



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN GASTROENTEROLOGÍA

“Frecuencia de alteraciones de la función hepática en pacientes mexicanos con COVID-19 y su asociación con la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria”

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ANA BEATRIZ VERA HEREDIA

Residente de Gastroenterología

ASESORES

Dra. Emma del Carmen Macías Cortés

Ciudad Universitaria, CDMX. 2022



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.

DEDICATORIA

Dedico esta obra a mis padres quienes son lo más importante en mi vida, siempre presentes apoyándome incondicionalmente, sin ellos no sería quien soy.

A mis hermanos: Sand, Fer, Vic y Any, solo por siempre estar; a Daniel, Sofi, Javi, Carlos, Pingüino y mi colega que desde arriba espero estén algo orgullosos de mi; a mi abuela por siempre tener palabras de amor; a Giovanni, inherente a todos mis momentos y el mejor consejero, a mi panarabbit la mejor compañía y testigo pacificador de mis múltiples crisis existenciales.

A mis maestros de gastroenterología quienes a lo largo de este camino han aportado invaluable enseñanzas para mi profesión y mi vida, a pesar de las dificultades enfrentadas en los años de pandemia y a la Dra. Emma por toda su paciencia.

A mis amigos de la residencia, espero que la vida siga uniendo nuestros caminos, porque ha sido todo un placer coincidir.

A Dios que nunca me abandona a pesar de mi muy frágil fe.

ÍNDICE

Tema	Página
Resumen	
1. Marco teórico -----	4
2. Justificación -----	8
3. Pregunta de investigación -----	9
3.1 Hipótesis -----	9
3.2 Objetivos -----	9
4. Metodología	
4.1 Tipo de estudio y diseño de la investigación -----	10
4.2 Definición de población -----	10
4.3 Tamaño de la muestra -----	11
4.4 Definición de variables -----	12
4.5 Descripción operativa del estudio -----	17
4.6 Plan de análisis estadístico e interpretación de resultados -----	17
4.7 Recursos -----	18
4.8 Aspectos éticos -----	18
4.9 Aspectos de bioseguridad -----	18
5. Resultados -----	19
6. Discusión -----	26
7. Conclusión -----	26
8. Referencias bibliográficas -----	27
9. Bibliografía -----	29

Marco teórico

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario que se distribuyen ampliamente entre humanos, otros mamíferos y aves; y son causantes de enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas.¹ Se conocen seis especies de coronavirus que pueden causar enfermedades humanas. ¹ El COVID-19 es la enfermedad infecciosa ocasionada por el virus SARS-CoV-2, perteneciente a la familia coronaviridae y subfamilia Orthocoronavirinae.¹

Es una infección zoonótica para el ser humano que causa principalmente infección del tracto respiratorio. Otros coronavirus también se han asociado a lo largo del tiempo con enfermedades agudas graves como el Síndrome respiratorio (SARS) en el año 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012; causado por SARS-CoV y MERS-CoV respectivamente. ¹

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, varios casos de neumonía atípica severa fueron reportados en China en diciembre del año 2019, posteriormente en enero del año 2020, fue identificado oficialmente un nuevo coronavirus mediante un lavado bronco alveolar de un caso de neumonía atípica en Wuhan, por Zhu y colaboradores¹, poco tiempo después la organización mundial de la salud (OMS) denominó a la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 como Enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) en febrero de 2020 y catalogó a la enfermedad como pandemia y situación de emergencia en salud pública mundial en marzo del mismo año. ²

El potencial de transmisión de una infección en la comunidad se basa en su tasa de transmisión de enfermedades (R_0) lo cual representa el número de casos secundarios ocurridos desde un caso índice en una población susceptible.³ En cuanto al índice de

trasmisión del COVID estudios han demostrado que se encuentra entre 1.5 y 6.5 durante la epidemia en Wuhan.⁴ La COVID-19 se propaga rápidamente de persona a persona a través de secreciones respiratorias, principalmente entre contactos cercanos.²

