientes hospitalizados por COVID-19.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño

Estudio transversal llevado a cabo en el Centro Médico ABC, en pacientes adultos hospitalizados por enfermedad por COVID-19. La fecha de enrolamiento de los pacientes fue la fecha de ingreso y el fin de seguimiento fue al alta o defunción. Se incluyeron pacientes ingresados entre el 12 de marzo y el 10 julio de 2020. Los datos se obtuvieron de una base de datos creada por medio de revisión de expedientes electrónicos, obteniendo datos clínicos, de laboratorio y de imagen. Los pacientes fueron asignados un número aleatorio para respetar su identidad.

El diagnóstico de COVID-19 se hará ya sea por prueba confirmatoria interna con PCR de SARS-CoV-2 o mediante sintomatología compatible y hallazgos tomográficos típicos. Los criterios tomográficos usados en este centro se basaron en el Consenso de la Sociedad de Radiología de Norteamérica, en los cuales se incluye como hallazgos típicos a la presencia de opacidades en vidrio despulido con o sin zonas de consolidación de distribución periférica, posterior y/o difusa, o la presencia de patrón en “crazy paving”. Se descartan a los pacientes con hallazgos indeterminados, atípicos o negativos.²³

El desenlace principal será la severidad de la enfermedad pulmonar, ya sea como enfermedad grave o crítica, definiendo enfermedad grave como la presencia de alguno de los siguientes valores al ingreso hospitalario: 1) frecuencia respiratoria (FR) >30 respiraciones por minuto (rpm), 2) saturación periférica de oxígeno (SpO₂) < 93% o 3) índice presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) < 300 ; y enfermedad crítica como la presencia al ingreso de: 1) insuficiencia respiratoria, 2) choque o 3) disfunción orgánica múltiple.

Como desenlaces secundarios se investigarán la prevalencia mortalidad intrahospitalaria, requerimiento de ingreso a UTI, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, días de estancia intrahospitalaria y días de estancia en UTI.

Se analizará también la incidencia de complicaciones intrahospitalarias como lesión renal aguda (LRA), tromboembolismo pulmonar (TEP) o sangrado mayor.

Se tomarán en cuenta las pruebas hepáticas iniciales (alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transferasa (GGT), bilirrubinas totales (BT), albúmina y tiempos de coagulación).

Se clasificará a los pacientes en dos grupos, aquellos con pruebas hepáticas alteradas al ingreso, incluyendo a aquellos con ALT por encima del rango mayor de normalidad de nuestro centro (> 33) y aquellos sin dicha alteración. Se analizarán las características demográficas y clínicas de los pacientes para buscar asociación entre algunas de ellas y la presencia de pruebas hepáticas alteradas. Dentro de las variables en las que buscaremos esta asociación se encuentran: edad, género, obesidad, comorbilidades, síntomas de presentación de la enfermedad, duración de los síntomas antes del ingreso y laboratorios al ingreso.

Por medio de un modelo de regresión logística multivariada buscaremos si hay una asociación independiente entre la presencia de pruebas hepáticas alteradas y los desenlaces principales (COVID-19 grave y COVID-19 crítico), ajustando por variables confusoras.

Dentro del grupo de pacientes con pruebas hepáticas alteradas se hará un segundo análisis en el que se clasificará la severidad de la elevación de ALT, tomando en cuenta el número de veces que se encuentra elevada sobre el valor normal superior, en los siguientes grupos: 1) mayor al nivel normal y hasta 2 veces el valor normal superior, 2) entre 2 y 5 veces el nivel normal superior y 3) mayor a 5 veces el nivel normal superior. Se buscará la asociación entre estas variables y los desenlaces mencionados previamente.

5.2 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Diagnóstico de COVID-19 por PCR de SARS-CoV-2 por hisopado nasal o por sintomatología y hallazgos tomográficos compatibles.
3. Pacientes hospitalizados en piso general y en unidad de terapia intensiva (UTI).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnósticos alternos, con PCR de SARS-CoV-2 negativa o hallazgos tomográficos indeterminados, atípicos o negativos.
2. Pacientes con información incompleta en el expediente electrónico.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se describirán como frecuencia y porcentaje; las variables continuas como medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuantiles. Las medias para variables continuas se compararán usando t de Student cuando tengan una distribución normal y U de Mann-Whitney en los casos que no lo sea. Para el análisis de las variables categóricas se usará χ^2 o test exacto de Fisher.

