



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

TESIS DE POSGRADO

**ASPARTATO AMINOTRANSFERASA COMO PREDICTOR DE
GRAVEDAD EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. DANIEL REYES HERRERA

ASESORES DE TESIS:

DR. ALFREDO ISRAEL SERVIN CAAMAÑO

DRA MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA

DR. VICTOR HUGO ROSALES SALYANO

Nº DE REGISTRO:

DECS/JPO-CT-738-2020



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



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 está 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

ABREVIATURAS Y SIGLAS USADAS

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

CoV-2: Coronavirus – Type 2

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanina aminotransferasa

ARN: Ácido ribonucleico

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

ECA2: Enzima Convertidora de Angiotensina tipo 2

DAMP: Patrones moleculares asociados al daño

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, que desde el principio se ha mantenido a mi lado de forma constante durante los mejores momentos y más difíciles durante la residencia, así como apoyarme en todo momento e impulsarme a realizar más proyectos para mejorar en todo ámbito.

A mis padres por apoyarme y creer en mi en todo momento, por desearme los mejores deseos, permitirme crecer y levantarme después de todos los fracasos a través de la residencia.

A mis amigos Guido, Pablo, Adán, Omar por todo el apoyo que me han brindado desde la prepa y saber que cuento con ellos en todo momento; a Rafa, Cuau, Marco, Enrique y Mauricio por sacarme una sonrisa siempre que lo he necesitado y por mantenerse cerca cuando hay problemas; a Scha, Ana, Viry, Karina y Enrique por acompañarme en los 4 años de la residencia y siempre que lo requiero me apoyaron todos en su momento.

A mi familia por siempre seguir mis pasos y felicitarme al superar cada obstáculo y al realizar cualquier logro.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN... ..	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVO GENERAL.....	13
Objetivos secundarios	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN... ..	19
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22

INTRODUCCIÓN

Los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 han requerido de ingreso a unidades de cuidados intensivos para su manejo cuando manifiestan enfermedad grave por involucro multiorgánico. Los pacientes que manifiestan lesión hepática presentan mal pronóstico. Se espera correlacionar la elevación de enzimas hepáticas con requerimiento de manejo en unidad de cuidados intensivos por la gravedad de la enfermedad.

Con el objetivo de correlacionar la gravedad de la enfermedad y por lo tanto el requerimiento de apoyo en unidad de cuidados intensivos con la elevación de enzimas hepáticas observado al ingreso hospitalario del paciente, en este estudio se realizó la revisión de 310 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y toma de estudios de laboratorio con marcadores de lesión hepática. Debido a que se trata de un estudio de diseño retrospectivo, observacional, analítico, de tipo casos y controles se realizaron pruebas de t de Student para las variables categóricas.

Como resultado, en este estudio de casos y controles se encuentra prueba con t de Student con resultado de 4.32, en donde se observa una $p= 0.05$, manteniéndose con un intervalo de confianza entre 0.13 y 0.34. Dentro de la curva ROC se identifica que el punto de corte de la enzima AST de 49 U/L mantiene la mejor sensibilidad y especificidad, motivo por el cual se correlacionó la gravedad de la enfermedad con la cifra elevada de marcadores de daño hepático al momento de ingresar el paciente con infección por SARS-CoV-2, para realizar una búsqueda de causalidad se requiere realizar mayores estudios acerca de ambas variables

Palabras clave: Enzimas hepáticas; aspartato aminotransferasa; SARS-CoV-2; UCI
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA COMO PREDICTOR DE GRAVEDAD EN
INFECCIÓN POR SARS-COV-2

ANTECEDENTES

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS por sus siglas en inglés), es una enfermedad viral de alto riesgo, caracterizado generalmente por fiebre, cefalea, y síntomas respiratorios tales como tos, disnea y neumonía.¹

El agente causal del SARS es el coronavirus (CoV por sus siglas en inglés), el cual es miembro del linaje B del género Betacoronavirus, en la familia “Coronaviridae” y subfamilia “Coronaviridae”.¹ Los coronavirus son virus ARN con envoltura que son transmitidos generalmente por humanos, otros mamíferos y aves, causando enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas.²