Estudios anteriores mostraron que entre el 19,6% y el 73% de los pacientes con SARS Co-V presentaban síntomas gastrointestinales principalmente náuseas, vómitos y diarrea; pudiéndose explicar estos síntomas por una replicación activa del SARS Co-V en los enterocitos del intestino delgado, entre el 3% y el 79% de los pacientes con COVID-19.²

Anteriormente con la epidemia de SARS en el año 2003, alrededor del 60% de los pacientes desarrollaron diversos grados de daño hepático y debido a que se ha demostrado un porcentaje de homología del 80% entre el SARS-CoV y el nuevo coronavirus además de semejanza filogenética entre ambos virus, es posible que el SARS-CoV-2 también cause daño hepático.^{2,5}

La infección viral es capaz de producir una extensa y excesiva reacción inmune en el huésped, tan grave que en ocasiones se llega a producir lo que se conoce como “tormenta de citocinas”, teniendo un papel relevante diversas citocinas pro inflamatorias principalmente la interleucina 6.²

El virus entra por las membranas mucosas de nariz y laringe hacia los pulmones como principales targets pero el SARS-CoV-2 también ataca a otros órganos blanco que expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) al cual se une, como; corazón, riñón y tracto gastrointestinal, incluyendo hígado.⁵ El nivel de expresión del receptor ECA 2 en los hepatocitos es de 2.6% mientras que en los colangiocitos es de 59.7%, similar al de las células alveolares tipo 2, confirmando que el hígado podría ser un potencial objetivo importante para el virus.⁵

A nivel mundial, se ha reunido evidencia de que el virus SARS-CoV-2 afecta al hígado en diferentes grados durante el transcurso de la enfermedad hasta en el 53% de los pacientes.

Dada la mayor expresión de los receptores ACE2 en los colangiocitos, el hígado es un potencial objetivo para el SARS CoV-2. Aproximadamente entre un 2 a 11% de los pacientes con COVID-19 tienen un padecimiento hepático crónico subyacente y la infección aguda por SARS CoV-2 puede llevar a la descompensación hepática o a la falla aguda sobre crónica, lo que conduce al aumento de la morbimortalidad en estos pacientes. ⁵

El mecanismo del daño hepático aún no ha sido establecido claramente, probablemente sea por hepatitis viral, toxicidad farmacológica, inflamación y choque. Se ha reportado mayor incremento en la enzima aspartato amino transferasa (AST) y en alanino amino transferasa (ALT) (52% y 27% respectivamente) en los pacientes fallecidos que en sobrevivientes (16% y 19% respectivamente). ^{6,8}

Los picos de AST y ALT se reportan en 7590 U/L y 145 U/L respectivamente en pacientes con COVID-19 severo.⁶ También se ha visto mayor elevación de estas enzimas en pacientes que han recibido Lopinavir (56.1%) y Ritonavir (25%).⁷ Existe incremento en gamma glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina total (BT) y deshidrogenasa láctica (DHL) y reactantes de fase aguda, así como, presencia de hipoalbuminemia.^{6,8}

A pesar de que algunos estudios sugieren que las alteraciones en las pruebas de función hepática (PFH) pueden ser marcadores de pronóstico y gravedad de la enfermedad, debido a que la disfunción hepática es mucho más frecuente en pacientes con COVID-19 en estado crítico,⁹ en México existe falta de evidencia sobre los efectos del virus SARS-CoV-2 sobre el hígado.

Teniendo en cuenta que en nuestro país existe una prevalencia elevada de obesidad, hipertensión, diabetes, factores también considerados asociados a mayor severidad de COVID-19, es relevante estudiarlos en población mexicana, en conjunto con las alteraciones hepáticas del COVID-19.

La obesidad es considerada como un estado inflamatorio crónico.¹⁶ En México, es conocida la alta prevalencia de obesidad y DM2, inclusive a edades tempranas.

