



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“ELEVACIÓN DE FIB-4 Y SU RELACIÓN CON MAYOR MORTALIDAD EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL HOSPITAL CENTRAL  
NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS DE DICIEMBRE DEL 2020 A FEBRERO  
DEL 2021.”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**MODALIDAD DE TITULACIÓN: TESIS.**

**PRESENTA  
MÉDICO CIRUJANO: NALLELY GONZÁLEZ ALONSO.**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. TERESA IVONNE GONZAGA LÓPEZ**

**ASESORES:  
DR. GERMAN CARRASCO TOBÓN  
DR. JOSÉ OSCAR TERAN GONZALEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO OCTUBRE 2021.**



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.



“Elevación de FIB-4 y su relación con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de diciembre del 2020 a febrero del 2021.”

## DEDICATORIA

A mis padres:

Cuauhtémoc González Woolrich.

Luisa Victoria Alonso Álvarez

A mi familia:

Miriam Guerrero Martínez

Juana María Álvarez Coronado.

Alma Esperanza Woolrich Piñón. (Q.E.P 2021)

Daniel R. Robles Pérez

Hermanos:

Luis Fernando, Daicely y Josué.

“Gracias a mis padres por haberme forjado, haberme dado todo y más, sin ellos nada de esto hubiese sido posible; mi padre que ha sido el pilar en mi vida y a mi madre por mostrarme el camino, cada una de las personas mencionadas son parte fundamental en mi formación personal y profesional... Los amo, gracias por siempre ser mi guía y mi apoyo.”

## AGRADECIMIENTOS

A cada uno de mis maestros dadores de conocimientos y guías en este bello viaje a través de la medicina interna:

Dr. Oscar Terán González

Dra. Teresa Gonzaga López

Dr. José German Carrasco Tobón

Dr. Dushan Meza Oviedo

Dra. Ariadna Aguiñiga Rodríguez

Dra. Liliana Gil Salazar

Dr. Felipe Hernández García

A todos mis amigos y hermanos de la residencia.

# ÍNDICE

## Contenido

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	8
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	11
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	13
<b>5. HIPÓTESIS</b> .....	14
5.1 HIPÓTESIS NULA.....	14
5.2 HIPÓTESIS ALTERNA.....	14
<b>6. OBJETIVOS.</b> .....	14
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>7. MÉTODO</b> .....	15
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	16
7.2 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES.....	16
7.3 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	17
7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	18
7.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	18
7.7 HERRAMIENTAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	19
7.8 DESARROLLO DE PROYECTO .....	20
7.9 CRONOGRAMA.....	21
<b>8. IMPLICACIONES ÉTICAS</b> .....	21
<b>9. RESULTADOS</b> .....	22
<b>11. CONCLUSIONES</b> .....	42

## 1. INTRODUCCIÓN

El SARS CoV-2 causante de la COVID-19 se ha convertido en una amenaza para la salud pública mundial con 237,196,253 casos confirmados y 4,840,189 muertes acumuladas hasta octubre 2021 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3); México no es una excepción ante tal problema alcanzando una tasa de defunción del 9.2% y una tasa de letalidad en pacientes hospitalizados del 42.2% con exceso de mortalidad asociado a COVID-19 de 73%, hasta septiembre del 2021 (2); en la Ciudad de México se alcanzó una tasa de defunción de 32 por cada 100,000 habitantes, alcanzando la segunda causa de muerte por enfermedad en 2020, por lo que es de suma importancia el reconocimiento oportuno de los factores de riesgo relacionados con mal pronóstico (1). Actualmente se conoce que la presencia del síndrome metabólico en los pacientes con infección por SARS CoV-2 tiene mayor riesgo de cursar con mal pronóstico: enfermedad grave, mayor estancia intrahospitalaria, requerir manejo en terapia intensiva, ventilación mecánica invasiva y la muerte. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2018 se informa que el 75.2% de la población cursa con sobrepeso y obesidad, el 10.3% con diabetes mellitus 2 y 18.4% con hipertensión arterial sistémica (4). Mientras que otro factor de riesgo identificado recientemente es la fibrosis hepática (>estadio 2) secundaria a enfermedad del hígado graso metabólico, siendo un padecimiento frecuente en la población general con un aumento significativo en la población de riesgo (18% en diabetes mellitus 2) por lo cual es importante su identificación

oportuna para instaurar un tratamiento adecuado; debido a que como se mencionó con anterioridad, es considerado un factor de mal pronóstico en la infección por SARS CoV2.

## 2. MARCO TEÓRICO

La infección causada por el nuevo coronavirus (COVID-19), recientemente aislado en la provincia de Wuhan, China a finales del 2019; SARS CoV-2. Es una infección que tiene un amplio espectro clínico, que puede producir una infección asintomática hasta los espectros más graves de la infección, ocasionando síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) siendo la expresión más grave de la enfermedad (Tabla1.). Hay factores de riesgo conducen a un mal pronóstico (mayor estancia hospitalaria, requerir manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica invasiva (VMI) y la muerte.

<b>GRAVEDAD</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>
<b>LEVE</b>	Sin evidencia de neumonía o hipoxia, spO2 ≥ 94% al aire ambiente.
<b>MODERADA</b>	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, polipnea) sin signos de neumonía grave, incluida una SpO2 ≥ 90% al aire ambiente.
<b>GRAVE</b>	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, polipnea) más de 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia respiratoria &gt;30 rpm</li> <li>• Dificultad respiratoria grave</li> </ul>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• SpO2 &lt;90% al aire ambiente.</li></ul> |
|--|--|

Tabla 1. Clasificación de gravedad de la COVID-19. (10). Rpm (respiración por minuto), spO2 (saturación de oxígeno).

Los factores de riesgo que se han identificado son el sexo masculino, > 60 años, portador de síndrome metabólico, tabaquismo activo o pasivo, y enfermedades pulmonares crónicas. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2018 se informa que el 75.2% de la población cursa con sobrepeso u obesidad, el 10.3% con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que corresponde a 8.6 millones de personas y 15.2 millones de personas con un 18.4% de la población portadora de hipertensión arterial sistémica (HAS) (4); por lo cual la población mexicana tiene alto riesgo de desarrollar la enfermedad grave de la COVID-19. Existe otro factor que aumenta la mortalidad por todas las causas de muerte, ser portador de fibrosis hepática ( $\geq$ estadio 2 mediante elastografía) sin importar la etiología de ésta, también aumentando la mortalidad relacionada con enfermedad hepática (cirrosis descompensada). (5,6,11). Una de las causas más frecuentes en la actualidad en países desarrollados es secundario a enfermedad del hígado graso metabólico (MALFD)<sup>1</sup>, antes conocida como enfermedad de hígado graso no alcohólico (NALFD)<sup>2</sup>, siendo un padecimiento con alta incidencia y prevalencia en la población general (2.8% - 5.6%) con un aumento significativo del porcentaje en la población portadora de diabetes mellitus tipo 2 con una incidencia de hasta el 18% (5,6), por lo que es importante su identificación temprana para instaurar modificaciones en estilo de vida (actividad física diaria, dieta mediterránea y

---

<sup>1</sup> MALFD, metabolic-associated fatty liver disease.

<sup>2</sup> NASH,

disminución del consumo de alcohol), tratamiento médico y vigilancia estrecha, para disminuir el riesgo de progresión a enfermedad hepática crónica.

Actualmente existen métodos no invasivos para la identificación temprana con pruebas de laboratorio que son tomadas de forma rutinaria al ingreso de la hospitalización, siendo posible determinar el grado de fibrosis y la estratificación del riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica, entre ellos se encuentra FIB-4 el cual incluye  $[edad \times TGO/AST (IU/L)]/[plaquetas (\times 10^9) \times \sqrt{TGP/ALT (IU/L)}]$  (5), ha sido validado en varias etiologías de enfermedad hepática, entre ellas: enfermedad metabólica y consumo nocivo de alcohol. Demostró ser superior a otros marcadores no invasivos de fibrosis (7,8) con los siguientes resultados: valor de FIB-4  $<1,30$  se considera de bajo riesgo de fibrosis avanzada; un valor de FIB-4  $>$  a  $2,67$  de alto riesgo de fibrosis avanzada; y los valores de FIB-4 entre  $1,30$  y  $2,67$  de riesgo intermedio de fibrosis avanzada (9). Secundario a su gran accesibilidad y bajo costo respecto a otros métodos, sobre todo comparados con los modelos invasivos, se ha convertido en un parámetro a determinar de forma rutinaria en todo paciente con enfermedad metabólica preexistente para pronóstico y estratificación de riesgo en enfermedades no hepáticas con mayor utilidad para enfermedades cardiovasculares como fibrilación auricular, y en pacientes con diagnóstico de MALFD para riesgo de infecciones bacterianas recurrentes, aumento de la mortalidad a los 30 días en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. (5, 12, 13).

En los últimos años se ha observado que los pacientes con enfermedades metabólicas (resistencia a la insulina, dislipidemias y obesidad) y enfermedad

hepática crónica por cualquier causa mantienen un estado de inflamación de bajo grado con aumento en la producción de citocinas, preferentemente interleucina-6 (IL-6); quimiocinas, y factores de crecimiento, que conllevan a activación y reclutamiento de células inflamatorias perpetuando la inflamación crónica. (15) En los estados agudos de inflamación por infección hay un aumento de la IL-6, misma que se eleva de forma importante en la COVID-19 grave, esto podría contribuir a un estado de “agudización de la inflamación crónica” (14) con mayor producción de proteínas de fase aguda como son ferritina y proteína C reactiva (PCR) y desencadenar una respuesta exagerada ante la infección por SARS CoV-2 (5,15), lo que lleva a una evolución tórpida con mal pronóstico a corto plazo e incluso aumento de la mortalidad.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A nivel global se han cuantificado 321,703,120 casos confirmados hasta finales de septiembre del 2021, alcanzando una tasa de letalidad del 2%. En México se tienen cuantificados 283 mil defunciones hasta octubre del 2021 con una tasa de letalidad nacional del 9.1% y en pacientes hospitalizados del 42.2% con exceso de mortalidad asociado a COVID-19 de 73% hasta septiembre del 2021 (2); en la Ciudad de México alcanzó una tasa de defunción de 32 por cada 100,000 habitantes. El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó a mediados del 2021 que la segunda causa de muerte por enfermedad en 2020 fue secundario a neumonía por SARS CoV-2 (1,4).