Se hará un análisis de regresión logística multivariado para explorar la asociación entre las anormalidades en las pruebas hepáticas y los diferentes desenlaces mencionados, usando razón de momios e intervalos de confianza del 95%, ajustando por variables confusoras (edad, género, comorbilidades y algunas pruebas de laboratorio con valor pronóstico descrito, como reactantes de fase aguda).

7. RESULTADOS

Se registraron un total de 330 pacientes que ingresaron entre el 12 de marzo y el 10 julio de 2020 y fueron diagnosticados con COVID-19 ya sea por PCR de SARS-CoV-2 o por hallazgos sugestivos en tomografía de tórax. La edad media fue de 53.2 años (51.6 - 54.9) y el 67% de la población fueron hombres. La prevalencia de sobrepeso (IMC 25-30) y obesidad (IMC >30) fue de 44 y 33% respectivamente, y encontramos una alto porcentaje de pacientes con obesidad mórbida (IMC >40) (7%). Dentro de las comorbilidades, 56 pacientes (17%) tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y 91 (27%) de hipertensión arterial sistémica (HAS).

De los 330 pacientes, 187 (56.6%) tuvieron ALT > 33 y fueron clasificados en el grupo de pruebas hepáticas alteradas al ingreso. Los factores que se asociaron con la presencia de pruebas hepáticas alteradas al ingreso fueron ser hombre (145 (65%) vs 79 (35%), $P < 0.00$), tener menor edad (51 (IC 95% RIC 49-53) vs 56 años (IC 95% RIC 53.4-58.6), $P < 0.00$), tener obesidad (71 (64%) vs 40 (36%), $P = 0.05$), mayor tiempo de duración de los síntomas antes del ingreso (8 (IC 95% RIC 6-12) vs 7 días (IC 95% RIC 4-11), $P 0.02$) y haber presentado fiebre antes del ingreso (146 (60%) vs 99 (40%), $P 0.03$). A todos los pacientes se les realizó serologías de hepatitis virales (virus A, B y C) para descartar otra etiología de la lesión hepática.

Los pacientes con pruebas hepáticas alteradas tuvieron niveles más altos al ingreso de GGT (102.5 (IC 95% RIC 64-175) vs 62 (IC 95% RIC 30-94), $P < 0.00$), DHL (311 (IC 95% RIC 238-386) vs 268 (IC 95% RIC 203-351), $P < 0.00$), procalcitonina (PCT) (0.16 (IC 95% RIC 0.1-0.4) vs 0.12 (IC 95% RIC 0.05-0.41), $P < 0.00$) y ferritina (1168 (IC 95% RIC 669-1927) vs 616.5 (IC 95% RIC 303-1261), $P < 0.00$). Hubo una tendencia a presentar niveles más altos de bilirrubinas totales (BT) (0.52 (IC 95% RIC 0.37-0.7) vs 0.45 (IC 95% RIC 0.32-0.7), $p 0.06$) y fosfatasa alcalina (FA) (84 (IC 95% RIC 65-112) vs 77.5 (IC 95% RIC 62-99), $p 0.06$) en el grupo de pruebas hepáticas alteradas, sin embargo no se encontró una asociación significativa.