Un brote reciente de una nueva cepa de CoV llamó la atención del mundo, en diciembre del 2019, iniciando en Wuhan, China; diseminándose a través del mundo. Durante su esparcimiento ha emergido nueva información sobre el curso clínico de la enfermedad.³⁻⁴ Al inicio del brote de SARS-CoV2 se desconocía la causa de las neumonías atípicas observadas en diciembre, siendo a principios de enero que se observó que la transmisión de humano a humano tenía un mayor papel en el contagio de la enfermedad.⁵

Desde el 31 de diciembre 2019 hasta el 2 de agosto 2020, se han reportado 17'841,699 casos de COVID-19 a nivel mundial, por lo que la pandemia por COVID-19 sigue siendo una amenaza mayor para la salud pública.⁶ Siendo la pandemia la causa de un incremento en las hospitalizaciones por neumonía con enfermedad multiorgánica.⁷ En México hasta el 10 de septiembre 2020, se confirmaron 652,364 casos, así como 69,640 defunciones teniendo con mayor número de casos acumulados a las entidades de Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato, Nuevo León y Veracruz.⁸

El virus SARS-CoV-2 afecta principalmente el sistema respiratorio, aunque algunos otros sistemas también se encuentran involucrados. La infección de vía aérea inferior se asocia con la sintomatología que incluye fiebre, tos seca, mialgias, fatiga y disnea.⁹ Además, se observó cefalea, mareo, debilidad generalizada, vómito y diarrea asociados. Por el momento se reconoce que el rango de la sintomatología por COVID-19 es extremadamente heterogénea, con rangos desde síntomas mínimos hasta hipoxia significativa con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).¹⁰

Además del involucro respiratorio que se observó al inicio del brote dada por el SARS-CoV-2, los pacientes con COVID-19 también presentaban grados variables

en el daño o disfunción hepática.¹¹ Aproximadamente del 2-10% de los pacientes con COVID-19 presentan diarrea, y por lo tanto se ha detectado que existe ARN de SARS-CoV-2 en muestras tanto sanguíneas como en muestras fecales. Debido a la evidencia previa se sospecha la posibilidad de que haya exposición viral a nivel hepático.¹²

Nueva información emergente ha propuesto que la lesión hepática por COVID está dada por 3 mecanismos: efecto viral directo al hígado, el rol del colangiocito y la activación del sistema inmune.¹³

Algunos virus ejercen un efecto citopático directo sobre los hepatocitos y colangiocitos. El autor Yang y colaboradores, reportaron que SARS-CoV puede ocasionar lesión citopática directa al hígado induciendo estrés celular desde el aporte bajo de oxígeno o por citocinas como lo observado en sepsis.¹³ En análisis recientes de autopsias de tejido hepático en pacientes con COVID-19, se observó esteatosis microvesicular moderada, actividad leve lobulillar, así como actividad portal que indicaría lesión por infección por SARS-CoV-2 o por lesión hepática inducida por fármacos.¹⁴

Se han analizado las células hepáticas en donde se demostró que existen receptores para enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en colangiocitos y hepatocitos, sin evidencia de estos receptores en tejido endotelial hepático, ni en células de Kupffer, y con mayor población de receptores en colangiocitos en comparación con los hepatocitos, por lo que se sugiere que existe mayor daño en este subgrupo celular hepático.¹⁵

Al presentarse el daño hepático, comienzan a liberarse patrones moleculares asociados al daño (DAMP por sus siglas en inglés), lo que provoca que se infiltren neutrófilos al sitio de la lesión, estimulando al endotelio y presentando moléculas de adhesión, así como quimiocinas en la superficie endotelial para atraer más neutrófilos. Cuando no hay regulación del proceso anterior o existe desvío de los neutrófilos existe daño colateral del tejido sano, como ocurre en la infección por SARS-CoV-2.^{13,16}

Dentro del daño hepático, en un predominio hepatocelular se distingue la elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. En el hígado, la alanina aminotransferasa se encuentra únicamente en el citoplasma celular, en cambio, el aspartato aminotransferasa se encuentra a nivel citosólico (20% de actividad) y mitocondrial (80% de actividad). El aspartato aminotransferasa también se

encuentra difusamente en corazón, musculo esquelético, riñón, cerebro y eritrocitos. El aspartato aminotransferasa tiene mayor concentración en la zona 3 del acino hepático, ubicado en la periferia de la vena central del acino hepático. La zona 3 del acino es más vulnerable a lesión isquémica (entorno con poco oxígeno por trombosis) y tóxica.¹⁷⁻¹⁸