Se deben de tomar medidas para el reconocimiento oportuno de los factores de riesgo relacionados con mal pronóstico, mediante pruebas de cribado de fácil

acceso, económicas y con alto valor predictivo positivo para estratificación; incidiendo de forma enérgica en esta población con medidas de prevención como cambios en el estilo de vida, acceso a inmunización oportuna, tratamiento farmacológico para control de enfermedades crónicas y vigilancia estrecha, y así disminuir el riesgo de en caso de contraer la infección cursar con un desenlace tórpido e incluso llegar a la muerte.

En nuestro país hay una alta incidencia y prevalencia de enfermedades metabólicas que llevan a la muerte dentro de nuestra población como lo reporta el INEGI en su último informe. La primera causa de muerte fue atribuida a enfermedades del corazón y la tercera causa a complicaciones de DM2 (1). Estos datos ponen en descubierto al gran número de personas que tienen riesgo de desarrollar fibrosis hepática secundaria a enfermedad del hígado graso metabólico, ampliamente reconocido como factor de mal pronóstico y aumento de mortalidad para todas las causas.

Actualmente existe el modelo FIB-4, una herramienta rápida, económica y no invasiva con alto valor predictivo positivo para estratificar a los pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo de fibrosis avanzada, ya que solo requiere de la toma de sangre periférica para la obtención de una biometría hemática para determinar el conteo de plaquetas, química hepática que incluya transaminasa glutámica oxalacética/ aspartato transaminasa (TGO/AST) y transaminasa glutámica pirúvica/ alanina aminotransferasa (TGP/ALT) y por último y más sencillo la edad del paciente.

Se estudiará la elevación de FIB-4 ( $\geq 2$  puntos) y su relación con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados mayores a 30 años con PCR-RT positiva para COVID-19 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de diciembre del 2020 a febrero del 2021

### 3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La elevación  $\geq 2$  puntos de FIB-4 tiene una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados mayores de 30 años con PCR-RT positiva para COVID-19 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de diciembre del 2020 a febrero del 2021?

## 4. JUSTIFICACIÓN

Dentro de las herramientas para el reconocimiento oportuno se utilizará el modelo FIB-4 por su accesibilidad y bajo costo para estratificar riesgo para pronóstico y mortalidad en pacientes hospitalizados mayores a 30 años con PCR-RT positiva para COVID-19 y así poder llevar a cabo una clasificación de los pacientes con riesgo de desarrollo de enfermedad grave de la COVID-19, esto nos proporcionará un panorama más amplio, con lo que se podrían implementar estrategias de prevención para llevar un seguimiento estrecho, incidir en cambios higiénico-dietéticos, tratamiento farmacológico para el control de enfermedades crónicas, incentivar al cese del tabaquismo, realizar campañas de vacunación dirigidas a esta población, y en caso de contraer la infección tener una vigilancia rigurosa, manteniendo contacto directo, ya sea de forma presencial o mediante telemedicina

para detectar síntomas asociados a enfermedad grave y disminuir el riesgo de complicaciones, de las más importantes la mortalidad.

## **5. HIPÓTESIS**

### **5.1 HIPÓTESIS NULA**

La elevación de FIB-4  $\geq 2$  no se relaciona con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de diciembre del 2020 a febrero del 2021.

### **5.2 HIPÓTESIS ALTERNA**

La elevación de FIB-4  $\geq 2$  se relaciona con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de diciembre del 2020 a febrero del 2021.

## **6. OBJETIVOS.**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la relación entre la elevación de FIB-4  $\geq 2$  un modelo no invasivo con alto valor predictivo positivo de fibrosis hepática y su estratificación de riesgo con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados de más de 30 años con PCR-RT positiva para COVID-19 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Analizar si la elevación de FIB4  $\geq 2$  se relaciona con aumento en los días de estancia intrahospitalaria, definida como larga estancia mayor a 9 días, en pacientes mayores de 30 años con PCR-RT positiva para COVID-19 en el Hospital Central Norte de Pemex.

Determinar si la elevación de FIB-4  $\geq 2$  se relaciona con necesidad de requerir de ventilación mecánica invasiva en pacientes mayores de 30 años con PCR-RT positiva para COVID-19 en el Hospital Central Norte de Pemex.

Determinar si la elevación de FIB-4  $\geq 2$  se relaciona con necesidad de requerir estancia en unidad de cuidados intensivos en pacientes mayores de 30 años con PCR-RT positiva para COVID-19 en el Hospital Central Norte de Pemex.

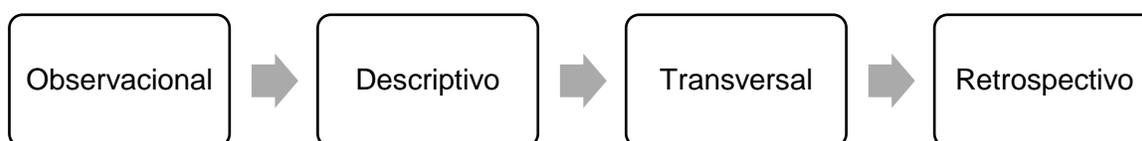
Establecer la asociación entre FIB-4  $\geq 2$  y elevación de DHL como factor de mal pronóstico en la infección por SARS CoV2 en pacientes mayores de 30 años con PCR-RT positiva para COVID-19 en el Hospital Central Norte de Pemex.

## **7. MÉTODO**

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos con pacientes adultos, mayores de 30 años con prueba PCR-RT positiva para COVID-19, que requirieron tratamiento intrahospitalario en el periodo comprendido de diciembre del 2020 a febrero del 2021, y que a su ingreso contaran con exámenes de laboratorio como biometría hemática, TGO/AST y TGP/ALT, así como DHL sin patología hepática conocida previamente y/o alteraciones plaquetarias.

Resultados descriptivos fueron determinados mediante frecuencia, media, porcentajes y rangos ascendentes de las variables cualitativas; en cuanto al análisis estadístico se determinó la razón de momios entre las variables dependientes y las independientes, también de características cuantitativas nominales, posteriormente se realizaron gráficas de dispersión para las variables cuantitativas y se determinó su correlación mediante regresión simple y binaria, siendo estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0.05$ .

## 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO



## 7.2 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

DETERMINACIÓN DE VARIABLES				
VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
FiB-4	Cuantitativa categórica	Indicador de fibrosis con FIB4 $\geq 2$ puntos	Fibrosis hepática	1) <1.3 pts 2) 1.3-1.9 pts 3) $\geq 2$ pts
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Muerte del paciente secundario a complicaciones por COVID-19.	Mortalidad en pacientes con COVID-19.	0) Vivo 1) Muerto
Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativo discreta	Días de hospitalización tanto en sala general como en UCI	Número cerrados entre días de estancia intrahospitalaria basado en toma de laboratorios de control. Definición operacional de estancia prolongada en hospitalización.	1) 1 - 3 días 2) 4 - 9 días 3) > 9 día
Estancia en unidad de cuidados intensivos	Cualitativa dicotómica	Requerimiento de estancia en UCI	Durante hospitalización requirió de estancia en unidad de cuidados intensivos	0) Sí 1) No

Uso de ventilación mecánica	Cualitativa dicotómica	Requerimiento de ventilación mecánica en piso y/o UCI	Durante hospitalización requirió de ventilación mecánica invasiva	0) Sí 1) No
Grupos de edad	Cuantitativa discreta	Conjunto de personas de la misma edad o edad similar	Números cerrados de acuerdo con la edad correspondiente.	1) 30- 65 años 2) 66-80 años 3) >80 años
Género	Cualitativa dicotómica	Genero biológico del paciente	Número cerrado de acuerdo con género biológico del paciente	0) Masculino 1) Femenino
Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa dicotómica	Enfermedad crónico-degenerativa caracterizada por glucosa en ayuno $\geq 126$ mg/dl, glucosa al azar + síntomas $\geq 200$ mg/dl, hemoglobina glicosilada $>6.5\%$	Número cerrado de acuerdo con diagnóstico previo del paciente	0) Sí 1) No
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa dicotómica	Enfermedad crónico-degenerativa caracterizada por TA sistólica $\geq 140$ mmHg y/o diastólica $\geq 90$ mmHg.	Número cerrado de acuerdo con diagnóstico previo del paciente	0) Sí 1) No
IMC	Cuantitativa discreta	Medida de asociación entre el peso y la talla del paciente	Medición que determina el peso saludable	1) normal: 18.5 -24.9 kg/m <sup>2</sup> 2) sobrepeso: 25 – 29.9 kg/m <sup>2</sup> 3) Obesidad $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>
Deshidrogenasa láctica	Cuantitativa discreta	Enzima implicada en la vía metabólica glucolítica, especialmente en condiciones anaerobias, encargada de la conversión de piruvato a lactato mediante la oxidación de NADH a NAD+	Daño tisular	0) $<350$ UI/L 1) $\geq 350$ UI/L

### 7.3 UNIVERSO DE ESTUDIO

El total de pacientes que cumplieron con definición operacional para infección por SARS CoV-2 fue de 1003 pacientes, de los cuales 824 presentaron PCR-RT positiva para proteína E de SARS-CoV2. El tamaño de la muestra fue de 263 pacientes con nivel de confianza del 95% y margen de error del 5%. De los 824 pacientes positivos, fueron eliminados 235 por recibir tratamiento ambulatorio, 5 embarazadas, 17 no derechohabientes, 23 con enfermedad hepática crónica

previamente diagnosticada, 18 por alteración plaquetaria y 43 por no contar con laboratorios completos; teniendo un total de 472 pacientes que cumplen con criterios de inclusión. (n=472). (Figura1.)

#### 7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 30 años derecho habientes a servicio médico de Pemex.
- Pacientes con PCR-RT positiva para proteína E de SARS-CoV2 que requirieron de tratamiento intrahospitalario entre diciembre del 2020 a febrero del 2021.
- Paciente que cuente con biometría hemática (plaquetas) y química hepática que incluya TGO/AST y TGP/ALT a su ingreso hospitalario.

#### 7.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 30 años
- Pacientes embarazadas de cualquier edad
- Pacientes con PCR-RT positiva para SARS COV2 con manejo ambulatorio.
- Pacientes que no cuenten con biometría hemática ni enzimas hepáticas (TGO/AST y TGP/ALT) de ingreso

#### 7.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Embarazadas.
- No derechohabientes al servicio de salud de Petróleos Mexicanos.
- Pacientes con enfermedad hepática crónica previa por cualquier causa a su ingreso hospitalario.
- Pacientes con diagnóstico de alteraciones plaquetarias previa por cualquier causa a su ingreso hospitalario.