Tabla 1: Características generales de la población

	Total	PFHs no alteradas	PFHs alteradas al ingreso (ALT >33)	P
N	330	143	187	
Hombres N(%)	224 (67%)	79 (35%)	145 (65%)	0.00
Edad media (95%CI)	53.2 (51.6-54.9)	56 (53.4-58.6)	51 (49-53)	0.00
IMC (media)	28.8 (16)	28 (5.22)	29 (5.5)	0.10
Sobrepeso (%) (IMC 25-30)	148 (44%)	67 (45%)	81 (55%)	0.55
Obesidad (%) (IMC ≥ 30)	111 (33%)	40 (36%)	71 (64%)	0.05
Obesidad mórbida (%) (IMC ≥40)	22 (7%)	9 (41%)	13 (59%)	0.8
Personal sanitario (%)	57 (17%)	31 (54%)	26 (46%)	0.18
Tabaquismo actual (%)	43 (13%)	15 (35%)	28 (65%)	0.48
Comorbilidades (%)				
DM	56 (17%)	32 (57%)	24 (43%)	0.01
HAS	91 (27%)	52 (57%)	39 (43%)	0.005
EPOC	8 (2%)	2 (25%)	6 (75%)	0.43
ERC	6 (2%)	2 (33%)	4 (67%)	0.28
Asma	5 (1.5%)	1 (20%)	4 (80%)	0.31
Cirrosis	2 (0.6%)	0	2 (100%)	0.09
Cardiopatía isquémica	8 (2%)	7 (87%)	1 (13%)	0.02
Uso de medicamentos crónicos (%)				
Paracetamol	50 (15%)	21 (42%)	29 (58%)	0.82
Aspirina	9 (3%)	9 (100%)	0	
AINEs	8 (2%)	2 (25%)	6 (75%)	0.28
IECA/ARA2	44 (12%)	23 (52%)	21 (48%)	0.2
Beta bloqueadores	14 (4%)	9 (64%)	5 (36%)	0.1
Hipoglucemiantes	25 (7%)	14 (56%)	11 (44%)	0.18
Estatinas	3 (1%)	1 (33%)	2 (67%)	0.72
Duración de los síntomas antes del ingreso mediana (RIC)	8 (5;12)	7 (4;11)	8 (6;12)	0.02

Síntomas (%)				
Fiebre	245 (73%)	99 (40%)	146 (60%)	0.03
Tos	224 (67%)	94 (42%)	130 (58%)	0.6
Mialgias	130 (39%)	54 (42%)	76 (58%)	0.35
Cefalea	125 (37%)	58 (46%)	67 (53%)	0.22
Anosmia	56 (17%)	18 (32%)	38 (68%)	0.16
Disgeusia	52 (15%)	19 (37%)	33 (63%)	0.4
Diarrea	84 (25%)	37 (44%)	47 (56%)	0.77
Dificultad respiratoria	216 (64%)	93 (43%)	123 (57%)	0.9
Laboratorios al ingreso; mediana (RIC)				
Hemoglobina	14.8 (13.7; 16.1)	14.6 (13.1;15.7)	15.1 (14.1;16.4)	0.00
Leucocitos	7 (5.4; 9.7)	7.6 (5.3;10)	6.7 (5.4;9.5)	0.39
Linfocitos totales	1015 (760; 1460)	1055 (760;1470)	1005 (770;1430)	0.98
Plaquetas	215 (168; 283)	214 (176;274)	215 (161; 290)	0.81
Dímero D	839 (540; 1325)	862 (490;1487)	824 (554;1268)	0.88
INR	0.99 (0.93-1.07)	0.99 (0.94;1.07)	0.97 (0.93;1.07)	0.56
TP	10.9 (10.43; 11.51)	10.98 (10.48;11.51)	10.86 (10.4;11.63)	0.57
Albúmina (media)	3.73 (0.54)	3.7 (0.04)	3.74 (0.52)	0.42
AST	39.65 (26; 57)	26 (18;37)	53.15 (38.25;71.7)	0.00
ALT	38 (25; 58)	23.35 (17;29)	55.5 (44;76.5)	0.00
FA	81.4 (64; 105)	77.5 (62;99)	84 (65;112)	0.06
GGT	83 (44; 137)	62 (30;94)	102.5 (64;175)	0.00
BT	0.49 (0.35; 0.7)	0.45 (0.32; 0.7)	0.52 (0.37;0.7)	0.06
Creatinina	0.9 (0.75; 1.07)	0.9 (0.73;1.07)	0.89 (0.77;1.07)	0.38
BUN	14.3 (10.95; 19.95)	14.5 (10.8; 21)	14.2 (11;19.4)	0.47
DHL	294 (227; 374)	268 (203;351)	311 (238;386)	0.00
PCR	11.2 (4.08; 20.44)	12.73 (3.67; 22)	10.66 (4.26;19.39)	0.66
PCT	0.14 (0.08; 0.4)	0.12 (0.05;0.41)	0.16 (0.1;0.4)	0.00
Ferritina	872 (448; 1585)	616.5 (303;1261)	1168 (669;1927)	0.00
IL6	63.3 (23.9; 139)	59 (21;146)	66 (25;133)	0.65