Se ha reportado que el COVID-19 y la DM2 tienen una relación bidireccional, la presencia de COVID-19 provoca alteración en la glucemia y empeora la DM2 y viceversa, la DM2 y la hiperglucemia, incrementa la severidad del COVID-19. Se piensa que la DM2 puede afectar la evolución del COVID-19 por presencia de una inmunidad innata pobre, exagerada respuesta de citocinas proinflamatorias y baja expresión de receptores ECA2, así como, el uso combinado con inhibidores de la enzima convertidora en angiotensina 2 en pacientes diabéticos. A su vez, el COVID-19 se piensa que altera la glucemia por efecto directo del virus provocando daño en las células beta, aumentando la resistencia a insulina por las citocinas, además de los medicamentos utilizados en el manejo de COVID-19; por ejemplo, el efecto del uso de corticoesteroides, lopinavir, ritonavir, tocilizumab, entre otros, que incrementan la glucosa.¹²

Justificación

A pesar de que se ha reportado que existen alteraciones en las PFH por el virus SARS-CoV-2, actualmente, existen pocos estudios que hayan investigado sus efectos sobre la función hepática y su probable asociación con la severidad del SIRA en población mexicana, la cual se caracteriza por una gran prevalencia de obesidad y otras comorbilidades, como diabetes e hipertensión. Se sabe también que la obesidad puede provocar cambios en la función hepática por depósitos de grasa. Adicionalmente y, en relación a las implicaciones clínicas del daño hepático por COVID-19, hay estudios que reportan alteraciones en las PFH con elevaciones más importantes en AST y ALT en casos de COVID-19 severo. Sin embargo, otros estudios reportan que no hay diferencias significativas en los niveles de ALT entre pacientes vivos y fallecidos por COVID-19.

Por tanto, teniendo en cuenta que se ha reportado que pacientes obesos o diabéticos pueden presentar un cuadro más severo de COVID-19, es necesario conocer la frecuencia de las alteraciones de la función hepática en la población mexicana y su asociación con la severidad del SIRA, comparando el comportamiento de los parámetros bioquímicos, incluyendo las PFH, en pacientes hospitalizados por COVID-19 que hayan sobrevivido o fallecido, considerando la presencia o ausencia de dichas comorbilidades.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones de la función hepática en pacientes mexicanos hospitalizados por COVID-19 y su asociación con la severidad del SIRA comparando los pacientes vivos vs fallecidos, tomando en consideración si presentaban obesidad, diabetes o hipertensión?

Hipótesis

Las alteraciones en las PFH están asociadas a mayor severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) en pacientes con COVID-19 que fallecieron y que presentaron comorbilidades como obesidad, diabetes e hipertensión.

Objetivo principal

Comparar la frecuencia de las alteraciones en las PFH y su asociación con la severidad del SIRA en pacientes mexicanos con COVID-19 vivos vs fallecidos.

Objetivos secundarios

1. Determinar la frecuencia de alteraciones en las PFH y su asociación con la severidad de SIRA en pacientes con COVID-19 vivos vs los fallecidos, al ingreso hospitalario y en su pico máximo de estancia hospitalaria.
2. Determinar la frecuencia de las alteraciones en las PFH y su asociación con la severidad del SIRA y con comorbilidades (obesidad, diabetes e hipertensión) en pacientes con COVID-19 vivos vs fallecidos.

Metodología

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo de abril de 2020 a agosto de 2021.

Sitio del estudio

El estudio fue realizado por el servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México (HJM), el cual es un hospital de alta especialidad, que pertenece a la Secretaría de Salud del Gobierno Federal y atiende a población abierta sin seguridad social. El HJM fue reconvertido para atención de pacientes con COVID-19 desde marzo del 2020.

Definición de la población

Se incluyeron pacientes que estuvieron hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 (confirmado por RT-PCR o por datos compatibles por tomografía).

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 (por RT-PCR o por datos compatibles por tomografía) que hayan sido hospitalizados en el área COVID del HJM.