Como se redactó previamente la disfunción hepática puede llegar a ser común en los pacientes ingresados secundario a COVID-19, bioquímicamente se evaluó por elevación en alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). En un estudio realizado por Ridruejo y colaboradores, reportan esta elevación desde un 16 hasta el 53%, ya reportado en otro estudio en China por Guan y colaboradores.¹⁹⁻²⁰ En pacientes con infección por COVID-19 grave aumentan la proporción de disfunción hepática.¹⁹ En un estudio en Nueva York se observó elevación de ALT del 58.4% y AST del 39% en los pacientes al ingreso hospitalario.²¹ Observándose mayor disfunción hepática al incrementar la gravedad por la infección por SARS-CoV-2.¹⁹⁻²¹

Dentro de los factores de riesgo que se han reportado en la elevación de las enzimas hepáticas se encuentran la edad, un índice de masa corporal (IMC) elevado. Además, los pacientes que se encontraron con alteración en los marcadores de lesión hepática, en comparación con los pacientes sin alteraciones en los marcadores de daño hepático, en especial cuando se encuentran con un patrón mixto o hepatocelular, tenían un mayor riesgo de presentar neumonía grave. Por lo tanto, la evidencia de lesión hepática se podría utilizar como predictor de gravedad de la enfermedad.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este documento se propone demostrar la asociación que existe entre la elevación de enzimas hepáticas, y la gravedad de la enfermedad causada por la infección por SARS-CoV-2, para posteriormente utilizar las enzimas hepáticas, y específicamente la Aspartato Aminotransferasa como predictor de gravedad en la infección por SARS-CoV-2.

Por el momento se han registrado limitadas revisiones o artículos originales en donde se documente la asociación entre las enzimas hepáticas con la gravedad de la enfermedad por COVID-19, así como la falta de elementos para realizar una validación de algún predictor, respecto a la correlación de alteraciones hepáticas y la gravedad de la patología.

¿La elevación de aspartato aminotransferasa se correlaciona directamente con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2?

JUSTIFICACIÓN

Debido a la pandemia causada por la infección por SARS-CoV-2, se ha registrado un aumento en las hospitalizaciones a nivel nacional y mundial, por la gravedad de la infección de COVID-19. Los pacientes hospitalizados han requerido de ingreso a unidades de cuidados intensivos para su manejo, por el requerimiento de ventilación mecánica. Para mejorar la discriminación de los casos menos graves de los más graves, se sugiere determinar el daño hepático como predictor de gravedad de la enfermedad y así aumentar la sensibilidad en el triage de los servicios de primer contacto para evaluar las posibles complicaciones asociadas a las alteraciones respiratorias de la enfermedad.

HIPÓTESIS

Se estudiará a pacientes con infección por SARS-CoV-2, teniendo como variable dependiente las enzimas hepáticas, específicamente el aspartato aminotransferasa, y como variable independiente la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Se postula en este documento que la elevación de aspartato aminotransferasa en pacientes con infección por SARS-CoV-2, se correlacionará de forma directamente proporcional con la gravedad causada por la infección por SARS-CoV-2 determinada por el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y que por lo tanto se puede usar como predictor de gravedad en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Se espera encontrar una correlación en la elevación de aspartato aminotransferasa mayor o igual al 39% asociado al requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Correlacionar la gravedad de la enfermedad con la elevación de enzimas hepáticas.

Objetivos específicos

- Señalar al Aspartato Aminotransferasa como predictor de gravedad en infección por SARS-CoV-2.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la Aspartato Aminotransferasa como predictor de gravedad en infección por SARS-CoV-2.
- Mostrar el valor predictivo positivo, así como valor predictivo negativo de Aspartato Aminotransferasa como predictor de gravedad en infección por SARS-CoV-2.
- Realizar curva ROC de valores de Aspartato Aminotransferasa como predictor de gravedad en infección por SARS-CoV-2.

MÉTODOS:

1. Tipo y diseño de estudio

Es un estudio de diseño retrospectivo, transversal, observacional y analítico siendo un tipo de estudio de casos y controles ya que se busca la asociación entre la gravedad de la enfermedad con las cifras elevadas de alanina aminotransferasa para determinar de manera oportuna el requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea y mejorar el pronóstico de los pacientes.