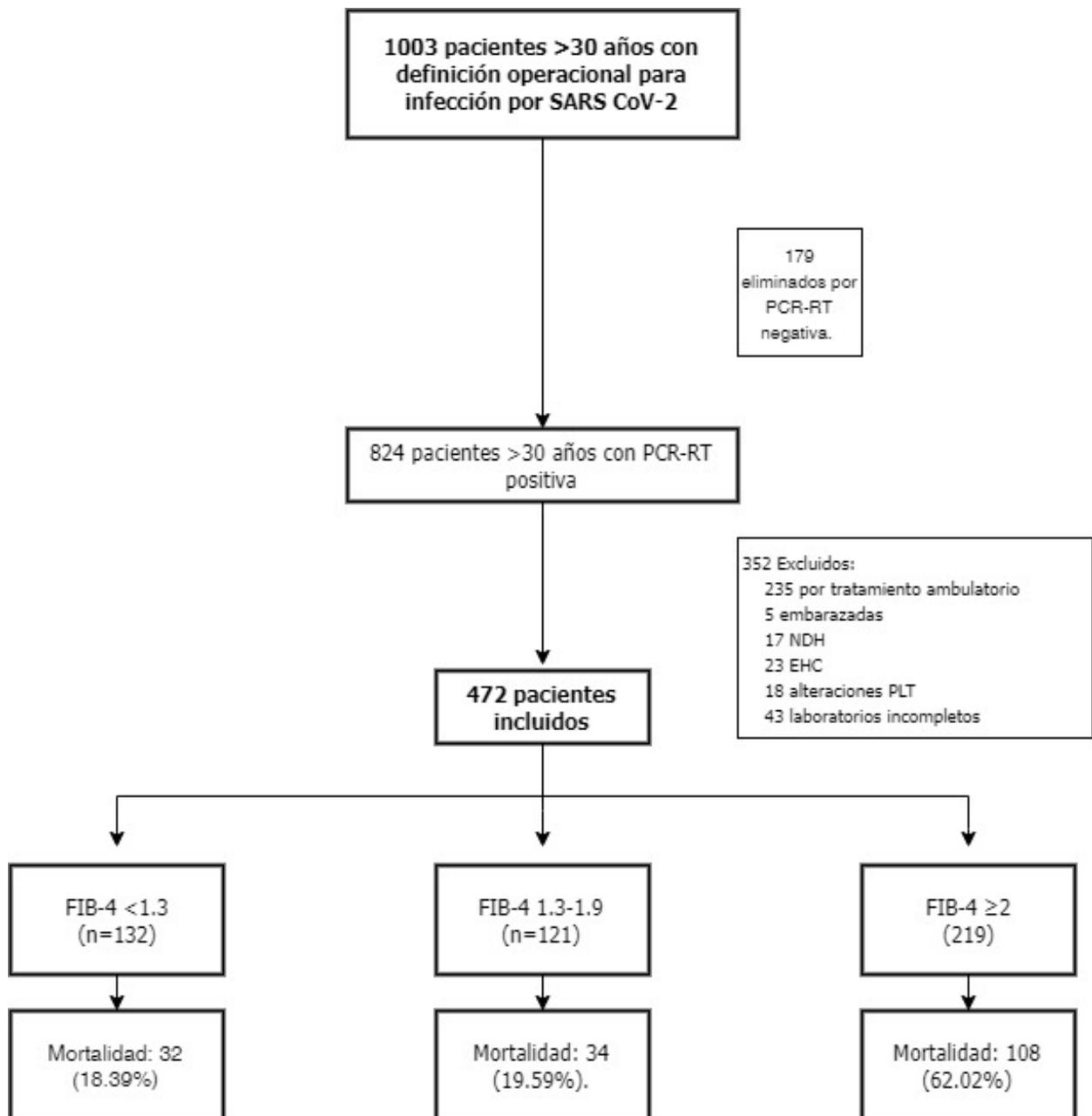
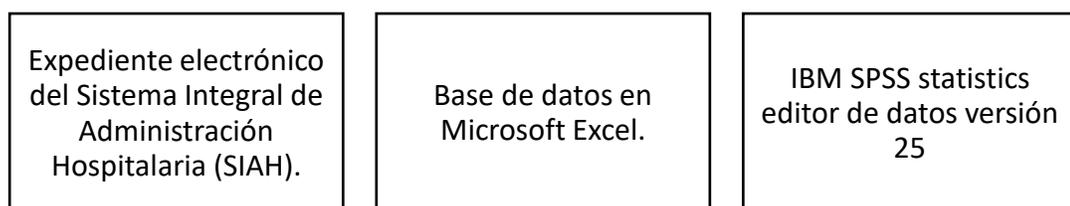


Ilustración 1. Diagrama de flujo del estudio. EHC: Enfermedad hepática crónica, FIB-4: fibrosis-score 4, NDH: no derechohabiente, PLT: plaquetas.

## 7.7 HERRAMIENTAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS



## 7.8 DESARROLLO DE PROYECTO

Durante el estudio se realizó muestreo de 1003 pacientes que cumplieron con definición operacional para infección por SARS-CoV2 de diciembre del 2020 a febrero del 2021, a todos ellos se les realizó hisopado nasal y faríngeo para PCR-RT, en donde se encontraron 824 pacientes con proteína E de SARS CoV2.

Se revisó el SIAH de cada participante con prueba PCR-RT positiva de donde se obtuvieron los antecedentes personales no patológicos, antecedentes personales patológicos, manejo médico y laboratorios para aplicar los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, y se obtuvo una muestra total de 472 participantes.

Los datos recolectados fueron vaciados en Microsoft Excel, donde se realizó una base de datos que incluye ficha de identificación, edad, días de estancia intrahospitalaria, requerimiento de estancia en UCI, VMI y muerte. Laboratorios a su ingreso: biometría hemática (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, hematocrito y plaquetas), química hepática (TGO/AST, TGP/ALT). Factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, sobrepeso y obesidad. Se aplicó el modelo FIB-4 y se clasificaron en tres grupos dependiendo de la puntuación y el riesgo de fibrosis.

Mediante el programa estadísticos SPSS 21, se determinó la estadística descriptiva de cada de una de las variables y se realizaron tablas cruzadas para cada uno de los objetivos, para posteriormente conocer su estratificación de riesgo para los grupos de FIB-4 y conocer si la presencia de estas variables en la población estudiada le condicionaba riesgo de presentar un FIB-4 mayor y con ello un

pronóstico desfavorable contra los que no presentaban estas variables y así determinar si existe relación entre ellas mediante un valor de  $p < 0.05$ . Posteriormente se desarrolló regresión lineal simple y regresión logística binaria dependiendo de las variables a desarrollar, para conocer si las variables independientes pueden predecir el resultado de la variable dependiente y correlacionar con mortalidad, siendo estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.005$ .

### 7.9 CRONOGRAMA

FECHA DE INICIO: 1 julio del 2020,

FECHA DE TÉRMINO: 1 octubre del 2021.

#	ACTIVIDAD	Mes Calendario Programado AÑO 2021											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Presentación de protocolo							X	X				
2	Ejecución									X			
3	Análisis										X		
4	Preparación para publicación											X	X

### 8. IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia, 1964) última enmienda en la 64ª Asamblea General, de Fortaleza Brasil, octubre 2013. De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación. Y en

seguimiento del Artículo 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio; se trata de una investigación sin riesgo.

La información que se obtuvo del expediente clínico fue manejada con estricta confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Fue sometido a revisión y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del “Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos”.

Los datos recabados se manejaron de manera confidencial, solo los investigadores responsables tuvieron acceso a la información y se evitó compartir con terceros. Se obtuvo solo la información necesaria para el desarrollo del estudio.

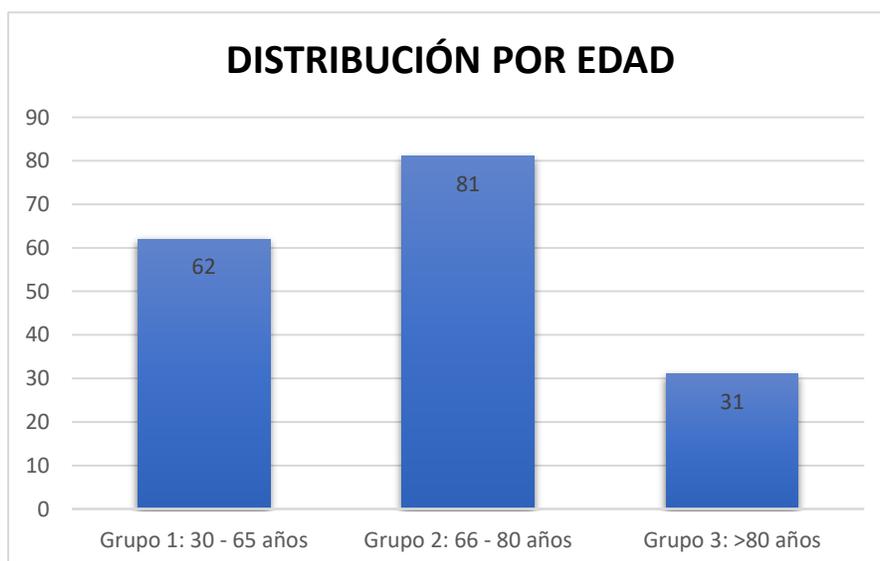
## **9. RESULTADOS**

Se tomó una muestra de 472 pacientes que comprenden de diciembre del 2020 a febrero del 2021 con los criterios previamente establecidos, y se encontraron los siguientes resultados: 280 fueron masculinos que corresponde al 59.32% y 192 mujeres con el 40.68%; como se muestra en la gráfica 1.