Criterios de exclusión

- Pacientes con datos de neumonía por algún otro agente causal, y que no cumplan con los criterios establecidos para COVID-19.
- Falta de datos de estudios bioquímicos (pruebas de función hepática completas) en el expediente clínico.

Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de muestra se basó en el estudio realizado por Wei Xu y cols¹⁷, donde reportan que existe una frecuencia de incremento de ALT de 29.4% en pacientes hospitalizados por COVID-19 y en el Portal de Datos Abiertos del Gobierno de la Ciudad de México (página web: https://datos.cdmx.gob.mx/dataset/personas-hospitalizadas-en-hospitales-de-zmvm/resource/8b29f1ab-6245-42f1-878b-78e9a4b02374?view_id=cea57be9-2b5e-4aaf-9366-5b868feb76a8, consultada el 13 de agosto del 2021), donde se reporta un total de 1 615 785 pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Ciudad de México del 23 de marzo 2020 al 11 de agosto de 2021.

Se utilizó la fórmula para el cálculo del tamaño de muestra en poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

N=total de pacientes hospitalizados por COVID-19 = 1 615 785

Z α = 1.96 al cuadrado

p = proporción esperada (en este caso 29% = 0.29)

q = 1- p

d = precisión 5% (0.05)

Se obtiene que n = 316 pacientes

Definición de las variables

Variables principales

Severidad de SIRA (leve, moderado y severo)

- Definición conceptual: El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una causa importante de insuficiencia respiratoria aguda que se asocia a menudo con falla orgánica múltiple. Se caracteriza por la presencia de edema pulmonar e hipoxemia refractaria.
- Varios trastornos clínicos pueden precipitar el SIRA, incluyendo neumonía, sepsis, aspiración del contenido gástrico y trauma mayor.
- Definición operacional: Severidad del SIRA definido como: Leve (PaO_2 / FiO_2 200-300 mmHg), moderado (PaO_2 / FiO_2 100-200 mmHg), grave ($PaO_2 / FiO_2 < 100$).
- Tipo de Variable: cualitativa.
- Unidad de Medida: ordinal.
- Escala de medición: leve, moderado, severo.

Alanina aminotransferasa (ALT)

- Definición conceptual: también llamada transaminasa glutámico pirúvica (TGP) es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas, se encuentra principalmente en las células del hígado. Es el indicador más específico de enfermedad hepática. Cuando el hígado está dañado, se libera ALT al torrente sanguíneo y aumentan sus niveles.
- Definición operacional: valores séricos ≥ 49 UI/L se consideran anormales (alterados).
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal dicotómica.
- Unidad de Medida: Normal/anormal.

Aspartato aminotransferasa (AST)

- Definición conceptual: la AST también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), es una enzima amino transferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.
- Definición operacional: Valores séricos ≥ 39 UI/L se consideran anormales (alterados).
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal dicotómica
- Unidad de Medida: Normal/ anormal.

Fosfatasa alcalina (FA)

- Definición conceptual: Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados. Se produce del epitelio biliar pero también se encuentra en huesos y en cantidades más pequeñas en los intestinos, riñones y glóbulos blancos.
- Definición operacional: Valores séricos ≥ 120 UI/L se consideran anormales (alterados).
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal dicotómica.
- Unidad de Medida: Normal/ anormal.

Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)

- Definición conceptual: La GGT es una enzima hepática. su presencia predomina a nivel de los hepatocitos y también está presente en el riñón, el intestino, la próstata y el páncreas, ayuda a confirmar que una FA elevada es origen hepático y no óseo. GGT se eleva también como resultado de la obesidad, alcohol o por medicamentos.
- Definición operacional: Valores séricos ≥ 73 UI/L se consideran anormales (alterados).
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal dicotómica.
- Unidad de Medida: Normal/ anormal.