Abreviaturas: Índice de masa corporal (IMC), diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2), rango intercuartil (RIC), tiempo de protrombina (TP), aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transferasa (GGT), bilirrubinas totales (BT), nitrógeno ureico en la sangre (BUN), deshidrogenasa láctica (DHL), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleucina-6 (IL-6)

La mortalidad general de nuestra población fue del 7% (23 pacientes). Ciento cincuenta y ocho pacientes (47%) requirieron ingreso a UTI, 113 (34%) recibieron manejo con ventilación mecánica invasiva (VMI) y 108 (33%) con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (incluyendo BiPAP y puntas nasales de alto flujo). Doscientos noventa pacientes (86%) fueron clasificados como COVID grave y 119 (35%) como COVID crítico. La media de estancia intrahospitalaria total fue de 11 días (desviación estándar (DE) 13.26) y estancia en UTI de 14 días (DE 11).

No encontramos diferencia en los distintos desenlaces estudiados en el grupo de pacientes con pruebas hepáticas alteradas vs aquellos con pruebas hepáticas no alteradas al ingreso (Tabla 2). Se realizó un modelo de regresión logística ajustado por género, edad, presencia de obesidad, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cardiopatía isquémica, niveles de ferritina, PCR, DHL, BT y FA y no se encontró una asociación independiente con la presencia de ALT >33 y la presencia de COVID-19 grave, COVID-19 crítico o requerimiento de VMI. La alteración en los niveles de BT al ingreso (≥ 1.2 mg/dL) se asoció de forma independiente con la presencia de COVID-19 crítico (OR ajustado 4.10, P 0.01) y la necesidad de VMI (OR ajustado 4.67, P 0.00). De igual forma, los niveles elevados de DHL presentaron una asociación independiente con la presencia de COVID-19 grave al ingreso (OR ajustado 1.00, P 0.02), COVID-19 crítico (OR ajustado 1.00, P 0.00) y requerimiento de VMI (OR ajustado 1.00, P 0.00). También se encontró una asociación con sexo masculino y mayor edad con presentar COVID-19 crítico al ingreso (OR ajustado 1.97, P 1.97 y OR ajustado 1.03, P 0.00 respectivamente) y, en el caso de la edad, con mayor requerimiento de VMI (OR ajustado 1.02, P 0.001). La obesidad y la presencia de DM2 o HAS se asociaron con la presencia de desenlaces negativos, sin embargo al ajustar por confusores no se encontró que esta asociación fuera independiente (Tabla 3).

Tabla 2: Desenlaces comparando la población con pruebas hepáticas alteradas y no alteradas al ingreso

	Total	PHs no alteradas	PHs alteradas al ingreso	P
COVID-19 grave (%)	290 (86%)	125 (43%)	165 (57%)	0.76
COVID-19 crítico (%)	119 (35%)	52 (43%)	67 (56%)	0.94
Ingreso a UTI (%)	158 (47%)	66 (42%)	92 (58%)	0.55
Requerimiento de VMI (%)	113 (34%)	47(42%)	66 (58%)	0.62
Requerimiento de VMNI (%)	108 (33%)	43 (40%)	65 (60%)	0.40
Requerimiento de aminas (%)	113 (34%)	46 (41%)	67 (59%)	0.47
Muerte (%)	23 (7%)	13 (56%)	10 (43%)	0.13
Días de estancia intrahospitalaria Media (DE)	11 (13.26)	11.59 (9)	12.05 (10.5)	0.67
Días de estancia en UTI Media (DE)	14 (11)	14.2 (10.22)	14 (12)	0.91
Complicaciones intrahospitalarias (%)				
Insuficiencia respiratoria	116 (36%)	52 (45%)	64 (55%)	0.69
Choque	31 (10%)	13 (42%)	18 (58%)	0.89
Disfunción multiorgánica	26 (8%)	13 (50%)	13 (50%)	0.48
LRA	68 (20%)	33 (49%)	35 (51%)	
Diarrea	92 (27%)	36 (39%)	56 (61%)	0.12
TEP	5 (1%)	2 (40%)	3 (60%)	0.97

Abreviaturas: pruebas hepáticas (PHs), unidad de terapia intensiva (UTI), ventilación mecánica invasiva (VMI), ventilación mecánica no invasiva (VMNI), desviación estándar (DE), lesión renal aguda (LRA), tromboembolia pulmonar (TEP)