2. Descripción de la población de estudio

Se utilizaron los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el área de Medicina Interna y Neumología con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2

3. Tamaño de la muestra

Al realizar el estudio se tomaron en cuenta las siguientes variables para determinar el tamaño de la muestra

N = Total de la población (1853 pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en el Hospital General de México entre enero y junio de 2020)

Z_{α} = 1.96 al cuadrado (siendo la seguridad del 95%)

p = proporción esperada (39% = 0.39)

q = $1-p$ = (1-0.39) = 0.61

d = precisión (5%= 0.05)

Al realizarse el cálculo de la n con los valores previos, el tamaño de la muestra necesaria es 309 pacientes.

4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Expedientes de pacientes con datos clínicos de infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en Medicina Interna y Neumología
- Expedientes de pacientes con prueba positiva para SARS-CoV-2 por toma de muestra nasal o faríngea
- Expedientes de pacientes que tengan resultados de valores séricos de aspartato aminotransferasa (AST)

Criterios de Exclusión:

- Expedientes de pacientes con edad mayor a 85 años
- Expedientes de pacientes con datos incompletos en la historia clínica

5. Análisis estadístico

Los análisis se realizaron con software de SPSS, versión 21.0. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. Los pacientes que desarrollen enfermedad grave requiriendo de su traslado a la unidad de cuidados intensivos se compararán con pacientes estables que no requieren de hospitalización en unidad de cuidados intensivos sin requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea. Las diferencias entre grupos respecto a las variables continuas se analizan con t de Student. Un valor nominal de P menor o igual a 0.05 es considerado significativo. Se realiza además Curva ROC para identificación de punto de corte para los valores de AST con mejor Sensibilidad y Especificidad.

6. Definición de variables

Independiente: aspartato aminotransferasa (AST),

Dependiente: Requerimiento de intubación por gravedad de la enfermedad.

Se tomarán como criterios de gravedad:

Requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea

7. Procedimiento

Para realizar el estudio se hizo la revisión de los expedientes clínicos valorando los antecedentes del paciente, los estudios de laboratorio de ingreso del paciente, la evolución clínica, los estudios de gabinete realizados a nivel torácico y el resultado de la prueba por hisopado nasal o faríngeo. Con los resultados se realizará con un modelo de regresión lineal el análisis de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en correlación con las enzimas hepáticas.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 310 expedientes clínicos, en los cuales se realizó la determinación de la enzima de lesión hepática aspartato aminotransferasa (AST) y se asoció con la probabilidad que la enfermedad por SARS-CoV-2 tuviera mayor gravedad al mantenerse la AST elevada en comparación con mantener cifras de AST disminuidas, refiriéndose a la gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2 como requerimiento de intubación.

De los 310 expedientes revisados, se encontró una elevación de la AST en el 44%, mientras que se encontró con niveles normales de AST en el 56%; así mismo se encontró que se requirió de intubación en el 52% (prevalencia), mientras que el 48% de los expedientes evaluados no se requirió de intubación, los datos previamente comentados se observan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. de contingencia AST * Intubación

		Intubación		Total
		SI	NO	
AST	> 49 U/L	90	47	137 (44%)
	< o = 49 U/L	72	101	173 (56%)
Total		162 (52%)	148 (48%)	310

En la Tabla 2, se realiza prueba con t de Student para el estudio de casos y controles; de primera instancia se determina por prueba de Leven con significancia estadística de 0.009. Se observa en las diferencias de medias un resultado de 0.23. El resultado de la prueba de t de Student que se observa en la Tabla 2 tiene resultado de 4.32.

Dentro de la misma Tabla 2, se realiza otro análisis estadístico en donde se observa una $p= 0.05$, manteniéndose con un intervalo de confianza entre 0.13 y 0.34.