Bilirrubina total (BT)

- Definición conceptual: La bilis es el principal pigmento biliar, se forma en el retículo endotelial a partir de la degradación del grupo HEMO, está formada por 4 anillos pirrólicos unidos a través de enlaces de carbono
- Definición operacional: Valores séricos ≥ 1.0 ng/dL se consideran anormales (alterados).
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal dicotómica.
- Unidad de Medida: Normal/ anormal.

Deshidrogenasa láctica (DHL)

- Definición conceptual: enzima catalizadora que se encuentra en corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones. Participa en el metabolismo energético anaerobio, reduciendo el piruvato (procedente de la glucólisis) para regenerar el NAD⁺, que en presencia de glucosa es el sustrato limitante de la vía glucolítica.
- Definición operacional: Valores séricos ≥ 330 UI/L se consideran anormales (alterados).
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal dicotómica.
- Unidad de Medida: Normal/ anormal.

Glucosa

- Definición conceptual: monosacárido con fórmula molecular C₆H₁₂O₆. Es una hexosa, es decir, contiene 6 átomos de carbono, y es una aldosa, esto es, el grupo carbonilo está en el extremo de la molécula (es un grupo aldehído).
- Definición operacional: Determinación de niveles de glucosa en sangre, valores mayores de >110mg/dl se consideran anormales.
- Tipo de Variable: Cualitativa.

- Escala de Medición: Nominal dicotómica
- Unidad de Medida: Normal/ anormal

Albúmina

- Definición conceptual: Proteína terciaria sintetizada en el hígado, es la más abundante a nivel plasmático y se encarga de mantener la presión oncótica coloidal del plasma y el transporte de grandes moléculas orgánicas.
- Definición operacional: Valores séricos <3.5 ng/dL se consideran anormales (alterados).
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Escala de Medición: Nominal dicotómica.
- Unidad de Medida: Normal/ anormal.

Procalcitonina

- Definición conceptual: Proteína terciaria sintetizada en el hígado, es la mas abundante a nivel plasmático y se encarga de mantener la presión oncótica coloidal del plasma y el transporte de grandes moléculas orgánicas.
- Definición operacional: Valores séricos >0.5 ng/mL se consideran anormales (alterados).
- Tipo de Variable: Cualitativa nominal.
- Escala de Medición: Nominal dicotómica.
- Unidad de Medida: Normal/ anormal.

Variables secundarias

Índice de masa corporal (IMC)

- Definición conceptual: Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo, clasifica a las personas en infrapeso, peso normal, sobrepeso y obesidad, basándose exclusivamente en la masa del individuo y su altura.

- Definición operacional: Determinación de presencia o no de sobrepeso u obesidad al momento del estudio, determinada como $IMC > 25$
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Unidad de Medida: ordinal.
- Escala de medición: normal, sobrepeso, obesidad

Diabetes

- Definición conceptual: La diabetes es una enfermedad metabólica que se caracteriza por elevados niveles de glucosa en sangre, secundaria a una alteración absoluta o relativa de la secreción de insulina y/o a una alteración de la acción de esta hormona en los tejidos insulino-dependientes.
- Definición operacional: Diagnóstico de diabetes previo al estudio.
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Unidad de Medida: Nominal dicotómica
- Escala de medición: presente/ausente

Hipertensión arterial

- Definición conceptual: La hipertensión es una enfermedad de etiología múltiple que produce daño vascular sistémico, precipita la aparición de enfermedades cardiovasculares y aumenta la morbimortalidad. Se caracteriza por elevación de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg.
- Definición operacional: Diagnóstico de hipertensión arterial previo al estudio.
- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Unidad de Medida: Nominal dicotómica.
- Escala de medición: presente/ausente

Días de estancia hospitalaria

- Definición conceptual: Tiempo en días que el paciente estuvo hospitalizado hasta su egreso por mejoría, voluntario o defunción.