Tabla 3: Modelo de regresión logística

OR (P)	COVID-19 grave		COVID-19 crítico		VMI	
	Crudo	Ajustado	Crudo	Ajustado	Crudo	Ajustado
ALT >33	1.10 (0.76)	1.42 (0.37)	0.98 (0.94)	1.46 (0.22)	1.12 (0.62)	0.88 (0.69)
Masculino	1.83 (0.05)	1.18 (0.69)	1.80 (0.02)	1.93 (0.04)	1.83 (0.01)	1.66 (0.12)
Edad	1.02 (0.03)	1.01 (0.43)	1.03 (0.00)	1.03 (0.00)	1.02 (0.00)	1.02 (0.01)
Obesidad	2.61 (0.01)	1.40 (0.61)	1.04 (0.86)	0.99 (0.99)	1.24 (0.05)	1.29 (0.37)
HAS	2.25 (0.05)	1.39 (0.52)	1.48 (0.11)	0.73 (0.49)	1.70 (0.03)	1.11 (0.75)
DM	2.29 (0.12)	1.49 (0.49)	1.95 (0.02)	1.39 (0.35)	1.84 (0.04)	1.38 (0.90)
CI	0.46 (0.35)	0.35 (0.27)	0.60 (0.53)	0.44 (0.38)	1.21 (0.79)	1.28 (0.76)
Ferritina	1 (0.00)	1.00 (0.34)	1.00 (0.01)	1.00 (0.68)	1.00 (0.00)	1.00 (0.44)
PCR	1.05 (0.00)	1.00 (0.77)	1.00 (0.54)	0.99 (0.91)	1.00 (0.44)	1.00 (0.70)
DHL	1.00 (0.51)	1.00 (0.03)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)
BT alterada (>1.2)	1.03 (0.95)	2.25 (0.45)	3.04 (0.00)	4.10 (0.01)	3.33 (0.00)	4.67 (0.00)
FA alterada (>120)	1.58 (0.35)	1.95 (0.39)	1.55 (0.15)	1.03 (0.93)	1.70 (0.08)	0.91 (0.83)

Abreviaturas: razón de momios (OR), alanino aminotransferasa (ALT), hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica (CI), proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubinas totales (BT), fosfatasa alcalina (FA).

Al clasificar a la población con pruebas hepáticas alteradas según la severidad de la elevación de ALT encontramos que 119 pacientes (63%) tenían una elevación de ALT menor a 2 veces el valor normal superior (ULN), 61 pacientes (63%) con ALT 2-5 veces el ULN y solo 10 pacientes (0.05%) con ALT > 5 veces el ULN. No se encontró una asociación entre presentar una elevación más severa y la presencia de COVID-19 grave, COVID-19 crítico, requerimiento de VMI, muerte, mayor estancia intrahospitalaria o estancia en UTI (Tabla 4).

Tabla 4: Prevalencia de desenlaces según el grado de elevación de ALT

	Total	ALT hasta 2 veces el valor superior normal (N=119, 63%)	ALT 2-5 veces el valor superior normal (N=61, 32%)	ALT >5x el valor superior normal (N=10, 0.05%)	P
COVID-19 grave	290 (86.3%)	103 (35.5%)	55 (18.9%)	7 (2.4%)	0.37
COVID-19 crítico	119 (35.4%)	43 (36.1%)	22 (18.4%)	2 (1.6%)	0.78
Requerimiento de VMI (%)	113 (33.6%)	38 (33.6%)	25 (22.1%)	3 (2.6%)	0.60
Muerte (%)	23 (6.8%)	8 (34.7%)	2 (8.7%)	0	0.01

Abreviaturas: alanino aminotransferasa (ALT), ventilación mecánica invasiva (VMI).

Como se mencionó previamente, tener menor edad se asoció de forma significativa con la presencia de pruebas hepáticas alteradas. Encontramos que los pacientes menores de 50 años tenían una mayor tasa de incidencia de obesidad, con un IMC promedio de 29.4 kg/m² (DE 6), al comparar con una media de 28.2 kg/m² (DE 4.8) en la población mayor de 50 años. Esta asociación se confirmó con coeficiente de Pearson, el cual demostró una correlación negativa entre el IMC y la edad (P = 0.006). Los pacientes con obesidad tuvieron una edad promedio de 50 años, comparado con un promedio de 54.4 años en los pacientes sin obesidad.