Tabla 2. Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Intubación	6.912	.009	4.327	308	.000	.241	.056	.131	.350
			4.345	296.394	.000	.241	.055	.132	.350

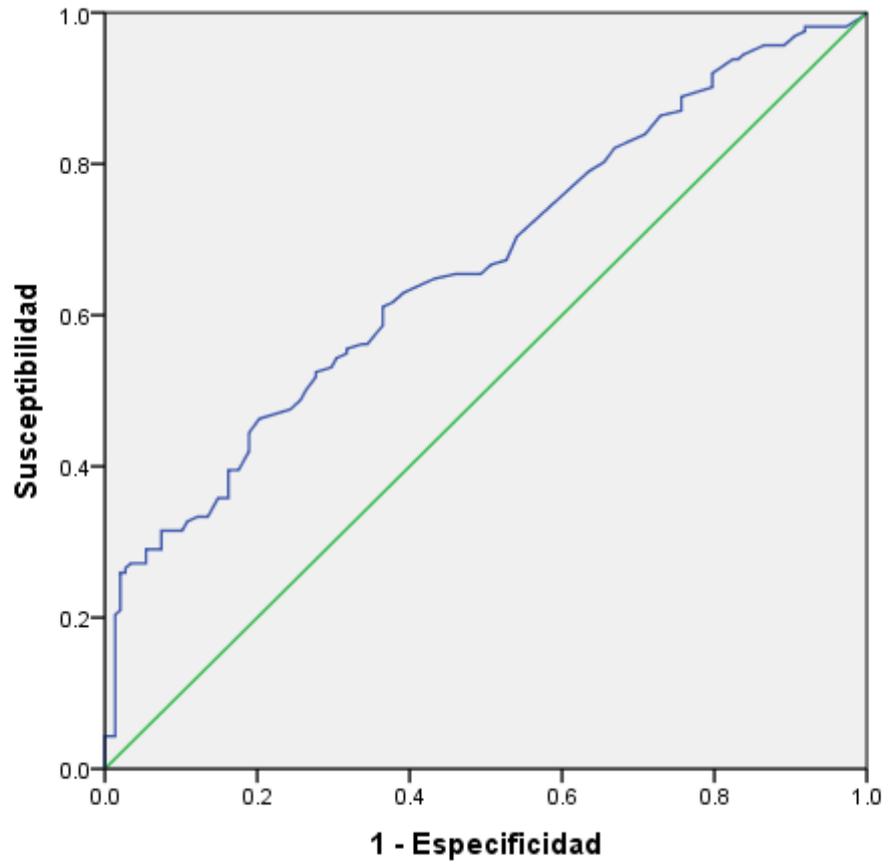
En la Gráfica 1 así como en la Tabla 3, se realiza la curva de ROC y la evaluación del área bajo la curva, en la que se encuentra el área bajo la curva de 0.66, esto con una significancia estadística de 0.0001 y manteniendo un intervalo de confianza de 0.60 a 0.72. Dentro de la curva ROC se identifica que el punto de corte de la enzima AST de 49 U/L mantiene la mejor sensibilidad y especificidad, y dada la tabla de contingencia presentada en la Tabla 1, se define que existe una sensibilidad de 55.6%, con especificidad de 68.2% con un valor predictivo positivo de 0.66 (66%), valor predictivo negativo de 0.58 (57.9%), con verosimilitud positiva de 175% y verosimilitud negativa de 65%.

Tabla 3. Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: AST

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.665	.030	.000	.606	.725

Gráfica 1. Curva ROC



DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 se ha tornado un problema importante de salud pública, debido a la mortalidad que presenta, requerimiento de intubación y por lo tanto el uso de terapias intensivas a nivel mundial, siendo la evaluación de la progresión rápida de la infección por SARS-CoV-2, un factor fundamental para determinar el pronóstico de los pacientes. Ya que los marcadores de daño hepático pueden elevarse en los pacientes que tienen carga viral aumentada, considerando lo previo como dato de gravedad de la enfermedad y generando mayor lesión pulmonar, por ende, requerimiento de intubación. Debido a que en los acinos hepáticos tienen mayor cantidad de receptores para ACE2, la enzima que tiende a elevarse cuando existe lesión en este sitio anatómico, es el aspartato aminotransferasa (AST). Con base en lo comentado previamente se infiere que la elevación de AST puede relacionarse con el requerimiento de intubación.

Durante el análisis estadístico se observó que en la prueba de Leven tiene un resultado de 0.009, lo que determina que las variables son comparables, por lo tanto, se procede a realizar la prueba de t de Student. En la determinación de la diferencia de medias se encuentra resultado de 0.23, y asumiendo que las varianzas son iguales, los valores por arriba de 49 U/L, representa que el 77% de esta muestra requirió intubación.