- Definición operacional: Determinación de los días de hospitalización al momento del estudio
- Tipo de Variable: Cuantitativa continua
- Unidad de Medida: Número de días.
- Escala de medición: Días

Descripción operativa del estudio

Se revisaron los expedientes clínicos y los archivos de la plataforma Sofilab, de los pacientes hospitalizados en el Hospital Juárez de México que cumplieron con los criterios de inclusión previamente mencionados. Se realizó una base de datos de las variables antes mencionadas para su análisis estadístico posterior.

Plan de análisis estadístico e interpretación de los resultados.

Los datos obtenidos de expedientes clínicos y de la plataforma Sofilab, fueron descargados en una base de datos que fue el instrumento de recolección. Se utilizó el programa SPSS versión 24 (IMB Statistic 2019) para analizar la información.

Se calculó la frecuencia de las variables cualitativas en porcentajes y se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas. Se determinó la asociación entre la alteración de los parámetros de las PFH (medido como variable nominal -normal/anormal-) y la severidad del SIRA (variable ordinal: leve, moderada, severa) mediante el cálculo del coeficiente de correlación Spearman y la prueba U de Mann-Whitney, estratificando de acuerdo a si los pacientes sobrevivieron o fallecieron y si tuvieron alguna comorbilidad o no. Se realizó una comparación de las medianas de los valores cuantitativos de las PFH entre los pacientes vivos y fallecidos por medio de la prueba U de Mann Withney para muestras independientes. Se consideraron valores estadísticamente significativos con $p < 0.05$.

Recursos

Para la realización de esta investigación se contó con recursos humanos y físicos.

Recursos humanos: 1 Médico residente y 1 médico adscrito del servicio de gastroenterología del Hospital Juárez de México.

Recursos materiales: Expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, laptop con programas estadísticos y de office para la creación de la base de datos digital.

No se contó con ningún financiamiento.

Aspectos Éticos

En este estudio únicamente se revisaron expedientes clínicos para la elaboración de la base de datos, por lo tanto, es una investigación sin riesgo.

Aspectos de Bioseguridad

La presente investigación es sin riesgo, no se llevará a cabo ninguna intervención.

Resultados

Tabla 1: Comparación de las características demográficas, índice de masa corporal, presencia de comorbilidades, días de estancia y presencia de PCR positiva entre vivos y fallecidos de acuerdo con la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Característica	VIVOS			Valor <i>p</i>	FALLECIDOS			Valor <i>p</i>
	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda				Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda			
	Leve n = 63	Moderada n = 87	Severa n = 18		Leve n = 1	Moderada n = 18	Severa n = 133	
Edad (años) (media±DE)	45.2±14.7	48.1±13.2	48.9±11.6	0.296	42	61.3±14.8	57.8±12.5	0.235
Sexo (hombres) [n (%)]	36 (57.1)	48 (55.1)	10 (55.5)	0.726	1 (100)	11 (61.1)	76 (57.1)	0.726
IMC (Kg/m ²) (media±DE)	28.5±7.6	28.5±4.1	28.4±6.4	0.230	23.7	29.1±3.5	28.5±5.0	0.370
Días de estancia (media±DE)	6.32±5.1	11.7±5.3	20.7±9.7	<0.1	3	11.3±6.0	10.0±8.9	0.178
DM2 [n (%)]	6 (9.5)	11 (12.6)	4 (22.2)	0.009	0	2 (11.1)	34 (25.5)	0,009
HAS [n (%)]	10 (15.8)	11 (12.6)	4 (22.2)	0.008	0	7 (38.8)	34 (25.5)	0,008
PCR positiva [n (%)]	39 (61.9)	68 (78.1)	11 (61.1)	<0.1	1 (100)	11 (61.1)	106 (79.6)	0.002