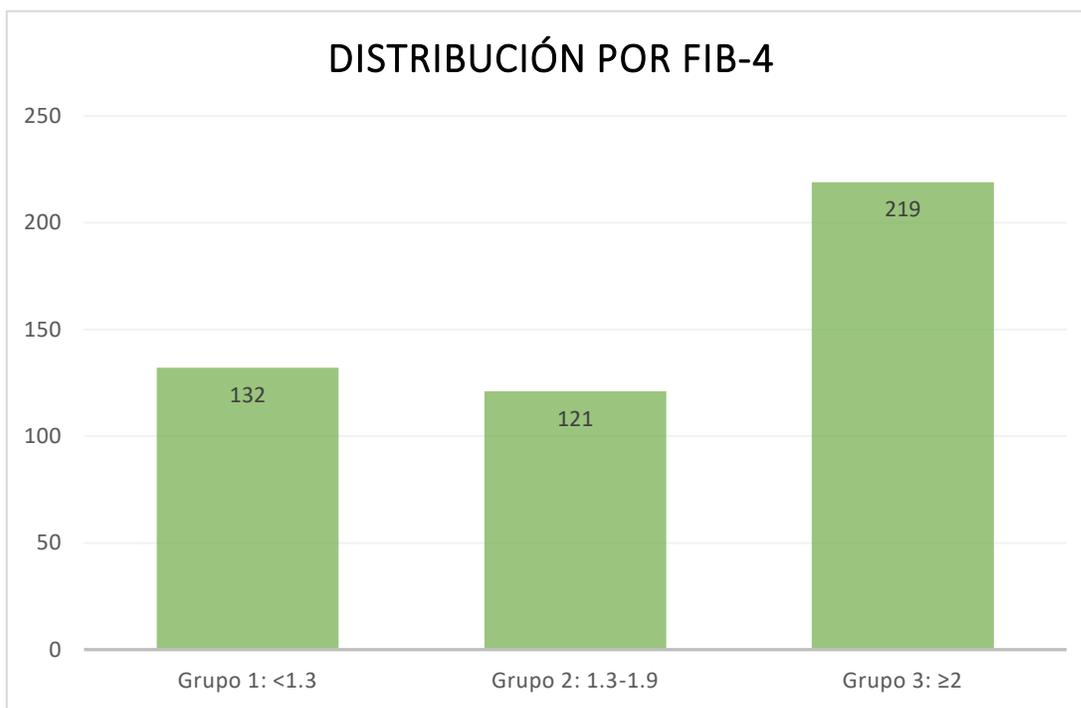
Gráfica 1. Porcentaje de distribución según el género.

La media de edad de los pacientes hospitalizados con PCR-RT positiva de diciembre del 2020 a febrero del 2021 fue de 63.3 años (50.55, 76.1 IC del 95%). Se agruparon en 3 diferentes grupos, en donde el grupo 1 comprende de los 30 años a los 65 años, siendo éste el más numeroso con 250 pacientes (52.9%), el grupo 2 conformado por 66 años a 80 años con 166 (35.1%), y por último el grupo 3 que incluye a los pacientes >80 años con 56 (11.8%) como se representa en la gráfica 2.

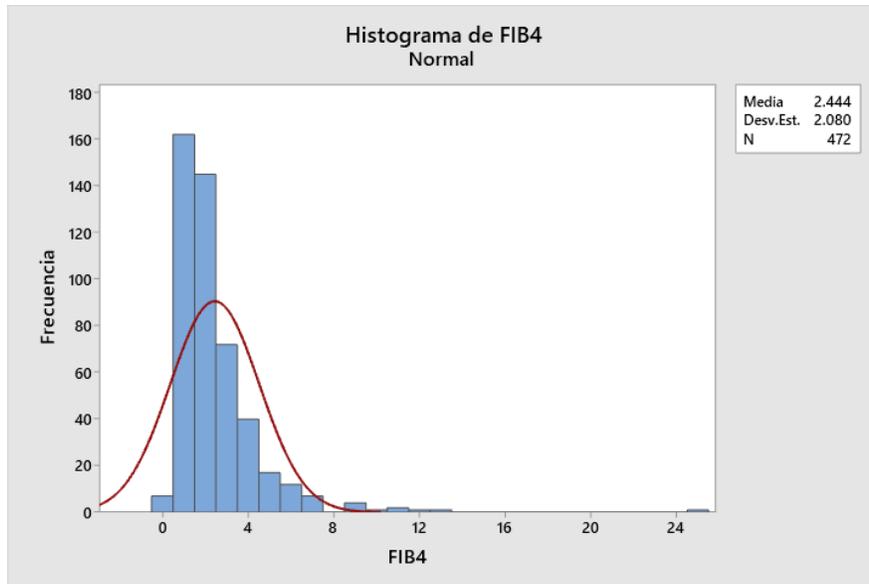


Gráfica 2. Distribución según los grupos de edad.

FIB-4 fue clasificado en tres grupos diferentes: el primer grupo incluye un puntaje <1.3 puntos, considerados como bajo riesgo de fibrosis hepática avanzada, segundo grupo 1.3 – 1.9 puntos, considerados como riesgo intermedio, y por último el grupo 3  $\geq 2$  puntos con alto riesgo; de la muestra total de 472 pacientes con una media de 2.4 ( $\pm 2.08$ ) puntos, distribución total mostrada en la gráfica 3, con un mayor número de pacientes en el grupo 3 de FIB-4.

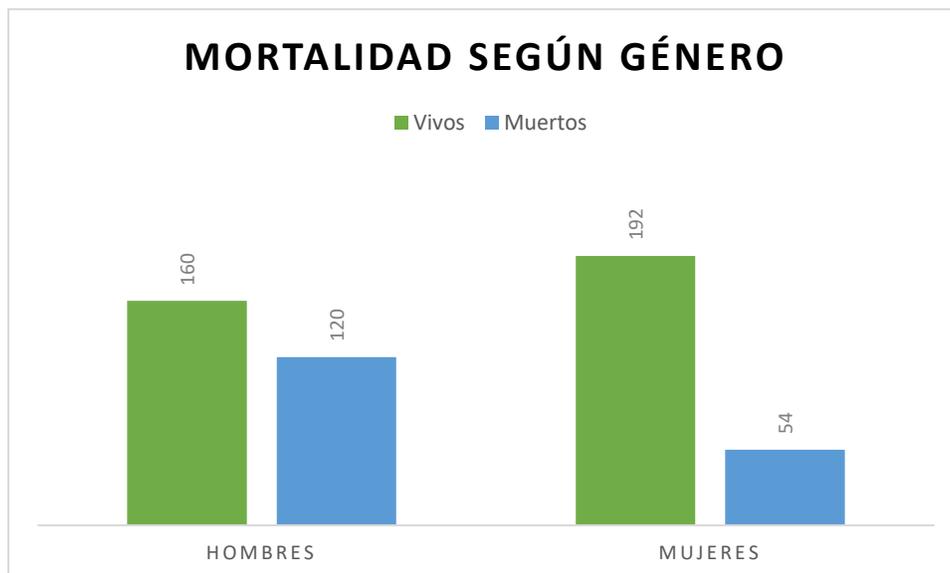


Gráfica 3. Número de pacientes en cada grupo de FIB-4



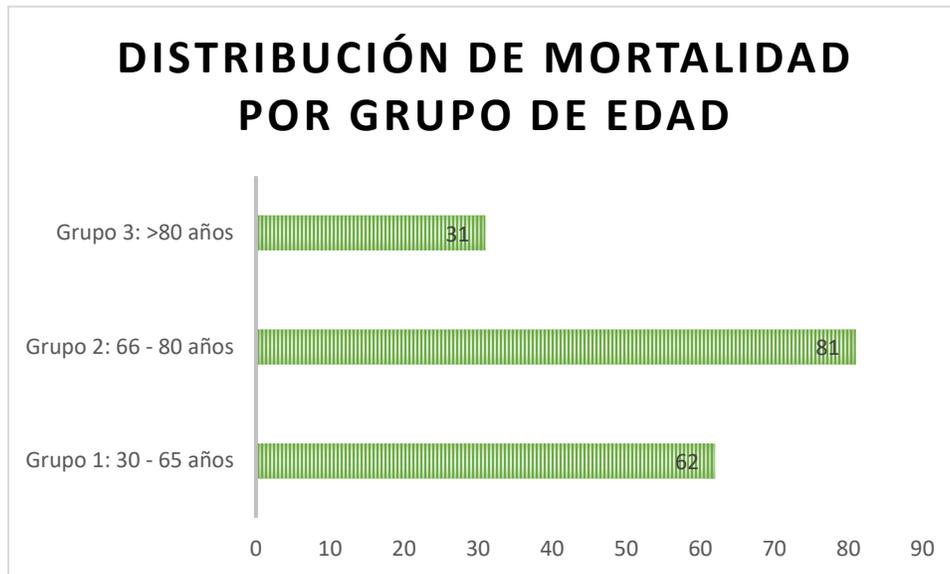
Gráfica 4. Frecuencia de puntaje de FIB-4.

La mortalidad fue de 174 pacientes, equivalente al 36.86%; de estos 120 correspondieron al género masculino (68.9%), lo que corresponde al 42.8% del total de hospitalizados; mientras que el género femenino presentó 54 defunciones (31.03%) equivalente al 28.12% total de las mujeres. (gráfica 5).



Gráfica 5. Mortalidad dividida según el sexo.

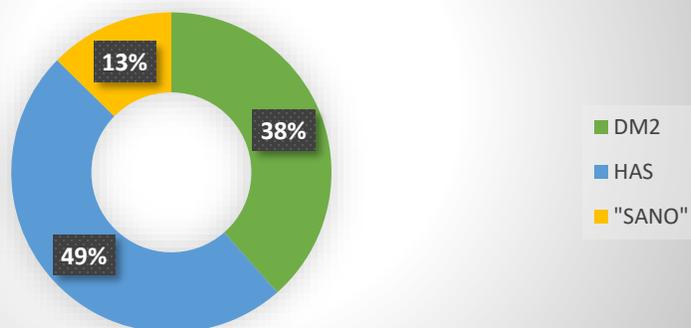
El grupo de edad que presentó mayor mortalidad fue el de los 66 años a 80 años con 81 defunciones, mientras que el grupo 1 conformado por los de 30 años a 65 años, siendo el más numeroso, presentó 62 defunciones. (gráfica 6)



Gráfica 6. Mortalidad distribuida por los diferentes grupos de edad desde los 30 años a los 80 años.

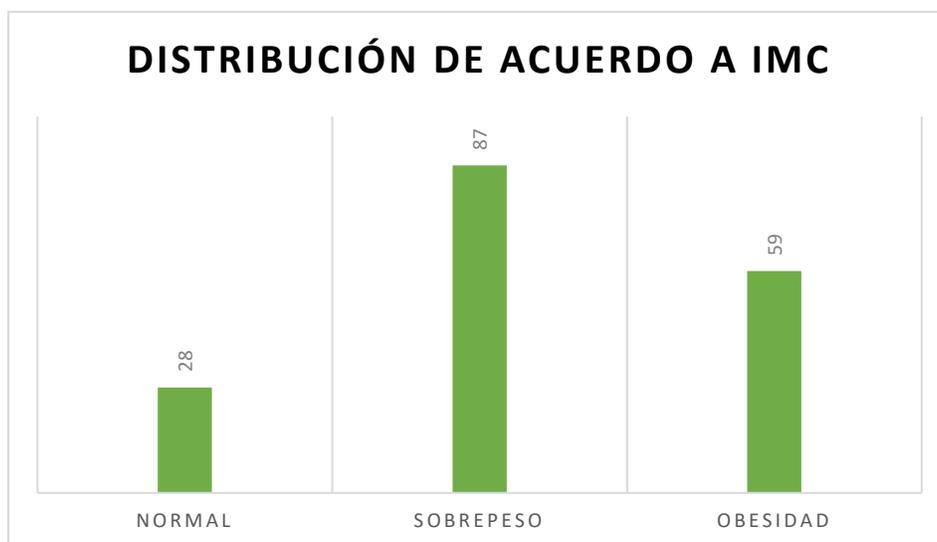
Durante el estudio se observó que de los pacientes fallecidos un número considerable presentaba enfermedades crónicas previamente diagnosticadas, entre ellas diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, y factores de riesgo para enfermedades metabólicas como el sobrepeso y obesidad. Se encontró que 67 pacientes de las 174 defunciones tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 con un porcentaje del 38.5%; en el caso de hipertensión arterial sistémica se encontraron 85 pacientes con este padecimiento que fallecieron con un 48.8%, sin embargo, ambas patologías pueden coexistir. Solo 22 de los fallecidos no tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo y/o hipertensión arterial sistémica, plasmado en la gráfica 7.

## PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS Y DEFUNCIÓN



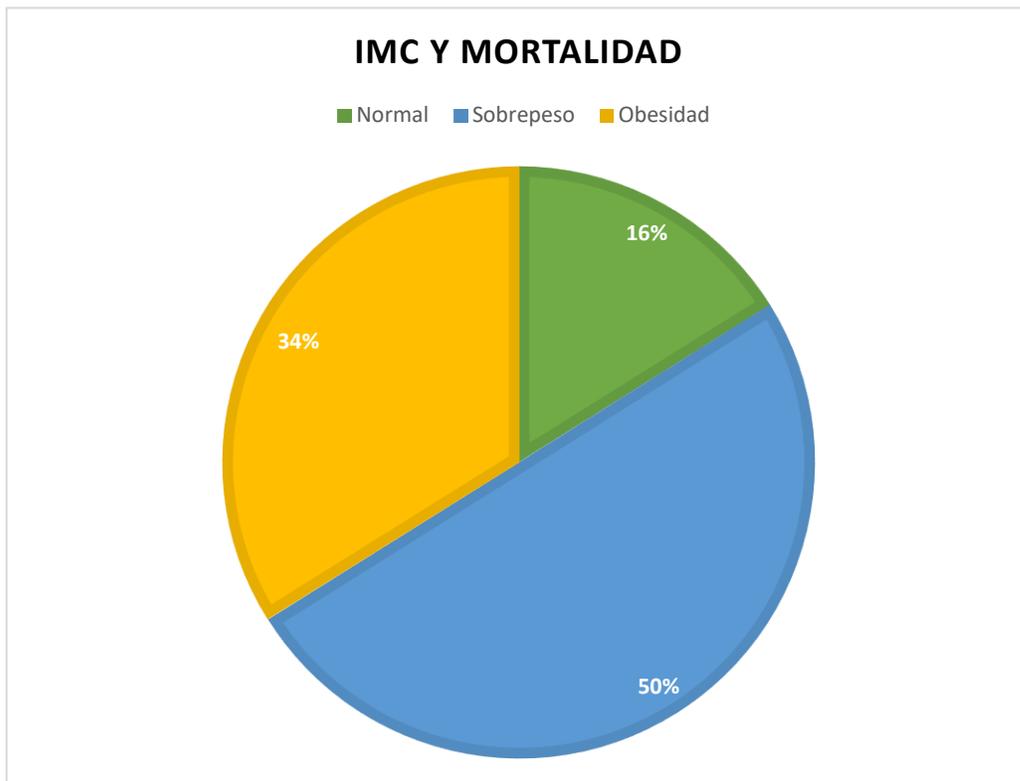
Gráfica 7. Distribución de pacientes fallecidos con enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo (DM2) e hipertensión arterial sistémica (HAS).

En total se encontró con un porcentaje del 85.3% de la muestra presentaba diabetes mellitus tipo 2 y/o hipertensión arterial sistémica; alteraciones del índice de masa corporal (IMC) 205 pacientes presentaron sobrepeso (IMC 25 -2.9 kg/m<sup>2</sup>) y 183 con obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) según los criterios de la OMS, representado en la **gráfica 8.**



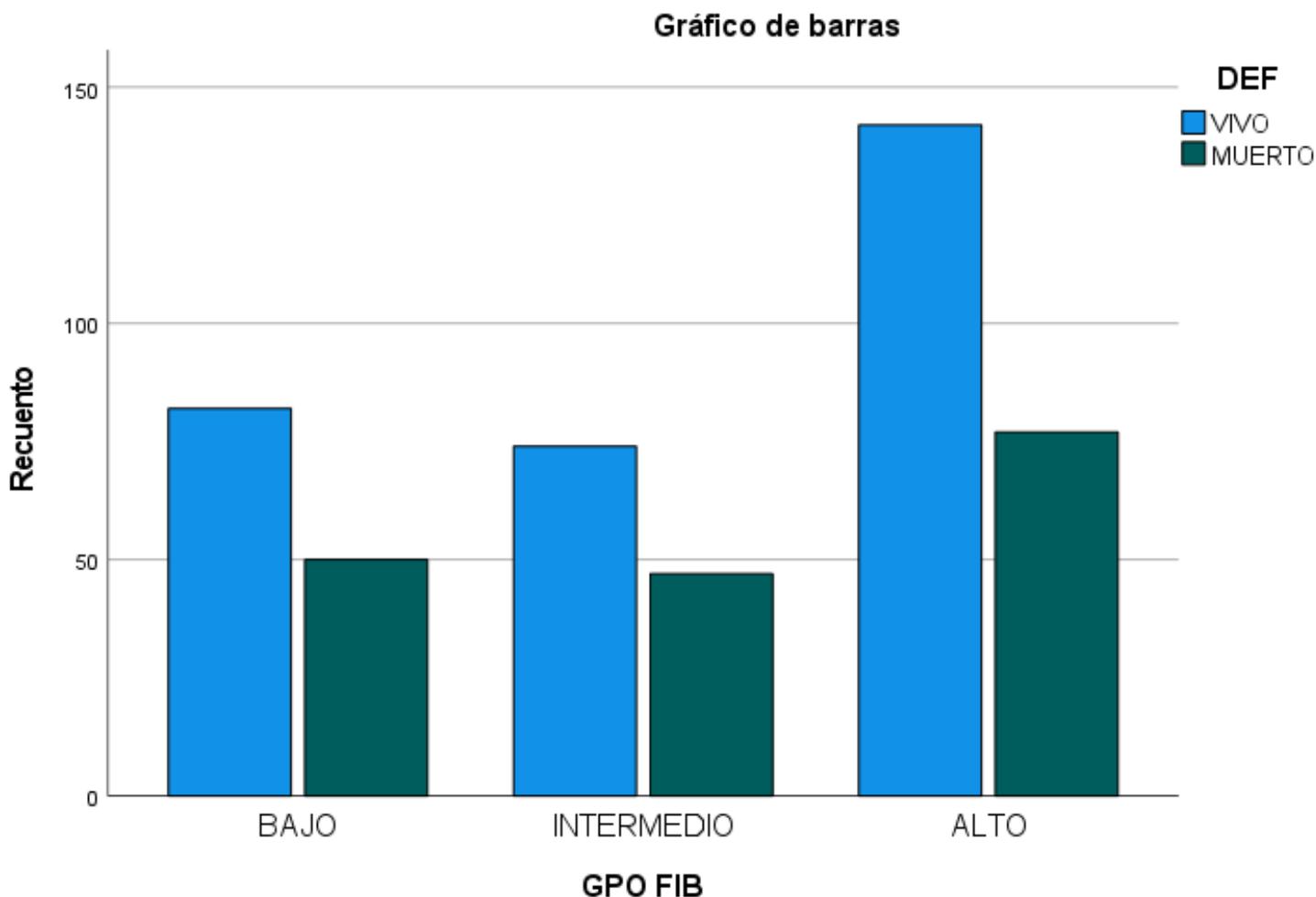
Gráfica 8. Número de pacientes de acuerdo con IMC

Del total de defunciones el 50% presentaba sobrepeso, y dentro del grupo de pacientes con sobrepeso el 42.4% fallecieron, siendo éste el grupo con mayor número de defunciones registrado. **Gráfica 9.**



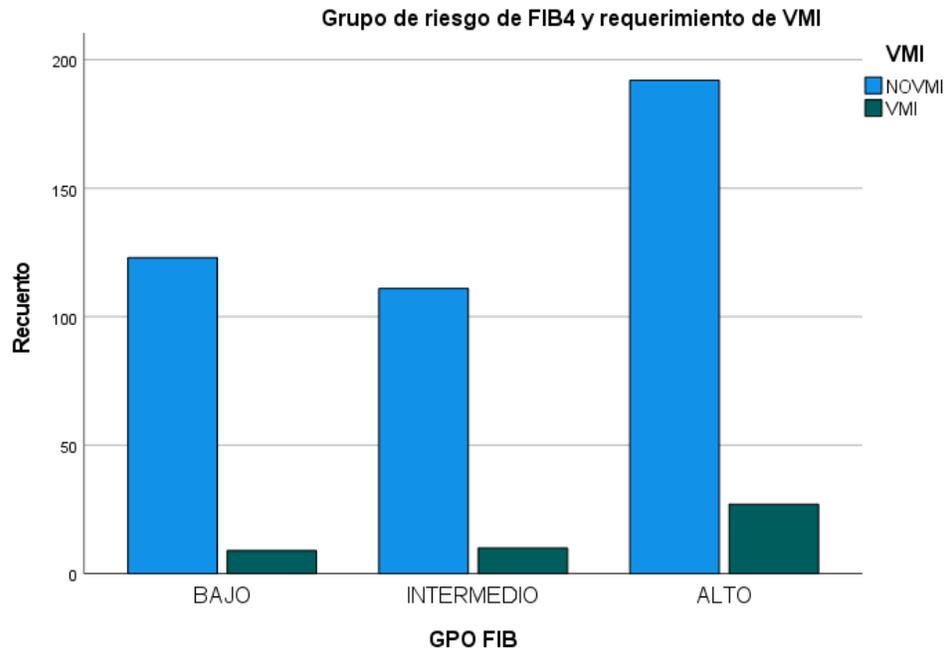
Gráfica 9. Porcentaje de fallecidos por grupos de índice de masa corporal

La distribución de los pacientes finados dentro de los grupos de FIB-4 demostró que la mayor mortalidad fue dentro del grupo 3 con 108 defunciones (62.06%) y el menor número de defunciones se encontró en el grupo 1 con 32 defunciones (18.39%), sin embargo, el grupo 2 presentó una mortalidad similar al grupo 1. **(gráfica 10)**



Gráfica 10. Grupos de FIB-4 con mortalidad y sobrevida.

El requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) fue necesario en 46 pacientes (9.72%) de total de la muestra; de los cuales 35 fueron hombres (76.08%) y 11 mujeres (23.9%), con una mortalidad del 93.47% de pacientes, solo con 3 sobrevivientes masculinos (6.97%), mientras que el género femenino presento 100% de mortalidad posterior a ventilación mecánica invasiva. (gráfica 11)

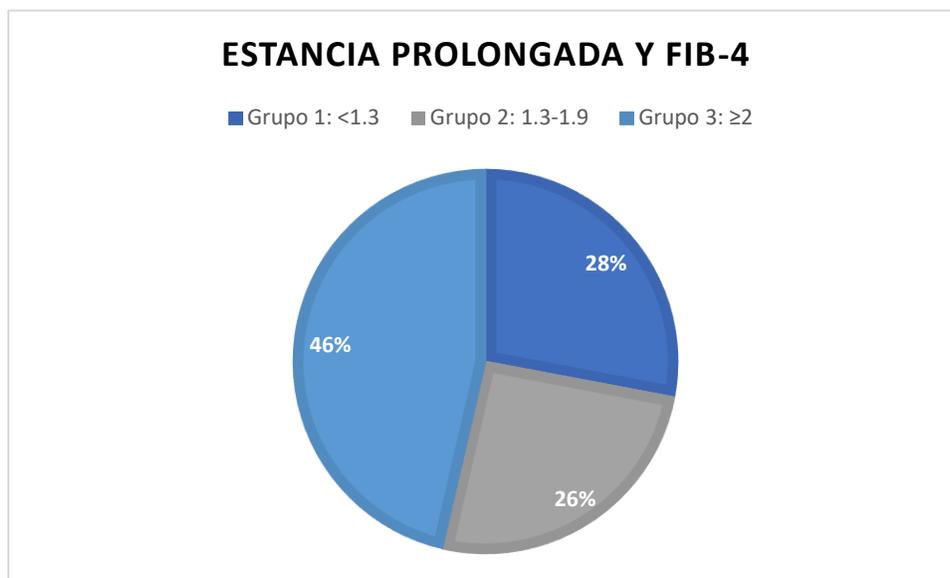


Gráfica 11. Mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva según su sexo.

Se observó un mayor número de pacientes en el grupo 3 de FIB-4 con un 58.6% del total de los pacientes ventilados. El resto de los grupos con distribución similar con 9 y 10 pacientes respectivamente, en la gráfica 12 se observa la distribución de pacientes en los diferentes grupos de FIB-4.

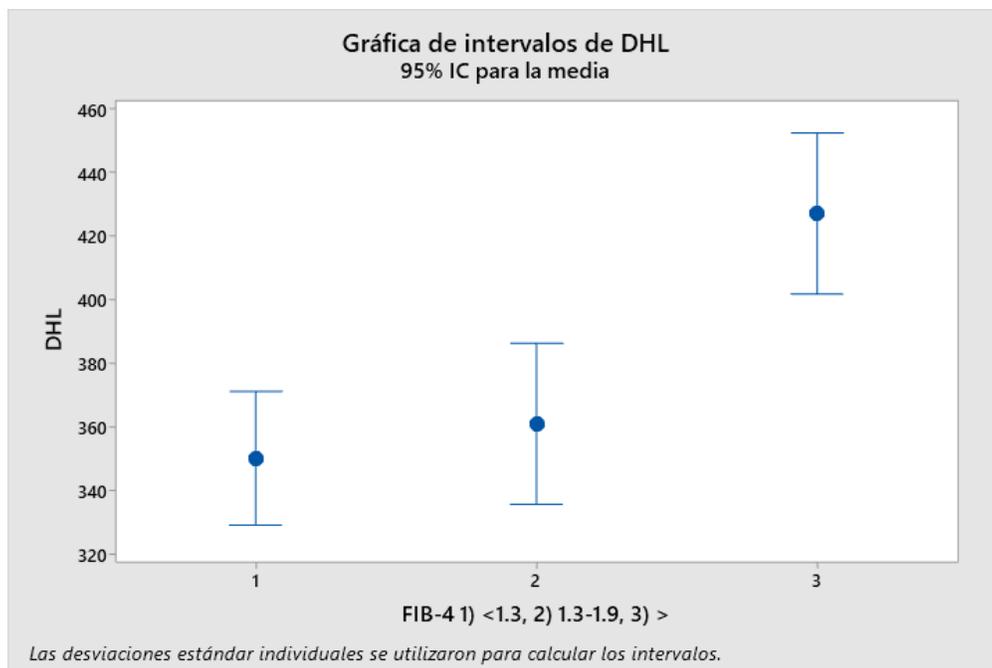
La estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) fue requerida por 12 pacientes (2.54%) del total, de los cuales 9 fueron hombres con mortalidad del 66.6% y 3 mujeres con mortalidad del 100%. Presentaban enfermedades crónico-degenerativas como diabetes mellitus tipo 2 en 6 de los casos e hipertensión arterial sistémica en 7 pacientes, solo 1 paciente con ambas patologías; 50% con sobrepeso y obesidad. De la distribución en los grupos de FIB-4 el grupo 3 contaba con 5 pacientes, lo que equivale al 41.6% del total de pacientes de UCI.

Los días de estancia intrahospitalaria tuvo una media de 10.32 días (3.39, 17.25 IC del 95%), con una estancia similar entre ambos géneros; hombres con una media de 10.8 días (3.59, 18 IC 95%) y mujeres con 9.52 días (3.12, 15.92 IC del 95%), ambos con medias de estancia intrahospitalarias definida como prolongada por haber cursado con > 9 días. 197 pacientes cursaron con una estancia > 9 días correspondientes al 41.73% de la muestra, los cuales fueron distribuidos entre los grupos de FIB-4, de igual forma el grupo con mayor número de pacientes fue el grupo 3 con 84 pacientes (42.6%) del total de pacientes con estancia prolongada. (Gráfica 12)



Gráfica 12. Estancia intrahospitalaria > 9 días y distribución en los grupos de FIB-4

Otros de los parámetros tomados en cuenta fue la elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) por  $\geq 350$  UI/L, sin embargo, de la muestra total de 472, solo 460 contaban con dicha determinación a su ingreso, por lo que se eliminaron 12 pacientes. En esta muestra hubo 165 defunciones de las cuales solo 52 pacientes presentaron elevación de DHL a su ingreso.



Gráfica 1311. Medias de DHL dependiendo del grupo de FIB-4.

Dentro de los grupos de FIB-4, el grupo 3 tuvo una media de  $427 \pm 186$  con IC 95% con una determinación máxima de 1503 UI/L en todos los grupos existió una media  $>350$  UI/L de DHL.

En el análisis estadístico se observa la siguiente tabla 2 con las variables independientes en las filas y a la variable dependiente FIB.4 en las columnas con punto de corte en  $\geq 2$ , lo que otorga un riesgo de fibrosis hepática baja o alta, como primera prueba se aplicó razón de momios (Odds Ratio) con los siguientes resultados: 219 pacientes (46.4%) mostraron un  $FIB4 \geq 2$ , de los cuales presentó una mayor prevalencia en el sexo masculino (133 [47.5%] vs 86 [44.7%]; valor  $p=1.11$ ) por lo cual no es estadísticamente significativo dentro de la población estudiada. De las variables restantes solo ventilación mecánica invasiva e hipertensión arterial sistémica presentan un valor  $p$  por debajo de la unidad, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo para determinarlos como factores de

riesgo ligados a la elevación en el puntaje de FIB4. El resto de las variables sobre pasan la unidad con un intervalo de confianza del 95%, así que no representan un factor de riesgo para el aumento del mismo dentro del universo estudiado.

<b>Características</b>	<b>FIB4&lt;2 (n=340)</b>	<b>FIB4≥2 (n=132)</b>	<i>Pvalue</i>
Ventilación mecánica invasiva	19 (41.3)	27 (58.7)	0.57
Muerte	97 (55.7)	77 (44.3)	1.14
Ingreso UCI	7 (58.3)	5 (41.7)	1.21
Diabetes Mellitus tipo2	104 (55)	85 (45)	1.11
Hipertensión arterial	113 (52.3)	103 (47.7)	0.9
Sexo: Femenino	106 (55.3)	86 (44.7)	1.11

Tabla 2. Odds Ratio i.C del 95%.

Uno de los datos observados más importantes fue que las muertes de nuestro universo (174 finados) ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes con FIB-4 <2, respecto a las defunciones de los pacientes con alto riesgo de fibrosis (97 [55.7%] vs 77 [44.3%]; valor  $p=1.14$ ), cabe recordar que existe un mayor número de pacientes en el grupo de bajo riesgo para fibrosis hepática que aquellos con alto riesgo, a pesar de la prevalencia de enfermedades metabólicas y riesgo cardiovascular dentro de la población.

Secundario a estos hallazgos se decidió aplicar un segundo método de análisis estadístico a través de regresión lineal simple y regresión logística binaria, dependiendo de las variables a estudiar, donde el valor de  $p < 0.05$ , determina que las variables independientes son un buen predictor de que ocurra el resultado de la variable dependiente, es decir la probabilidad de que ocurra o no el evento.

En la primera regresión logística binaria realizada se comparó a la mortalidad contra el resto de las variables cualitativas para determinar si existía asociación entre ellas para determinar si podrían ayudarnos como predictores de este evento.