La t de Student se encuentra en 4.32, lo que determina que se rechaza la hipótesis nula (Correlación de aumento en los niveles de AST con el no requerimiento de intubación), por lo tanto, se acepta la hipótesis alternativa (Correlación de aumento en los niveles de AST con el requerimiento de intubación). En la evaluación del área bajo la curva, se encontró un valor de 0.66, mostrando que la efectividad de los niveles elevados de AST para precisar el requerimiento de intubación es de un 66%, siendo este valor estadísticamente significativo.

Respecto a la sensibilidad se encontró resultado de 55.6%, con especificidad de 68.2%, lo que representa que el 55.6% de la muestra con AST elevada, se relaciona con requerimiento de intubación, mientras que el 68% de los pacientes con AST normal, se relacionan con no requerir intubación; por otra parte, al momento de analizar los valores predictivos, se observa que el valor predictivo positivo es de 0.66 (66%), y valor predictivo negativo de 0.58 (57.9%), lo que determina que el 66% de los que tienen AST elevada van a requieren intubación, y el 57.9% de los pacientes con AST normal no van a ser intubado.

Finalmente, La verosimilitud positiva fue de 175% y la verosimilitud negativa de 65%, lo que establece que la probabilidad de los que requieren intubación tengan cifras de AST elevada, es de 1.75 veces más; y que la probabilidad de los que no requieren intubación tengan cifras normales de AST, es de 0.65 veces.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados, se puede mencionar que se relaciona la elevación de marcadores de daño hepático, específicamente la AST, con el requerimiento de intubación, siendo los resultados estadísticamente significativos. Es importante identificar los valores elevados ya que los pacientes tienden a tener una progresión hacia el requerimiento de intubación y por ende un peor pronóstico en comparación con los pacientes que tienen cifras de AST normales.

Por ser un estudio de casos y controles, se puede encontrar sesgo de selección ya que se realizó con información otorgada únicamente de los registros que se tienen en los expedientes clínicos del hospital, además este tipo de estudios solo determinan una variable, por lo que en ocasiones no pueden identificar si existen otros factores asociados a los resultados, en éste caso factores asociados al requerimiento de intubación; agregado a lo previo, este diseño no es el ideal para realizar razón de momios e incidencia debido a que se trata de una enfermedad con alta prevalencia actualmente, causante de una pandemia y por ende no ofrecería una estimación de riesgo relativo confiable y con poco valor estadístico; por todo lo comentado previamente se sugiere complementar posteriormente con otros diseños de estudio de mayor rigor metodológico y con seguimiento a través del tiempo, de tipo cohorte o ensayos clínicos aleatorizados, con los cuales se pretenderá establecer causalidad. Este diseño metodológico es ideal para evaluar la sensibilidad y especificidad de alguna variable, así como de valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, que en este estudio se trata de la AST, además de ser un diseño el cual, se puede realizar en poco tiempo y sirve de preámbulo para continuar con la investigación de marcadores de lesión hepática en relación con la gravedad de la enfermedad dada por infección por SARS-CoV-2, relacionada con requerimiento de intubación.

BIBLIOGRAFIA

1. Yadav T, Saxena SK. Transmission Cycle of SARS-CoV and SARS-CoV-2. 2020;2019:33–42.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
3. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2128–38.
4. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1824–36.
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
6. ECDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU / EEA and the UK – tenth update What is new in this update ? What are the risks being assessed in this update ? *Eur Cent Dis Prev Contro*. 2020;2019.
7. 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):782–93.
8. Al H, Oms L, Sudoriental A. Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO. 2020.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
10. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215.
11. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. Covid-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):18–24.
12. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–30.
13. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence.

United Eur Gastroenterol J. 2020;8(5):509–19.

14. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2.

15. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020.

16. McDonald B, Kubes P. Innate Immune Cell Trafficking and Function During Sterile Inflammation of the Liver. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1087–95.

17. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *Cmaj*. 2005;172(3):367–79.

18. Krishna M. Anatomía microscópica del hígado. *Clin Liver Dis*. 2013;2(S5):109–12.

19. Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol*. 2020;19(4):353–8.

20. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.

21. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, 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):2052–9.

22. Qingxian Cai, Deliang Huang, Hong Yu, Jun Chen, Lei Liu LX. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73:566–74.