Tabla 2: Comparación de características demográficas, peso e índice de masa corporal, días de estancia y comorbilidades entre los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos, con base a la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Característica	SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA								
	LEVE			MODERADO			SEVERO		
	Vivos n = 63	Fallecidos n = 1	Valor <i>p</i>	Vivos n = 87	Fallecidos n = 18	Valor <i>p</i>	Vivos n = 18	Fallecidos n = 133	Valor <i>p</i>
Edad (años) (media±DE)	45.2±14.7	42	0.906	48.1±13.24	61.3±14.8	.001	48.9±11.6	57.8±12.5	0.006
Sexo (hombres) [n (%)]	36 (97.3)	1 (2.7)	0.389	48 (81.4)	11 (18.6)	.644	10 (11.6)	76 (88.4)	0.898
Peso (Kg) (media±DE)	81.6±11.2	67	0.200	78.6±13.4	76.7±13.2	.582	76.3±12.6	81.2±13.6	0.158

IMC (Kg/m ²) (media±DE)	28.5±7.6	23.7	0.250	28.5±4.1	29.1±3.5	.652	28.4±6.4	28.5±5.02	0.268
Días de estancia (media±DE)	6.32±5.1	3	0.625	11.7±5.3	11.3±6.09	.594	20.7±9.7	10.02±8.9	<0.1
DM2 [n (%)]	6 (9.5)	0	0.746	11 (12.6)	2 (11.1)	.857	4 (22.2)	34 (25.5)	0.759
HAS [n (%)]	10 (15.8)	0	0.664	11 (12.6)	7 (38.8)	.007	4 (22.2)	34 (25.5)	0.759
PCR positiva [n (%)]	39 (69.9)	1 (100)	0.435	68 (78.1)	11 (61.1)	.127	11 (61.1)	106 (79.6)	0.076

Tabla 3: Comparación de los valores de los parámetros de las pruebas de función hepática entre los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos, con base a la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Parámetro		SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA								
		LEVE			MODERADO			SEVERO		
		Vivos n = 63	Fallecidos n = 1	Valor p	Vivos n = 87	Fallecidos n = 18	Valor p	Vivos n = 18	Fallecidos n = 133	Valor p
TGO (U/L) (media ± DE) (IC 95%)	Ing	57.85 (±26.8) (51.1-64.6)	42	0.500	111.6 (±139.8) (81.8-141.4)	159.1 (±185.3) (67-251.3)	0.125	156.8 (±196.9) (58.9-254.8)	145.4 (±174.1) (115.6-175.3)	0.642
	Pico	67.33 (±27.7) (70.3-74.3)	56	0.781	132.5 (±149.1) (100.7-164.3)	379.4 (±959.1) (-97.5-856.4)	0.199	210.4 (±220.5) (100.7-320.1)	174.6 (±197.7) (140.7-208.6)	0.482
TGP (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	57.79 (±21) (52.4-63.1)	27	0.188	81.6 (±54.8) (69.9-93.3)	82.1 (±87.9) (36.9-127.3)	0.180	95.8 (±90.6) (50.7-140.9)	99.8 (±80.2) (86-113.6)	0.316
	Pico	67.8 (±21.8) (62.3-73.2)	42	0.250	103.02 (±87.1) (84.4-121.6)	176.1 (±450.4) (-47.8-400)	0.263	145.33 (±119.2) (86- 204.6)	117.34 (±81) (103.4-131.2)	0.509
FA (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	94.8 (±38.8) (85-104.6)	67	0.469	105.3 (±48.5) (94.9-115.6)	134.6 (±48.6) (110.4-158.7)	0.013	115.5 (±58.2) (86.5-144.5)	131.3 (±57) (121.6-141.1)	0.163
	Pico	128.15 (±67) (111.2-145)	67	0.125	189.4 (±151.5) (157.1-221.7)	188.7 (±138.1) (120-257.4)	0.705	243.1 (±149.2) (168.9-317.4)	218.7 (±133.9) (195.7-241.7)	0.550
GGT (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	58.8 (±36) (49.7-67.9)	90	0.281	87.5 (±91.1) (68-106.9)	116.3 (±131.2) (51.1-181.6)	0.345	154.2 (±124.6) (92.2-216.2)	109.4 (±113) (90-128.8)	0.054
	Pico	89.3 (±53.1) (76-102.7)	90	0.656	162.8 (±235.1) (112.7-212.9)	162.8 (±152) (87.2-238.4)	0.872	378.8 (±356.6) (201.5-556.2)	260.9 (±773.3) (128.2-393.5)	0.070
BT (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	0.5 (±.37) (.50-.68)	1.1	0.219	1.2 (±.49) (1.1- 1.3)	0.9 (±.51) (.67- 1.1)	0.014	0.7 (±.50) (.52- 1)	1.3 (±.65) (1.2- 1.4)	<0.1
	Pico	1.02 (±.49) (.89-1)	1.1	0.844	1.6 (±.56) (1.5- 1.7)	1.5 (±1.1) (.96- 2)	0.156	1.1 (±.69) (.76- 1.4)	1.7 (±.85) (1.6- 1.9)	.001
DHL (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	186.01 (±72.7) (167.7- 204.3)	505	0.063	302.4 (±61.7) (289.2-315.5)	371.3 (±126.9) (308.2-434.5)	0.024	504.7 (±167.7) (421.2-588.1)	515.8 (±180.8) (484.8-546.8)	0.854
	Pico	234 (±76.2) (214.8- 253.2)	505	0.063	347.8 (±62.6) (334.5-361.2)	716.8 (±1081.9) (178.8-1254.9)	0.001	619.6 (±177) (531.6-707.6)	570.3 (±177.9) (539.7-600.8)	0.284