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		95.0% intervalo de confianza para B		
		B	Desv. Error	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	.336	.123		2.742	.006	.095	.577
	EDAD	.003	.002	.078	1.517	.130	-.001	.007
	M=0, F=1	-.120	.046	-.123	-2.627	.009	-.211	-.030
	DIAS DE HOSPITALIZACION	-.004	.004	-.050	-.968	.334	-.011	.004
	UCI	.070	.165	.023	.425	.671	-.255	.395
	VMI	.050	.089	.030	.559	.576	-.125	.225
	DM2	-.024	.046	-.024	-.515	.607	-.114	.066
	HAS	.027	.047	.028	.566	.572	-.066	.119
	GPO FIB	-.035	.028	-.062	-1.238	.216	-.091	.021

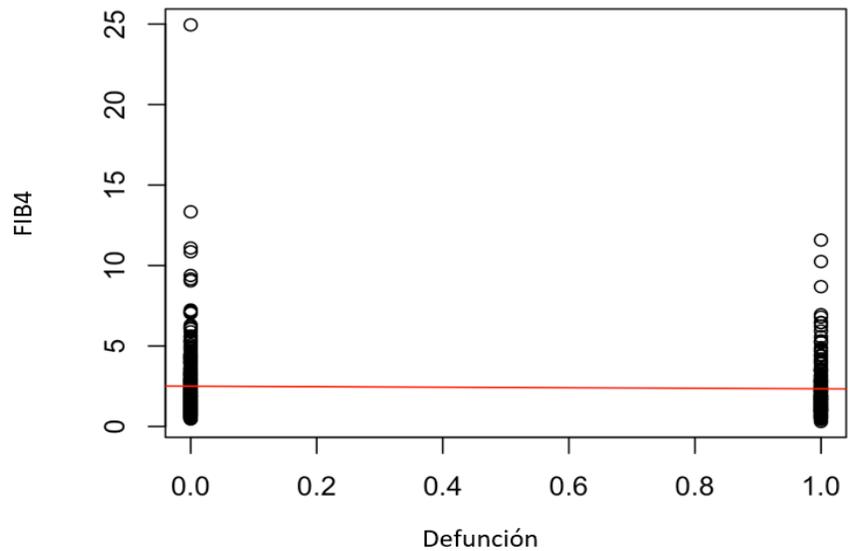
a. Variable dependiente: DEF

Ilustración 2. Tabla de coeficientes de regresión logística binaria.

En la cual se encontró que el sexo femenino proporciona mayor riesgo de mortalidad con un valor  $p$  0.009 dentro de nuestro universo, es probable que haya sido influenciado por la prevalencia de mortalidad bajo ventilación mecánica invasiva y estancia en unidad de cuidados intensivos; el resto de las variables no presentan significancia estadística.

Es importante señalar en este punto que el grupo de FIB-4 no es un buen predictor de mortalidad por presentar un valor  $p$  0.2. En la siguiente gráfica de dispersión (gráfica 14) se observa la distribución de cada uno de los participantes divididos en dos grupos, si ocurrió el evento defunción (1) o sino ocurrió (0), observándose lo que previamente se encontró mediante razón de momios, sin embargo, su valor  $p$  0.40, es posible afirmar que no es un predictor confiable de mortalidad en pacientes

≥30 años con PCR-RT positiva para SARS CoV2 en pacientes hospitalizado en el hospital central norte de Petróleos Mexicanos.



Gráfica 14. Gráfica de dispersión de FIB-4 y mortalidad.

Posteriormente se analizó mediante regresión lineal simple a FIB-4 como variable dependiente y al resto como independientes (ilustración 3), en donde la edad fue estadísticamente significativa con un valor  $p < 0.001$ ; donde la edad es un factor de riesgo importante para el aumento de FIB-4.

		Coeficientes <sup>a</sup>					95.0% intervalo de confianza para B	
		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados				
Modelo		B	Desv. Error	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	-.871	.493		-1.765	.078	-1.840	.099
	EDAD	.058	.007	.367	8.083	<.001	.044	.072
	M=0, F=1	-.355	.187	-.084	-1.899	.058	-.723	.012
	DIAS DE HOSPITALIZACION	.004	.015	.012	.255	.799	-.025	.033
	UCI	.088	.670	.007	.131	.896	-1.229	1.405
	VMI	.000	.358	.000	-.001	.999	-.705	.704
	DEF	-.291	.188	-.067	-1.545	.123	-.661	.079
	DM2	-.291	.186	-.068	-1.564	.118	-.655	.074
	HAS	-.148	.191	-.035	-.774	.439	-.522	.227

a. Variable dependiente: FIB4

Ilustración 3. Tabla de coeficientes con variable dependiente a FIB-4.

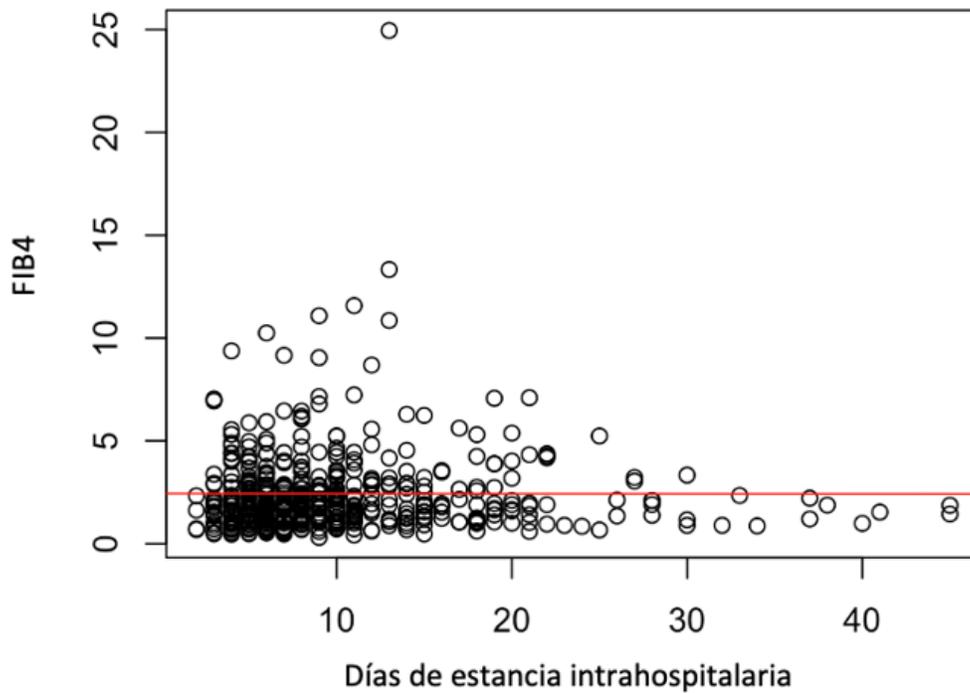
**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	95.0% intervalo de confianza para B	
		B	Desv. Error	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	-1.076	.447		-2.407	.016	-1.954	-.197
	EDAD	.055	.007	.348	8.042	<.001	.042	.069

a. Variable dependiente: FIB4

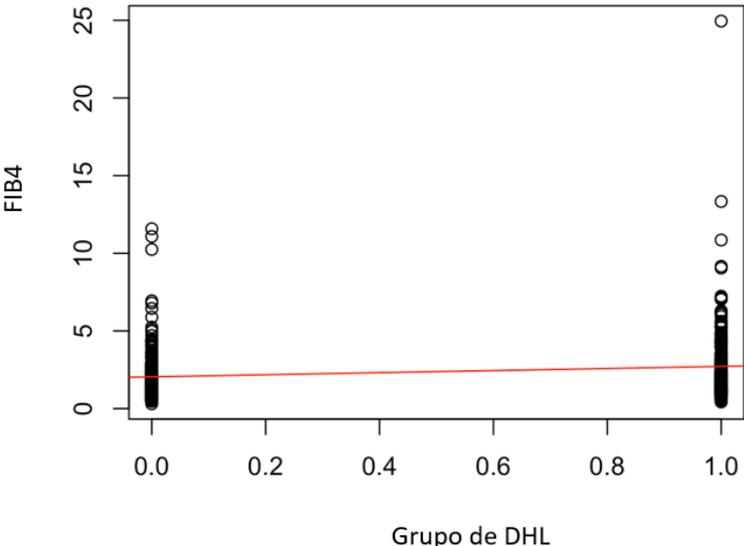
Por lo que se concluyó que por cada año a partir de los 30 años hay un aumento del 0.05 en el FIB-4, teniendo a la población >80 años con el puntaje más alto de FIB-4.

FIB-4 como valor dependiente y días de estancia intrahospitalaria como variables independientes, arrojó un valor de  $p= 0.79$ ; podemos aseverar que la elevación de FIB-4 no puede predecir una estancia prolongada (>9 días) en esta población.

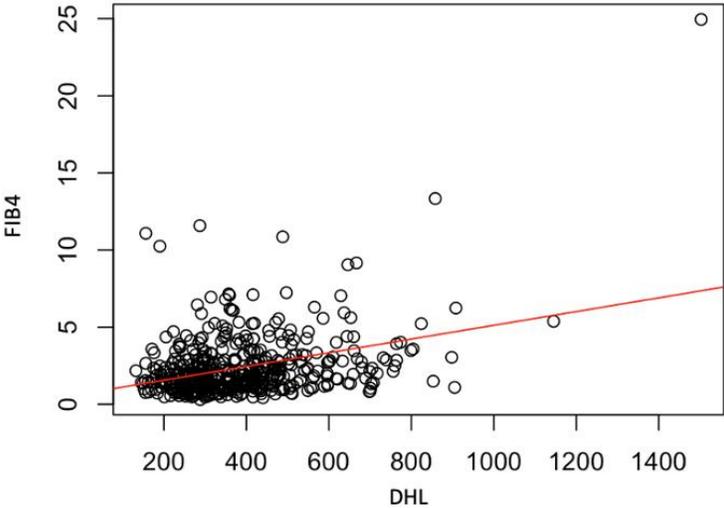


Gráfica 15. Dispersión de FIB-4 y días de estancia intrahospitalaria.

Dentro del estudio se analizó la correlación entre DHL y FIB-4, y si esto pudiera tener un impacto en el pronóstico de los pacientes hospitalizados, obteniendo las siguientes gráficas de dispersión (gráfica 16 y 17).



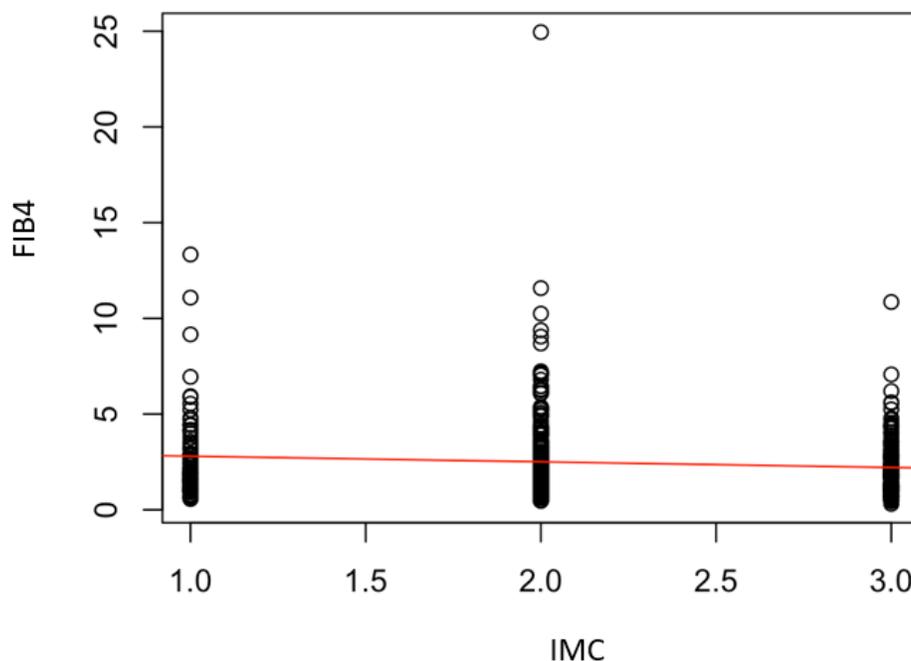
Gráfica 16. Dispersión de FIB4 en dos grupos de DHL; <350UI/L vs ≥350UI/L



Gráfica 17. Dispersión de FIB-4 y DHL ≥350UI/L

En las cuales arrojaron un valor de  $p < 0.005$  con un valor de  $p 7.161e-15$  y  $0.0003536$  respectivamente, por lo cual se encuentran correlacionadas una con la otra, aseverando que un valor  $\geq 350$  UI/L de DHL predice un aumento del FIB-4.