8. DISCUSIÓN

En una población mexicana, encontramos una alta prevalencia de alteración en la ALT al ingreso en pacientes hospitalizados por COVID-19 (56.6%), como se ha reportado previamente en la literatura. De igual forma encontramos que ciertos factores demográficos y clínicos están asociados con la presencia de esta alteración. La asociación de la presencia de ALT alterada al ingreso con el antecedente de padecer obesidad, DM2 e HAS podría ir relacionada con la alta incidencia en este tipo de pacientes con hígado graso asociado a enfermedad metabólica (MAFLD). Además, los pacientes con menor edad tuvieron un riesgo incrementado de presentar pruebas hepáticas alteradas, lo que podría explicarse por la presencia de mayor tasa de obesidad en este grupo de pacientes y, por lo tanto, probablemente mayor incidencia de hígado graso o MAFLD. Esta asociación podría explorarse en un futuro investigando la presencia de MAFLD en este grupo de pacientes jóvenes con obesidad.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha vuelto en los últimos años la causa más frecuente de hepatopatía crónica y se reconoce una asociación cercana con los componentes del síndrome metabólico.⁵¹ México es un país con alta prevalencia de enfermedades metabólicas. En el registro de la ENSANUT del 2018 se reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad mayor al 75% en adultos mayores de 20 años.⁵⁷ La prevalencia de la EHGNA no ha sido documentada adecuadamente, sin embargo, en un estudio que se realizó en 1489 pacientes asintomáticos en la Ciudad de México, se encontró una prevalencia de EHGNA del 30.9% (38.9 en hombres y 15.5% en mujeres).⁵⁸ La prevalencia de EHGNA es mayor en la población con síndrome metabólico, siendo de 47.3 - 63.7% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y de hasta 80% en pacientes con obesidad.^{59, 60}

Estas comorbilidades son particularmente prevalentes en los segmentos más jóvenes de la población adulta. En México, la tasa de sobrepeso y obesidad entre los 12 y 19 años de edad es del 38.4%.⁵⁷ La obesidad se ha relacionado en múltiples reportes como un factor de riesgo significativo para enfermedad respiratoria severa y muerte en pacientes con COVID-19.^{48, 47, 61} Un estudio demostró que los pacientes mexicanos con COVID-19 tenían una alta proporción de obesidad (17.4%). En comparación con la población sin esta condición, la obesidad genera una probabilidad 1.43 veces mayor para desarrollar

COVID-19 severo. La obesidad se asoció de forma significativa con la presencia de COVID-19 severo al ingreso y esta asociación fue mayor en pacientes menores de 50 años de edad.⁶²

Una cohorte en Reino Unido demostró que los pacientes con MAFLD eran más jóvenes que sus contrapartes sin MAFLD. Entre los pacientes jóvenes (menores a 60 años), el riesgo de COVID-19 severo fue 4 veces mayor en aquellos pacientes con MAFLD (OR: 4.07, IC 95%: 1.20-13.79, P = 0.02)⁶³.

Además de la obesidad como tal, la distribución ectópica de la grasa corporal se asocia con incremento de ciertos riesgos. La presencia de obesidad abdominal, al igual que el MAFLD, son componentes del síndrome metabólico.⁶⁴ Un estudio demostró que cada 10 cm² de incremento en la grasa visceral, medida por tomografía simple, se asoció con un incremento de 1.37 veces la probabilidad de requerir manejo en UTI y de 1.32 veces para ventilación mecánica en pacientes con COVID-19. Además, se encontró que por cada centímetro añadido a la circunferencia abdominal había un incremento del riesgo de 1.13 y 1.25 veces para requerir manejo en UTI y ventilación mecánica, respectivamente ^{65,66}.