Los factores de riesgo cardiovascular que si cumplió como predictor de aumento fue el índice de masa corporal con un valor de  $p 0.02$ , por lo cual el índice de masa corporal es un buen predictor de elevación de FIB4.



Gráfica 18 Dispersión según grupos en donde 1 es Obesidad, 2 sobrepeso y 3 normal.

## 10. DISCUSIÓN

En el estudio realizado se evaluó a FIB-4 de alto riesgo como predictor independiente de mortalidad, en donde se encontró que el 46.3% de la muestra presentaba un FIB  $\geq 2$  puntos, como se ha comentado previamente esto se encuentra asociado a enfermedades metabólicas que confieren riesgo

cardiovascular con similares prevalencias de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y obesidad con respecto a las cifras oficiales de nuestro país, lo que ha jugado un papel importante en la evolución de la COVID-19 y que conlleva a una alta tasa de defunciones, sobre todo en pacientes hospitalizados. Por lo que es fundamental la identificación oportuna de estos pacientes para una pronta referencia a instituciones con mayor experiencia en el tratamiento de la COVID-19.

Recientemente ha surgido un mayor interés por conocer como las enfermedades hepáticas impactan sobre la mortalidad por todas las causas de enfermedad, ya que ha ido en aumento su incidencia y prevalencia en los últimos años, esto secundario al desarrollo de insuficiencia hepática crónica debido a enfermedad del hígado graso metabólico y su asociación con enfermedades crónicas elevada prevalencia en todo el mundo.

En el último año con la aparición de la infección por SARS CoV-2 que ha sacudido al mundo con su disipación acelerada, el poco conocimiento que se tenía al respecto de este virus, su alta infectividad y posterior mortalidad, ha dejado un campo amplio de investigación para su entendimiento, prevención y tratamiento; actualmente se conoce la relación de la infección por SARS CoV-2 y las enfermedades hepáticas por su patogenia, ya que presenta gran afinidad con el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE) de las células huésped, y un cambio conformacional en la proteína S que permite la fusión de la envoltura viral con la membrana de las células (18,19). La proteína S del virus comparte una similitud del 73.8% al 74.9% con los aminoácidos del receptor ACE2, logrando su unión e internalización a las células hospederas. (21,22). El receptor ACE2 se encuentra en

todas las células epiteliales, aunque con un mayor número en el epitelio pulmonar y los enterocitos; explicando así las manifestaciones clínicas más importantes de la infección (21). En los hepatocitos no se encuentra este receptor en su superficie de forma habitual, siendo un blanco de investigación importante, por qué la infección por SARS CoV2 puede inducir lesión hepática, existen teorías basada en modelos animales en donde el receptor ACE2 es inducido mediante hipoxia, logrando así la internalización del virus y perpetuando el daño a este órgano (23). El hígado es un reservorio muy importante de macrófagos y células proinflamatorias productoras de un gran número de interleucinas como interleucina-6 (IL-6), misma que se eleva de forma importante en la COVID-19 grave, esto podría contribuir a un estado de “agudización de la inflamación crónica” en los pacientes con enfermedad hepática preexistente (14) con mayor producción de proteínas de fase aguda y desencadenar una respuesta exagerada ante la infección por SARS CoV-2 (5,15).

En nuestro estudio se seleccionó a la población de tal forma que no contara con enfermedad hepática conocida por cualquier causa, así como PCR-RT positiva para proteína E de SARS CoV2  $\geq 30$  años que requiriera de estancia intrahospitalaria (n=472) en con una población de predominio masculino con 59.2% con una media de 63.3 años (50.55, 76.1 IC del 95%), diabetes mellitus tipo 2 con una frecuencia del 39.8%, hipertensión arterial sistémica del 45.8% y sobrepeso/obesidad en 82.2% con una mortalidad de 36.8% (n=172) en comparación con un estudio recientemente publicado por un hospital privado al sur de la Ciudad de México con 155 participantes de los cuales 71.6% fueron hombres con una media de edad de 51 años [42–62], y los siguientes factores de riesgo cardiovascular: HAS en 23,2%

(n=36), DM2 15.5% (n=24) y obesidad 28.4% (n=44), reportando una mortalidad de 7.1% (n=11%) (18). Teniendo una distribución similar en cuanto al sexo, con una media de edad menor a la de la población estudiada; de los factores de riesgo cardiovascular la frecuencia fue similar para todas las variables y presentaron una mortalidad 30% menor a la nuestra.

Los pacientes fueron clasificados según el modelo no invasivo de FIB-4 en tres grupos de riesgo para una distribución más homogénea en el análisis descriptivo, sin embargo, para el análisis estadístico se agruparon en bajo y alto riesgo de fibrosis hepática con punto de corte  $<2$  puntos y  $\geq 2$  puntos, basados en la literatura internacional (7), 219 pacientes presentaron FIB-4  $\geq 2$  puntos (46.4%) con un mortalidad del 35.15% (n=77), sin embargo, presentaron una distribución menor de enfermedades crónico degenerativas como HAS y DM2, solo siendo estadísticamente significativo las alteraciones en IMC ( $p=0.025$ ); lo que difiere a lo publicado por Ibáñez-Samaniego et al, con una prevalencia mayor de riesgo cardiovascular en pacientes clasificados como alto riesgo con un punto de corte de FIB  $\geq 2.67$  (23 [51.1%] vs 40 [34.8%];  $P = 0.057$ ) y obtuvieron como factor de riesgo independiente a FIB-4 como predictor para requerimiento de ventilación mecánica invasiva (5), este factor tampoco fue estadísticamente significativo en el estudio mexicano previamente citados.

Los hallazgos del estudio realizado presentan diferencia significativas comparadas con el trabajo español, aunque fueron similares al mexicano, probablemente asociado a las diferencia entre la población, así como el número de la muestra y los análisis estadísticos empleados, por lo que deberá de continuar bajo revisión

metodológica y estadística, por lo que en este momento no es posible aseverar la utilidad o no del FIB-4 como predictor de pronóstico en la infección por SARS CoV2 en nuestra población.

## **11. CONCLUSIONES**

Los modelos no invasivos como FIB-4 son una buena herramienta para la clasificación de pacientes con fibrosis hepática, sin embargo, no mostraron tener utilidad para estratificación de riesgo o como predictores de mal pronóstico y/o mortalidad de forma directa e independiente en nuestra población con infección por SARS CoV-2, si bien, la mayoría de la población estudiada contaba con al menos uno de los tres factores cardiovasculares mencionados, por lo que se deberá de continuar realizando una clasificación oportuna de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad hepática metabólica y así aplicar las medidas correspondientes para disminuir morbimortalidad por cualquier causa.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante 20201, preliminar. Comunicado de prensa 402/21. Julio 2021.
2. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad del Coronavirus (COVID-19). 22 de julio de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021.
3. OMS. Actualización epidemiológica semanal de COVID-19. Publicada el 17 de agosto de 2021.
4. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), “Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018”
5. Ibáñez-Samaniego L, Bighelli F, Usón C, Caravaca C, Carrillo CF, Romero M, et al. Elevation of liver fibrosis index FIB-4 is associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect Dis* 2020, *jiaa355*:1–9. Ginès P, Graupera I, Lammert F, et al. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; *1*:256–60

6. Kim BK, Kim DY, Park JY, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* 2010; 30:546–53
7. Berzigotti A, Tsochatzis, E, Boursier, J, Castera, L. Cazzagon, N, Friedrich-Rust M, Thiele, M. (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology*, 75(3), 659–689.
8. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486–1501.
9. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Consenso interinstitucional. 2 de agosto 2021.
10. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 158:1611–25.e12.
11. Saito Y, Okumura Y, Nagashima K, et al. Impact of the fibrosis-4 index on risk stratification of cardiovascular events and mortality in patients with atrial

fibrillation: findings from a Japanese multicenter registry. *J Clin Med* 2020; 9:584.

12. Nseir WB, Mograbi JM, Amara AE, Abu Elheja OH, Mahamid MN. Non-alcoholic fatty liver disease and 30-day all-cause mortality in adult patients with community-acquired pneumonia. *QJM*. 2019;112:95-99.

13. Campos-Murguía A, Román-Calleja BM, Toledo-Coronado IV, González-Regueiro JA, Solís-Ortega AA, Kúsulas-Delint D, Cruz-Contreras M, et al. Liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for adverse outcomes in COVID-19. *Dig Liver Dis* 2021;53:525-33

14. Zhou, Z., Xu, MJ. & Gao, B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell Mol Immunol* 13, 301–315 (2016)

15. Panel de control de la enfermedad por coronavirus de la OMS (COVID-19). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2022. Disponible en línea: <https://covid19.who.int/> (Última cita: |27/septiembre/2021/)

16. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; Nash Clinical Research Network. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1104-12.

17. Lopez-Mendez I, Aquino-Matus J, Gall SM, Prieto-Nava JD, Juarez-Hernandez E, Uribe M, Castro-Narro. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *G. Ann Hepatol.* 2021 Jan-Feb;20:100271.
18. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020;24:91–8.
19. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579(7798):265–9.
20. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631–7
21. Patrícia P D Carvalho<sup>1</sup>, Nelson A Alves: Featuring ACE2 binding SARS-CoV and SARS-CoV-2 through a conserved evolutionary pattern of amino acid residues. *J Biomol Struct Dyn* 2021 Sep 6;1-10.

22. Zhang W, Li C, Liu B, Wu R, Zou N, Xu YZ, et al. Pioglitazone upregulates hepatic angiotensin converting enzyme 2 expression in rats with steatohepatitis. *Ann Hepatol* 2013;12(Nov (6)):892–900.