Diferente a reportes en algunas otras regiones del mundo, no encontramos una asociación entre la presencia de pruebas hepáticas anormales al ingreso con el desarrollo con COVID-19 severo, COVID-19 crítico o requerimiento de ventilación mecánica, aunque la ausencia de esta relación también ha sido descrita previamente.^{46,47,48, 40}

Aunque se han propuesto múltiples mecanismos por los que el SARS-CoV-2 podría ocasionar lesión hepática, de forma directa o indirecta, varios reportes han encontrado una alta incidencia de elevación de creatinquinasa (CPK), mioglobina y DHL en pacientes con COVID-19, sugiriendo que el SARS-CoV-2 podría ocasionar una miositis similar a la observada en influenza, por lo que es posible que la elevación en las aminotransferasas tenga un componente muscular relevante.⁶⁷ Por otro lado, parte importante de la asociación entre la alteración de las pruebas hepáticas y la severidad en COVID-19 es que el daño hepático ocasionado por disregulación del sistema inmune innato se presenta en casos avanzados de la enfermedad. Ya que en este estudio solo se incluyeron las pruebas hepáticas al ingreso, pudimos haber omitido a pacientes que desarrollaran lesión hepática durante su hospitalización cuando la enfermedad progresó a una mayor severidad.

En contraparte, encontramos que los niveles alterados de bilirrubinas totales al ingreso se asociaron de forma independiente con peores desenlaces, lo cual podría tener una explicación fisiopatológica, ya que se ha descrito que los colangiocitos son las células hepáticas más afectadas por SARS-CoV-2, por su alta expresión de ECA.³¹ También encontramos en nuestra población varios marcadores de mal pronóstico que se han reportado en la literatura, como son la presencia de obesidad, DM2, HAS, el ser hombre, tener mayor edad y la presencia de DHL elevada.

Entre las debilidades de este trabajo se encuentra el método diagnóstico de COVID-19 en nuestra población, ya que se incluyeron a pacientes con PCR negativa pero hallazgos tomográficos sugestivos. Sin embargo, se ha demostrado que la PCR tiene altas tasas de falsos negativos y que su sensibilidad varía en las diferentes etapas de la enfermedad y, además, el diagnóstico tomográfico de COVID-19, cuando es validado por un experto, tiene una alta sensibilidad y especificidad. Otra debilidad fue el hecho de que tomamos en cuenta únicamente las pruebas hepáticas al ingreso de los pacientes, por lo que pudimos haber omitido a pacientes que desarrollaran lesión hepática posteriormente. Por último, aunque a todos los pacientes se les descartó una coinfección por hepatitis viral por medio de serologías de virus de hepatitis A, B y C, no se reportaron estudios de imagen hepática u otros estudios adicionales para descartar etiologías alternas de la lesión hepática en estos pacientes.

9. CONCLUSIÓN

La lesión hepática, manifestada como un incremento en la ALT, se encontró en más de la mitad de nuestra población de pacientes mexicanos hospitalizados por COVID-19. Los factores de riesgo para presentar dicha alteración fueron principalmente comorbilidades asociadas con el síndrome metabólico, como la obesidad y la presencia de diabetes e hipertensión arterial. Se encontró que pacientes con menor edad tenían más riesgo de presentar pruebas hepáticas alteradas al ingreso, hallazgo que podría tener relación con la presencia de mayor tasa de obesidad en esta población. Son necesarios más estudios para buscar la asociación de MAFLD en pacientes jóvenes y peores desenlaces en COVID-19. Diferente a otros reportes, no encontramos una asociación con la presencia de ALT elevada y el desarrollo de peores desenlaces en pacientes con infección por SARS-CoV-2, pero sí se encontró una asociación significativa entre la elevación de bilirrubinas totales y la presencia de COVID-19 crítico y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, aún después de ajustar por variables confusoras.

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
3. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
4. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020:1456-1474. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
6. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191(April):145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
8. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-678. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
9. Spinato G, Fabbri C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020;323(20):2089-2090. doi:10.1056/nejmoa2005412
10. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the

Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-1914.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349

11. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690.
doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
12. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
13. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002.
doi:10.1111/jth.14888
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
15. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
16. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.1585
17. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):262-267. doi:10.7326/M20-1495
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/nejmoa2002032
20. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
21. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34(March):101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623

22. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E45. doi:10.1148/radiol.2020200343
23. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152. doi:10.1148/ryct.2020200152
24. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
25. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
26. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
27. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(July). doi:10.1038/s41591-020-0968-3
28. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
29. Garcia-Ramos AE, Jaquez-Quintana JO, Contreras-Omaña R, Auron M. Liver dysfunction and SARS-CoV-2 infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):3951-3970.
30. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawatanan P, et al. COVID-19 and liver injury: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2019:990-995. doi:10.1097/MEG.0000000000001817
31. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv*. 2020:2020.02.03.931766. doi:10.1101/2020.02.03.931766
32. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(5):269-281. doi:10.1038/s41575-019-0125-y
33. Pawlotsky JM. COVID-19 and the liver-related deaths to come. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.

2020. doi:10.1038/s41575-020-0328-2

34. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020;73(4):807-816.
doi:10.1016/j.jhep.2020.05.002
35. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;25(4). doi:10.7326/m20-2003
36. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* 2020;40(9):2110-2116.
doi:10.1111/liv.14601
37. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231-1240. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.006
38. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver and COVID 19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. *Preprints.* 2020;(April):epub ahead of print. doi:10.20944/preprints202004.0438.v1
39. Lei F, Liu YM, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology.* 2020:0-2. doi:10.1002/hep.31301
40. Hao S-R, Zhang S-Y, Lian J-S, et al. Liver Enzyme Elevation in Coronavirus Disease 2019. *Am J Gastroenterol.* 2020;Publish Ah:1075-1083. doi:10.14309/ajg.0000000000000717
41. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020:1-9.
doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006
42. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, et al. Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann Hepatol.* 2021;21. doi:10.1016/j.aohep.2020.100298
43. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. 2020;02115:1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596
44. Piano S, Dalbeni A, Vettore E, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020;(May):1-13. doi:10.1111/liv.14565
45. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int.* 2020;40(6):1321-1326. doi:10.1111/liv.14449

46. Vespa E, Pugliese N, Piovani D, Capogreco A, Danese S, Aghemo A. Liver tests abnormalities in COVID-19: trick or treat? *J Hepatol.* 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.033
47. Aghemo A, Piovani D, Parigi TL, et al. COVID-19 Digestive System Involvement and Clinical Outcomes in a Large Academic Hospital in Milan, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.011
48. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int.* 2020;(March):1-9. doi:10.1111/liv.14455
49. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Among Patients with Pre-Existing Liver Disease in United States: A Multi-Center Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064
50. Hashemi N, Viveiros K, Redd WD, et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience. *Liver Int.* 2020;(May):1-7. doi:10.1111/liv.14583
51. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Seminar Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;6736(20):1-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)32511-3
52. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
53. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020;69(8):1545-1547. doi:10.1136/gutjnl-2020-321611
54. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis. *J Hepatol.* 2020;(April):18-20. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.027
55. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2726-2729. doi:10.1007/s42399-020-00631-3
56. Pan L, Huang P, Xie X, Xu J, Guo D, Jiang Y. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2021;53(2):153-157. doi:10.1016/j.dld.2020.09.007
57. INEC. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *Ensanut.* 2018;1:47.

58. Moreno-del Castillo MC, Sanchez-Rodriguez A, Hernandez-Buen Abad JJ, et al. Importance of Evaluating Cardiovascular Risk and Hepatic Fibrosis in Patients With Newly Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):997-999. doi:10.1016/j.cgh.2018.07.039
59. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.014
60. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021
61. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-1398. doi:10.2337/dc20-0576
62. Denova-Gutiérrez E, Lopez-Gatell H, Alomia-Zegarra JL, et al. The Association of Obesity, Type 2 Diabetes, and Hypertension with Severe Coronavirus Disease 2019 on Admission Among Mexican Patients. *Obesity*. 2020;28(10):1826-1832. doi:10.1002/oby.22946
63. Forlano R, Mullish BH, Mukherjee SK, et al. In-hospital mortality is associated with inflammatory response in NAFLD patients admitted for COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(10 October):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0240400
64. Halpern B, Louzada ML da C, Aschner P, et al. Obesity and COVID-19 in Latin America: A tragedy of two pandemics—Official document of the Latin American Federation of Obesity Societies. *Obes Rev*. 2020;(September):1-12. doi:10.1111/obr.13165
65. Petersen A, Bressemer K, Albrecht J, et al. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism*. 2020;110:154317. doi:10.1016/j.metabol.2020.154317
66. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020;111:154319. doi:10.1016/j.metabol.2020.154319
67. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):529-530. doi:10.1016/S2468-1253(20)30084-4