Albumina (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	3.3 (±.44) (3.2-3.4)	3.6	0.594	3.2 (±.43) (3.1-3.3)	3 (±.55) (2.8-2.3)	0.185	3 (±.41) (2.8-3.2)	3.1 (±.47) (3-3.2)	0.405
Procalcitonina (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	2.3 (±1.6) (1.9-2.7)	2.3	0.938	2.6 (±1.8) (2.2-3)	3.2 (±5.6) (.49-6)	0.449	1.7 (±1.4) (1-2.49)	2.9 (±3.4) (2.3-3.5)	0.023
Glucosa (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	124.41 (±44.84) (113.1-135.7)	108	0.875	118 (±40.1) (109.5-126.6)	134.3 (±42.8) (113-155.7)	0.054	178.9 (±92.7) (132.8-225)	130.3 (±50) (121.7-138.9)	0.003
Proteína C Reactiva (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	6.6 (±5.3) (5.2-7.6)	1.2	0.344	11.5 (±6.8) (10.1-13)	15.3 (±6.4) (12.1-18.5)	0.053	14.1 (±8.4) (9.9-18.3)	10.4 (±5.9) (9.4-11.4)	0.071
Creatinina (U/L) (media±DE) (IC 95%)	Ing	1.2 (±.50) (1.1-1.3)	.80	0.469	1.45 (±.64) (1.3-1.5)	1.1 (±.68) (.83-1.5)	0.114	1.1 (±.76) (.81-1.5)	1.4 (±.62) (1.3-1.5)	0.110
	Pico	1.7 (±.71) (1.5-1.9)	.80	0.156	2.4 (±1) (2.2-2.6)	2 (±1.1) (1.4-2.6)	0.097	1.9 (±1) (1.45-2.46)	2.3 (±1) (2.1-2.5)	0.179

Tabla 4: Asociación entre la alteración de las pruebas de funcionamiento hepático y la mortalidad de acuerdo con la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria.

Parámetro n=320	Severidad de SIRA	SOBREVIVIENTES n (%) OR (IC 95%)	FALLECIDOS n (%) OR (IC 95%)	Valor p
TGO elevada al ingreso n=276 (86.3%)	Leve n=50	49 (98)	1 (2)	0.59
	Moderado n=89	75 (84.3) 0.89 (0.66-1.19)	14(15.7) 1.58 (0.59-4.21)	0.36
	Severo n=137	14 (10.2) 2.79 (1.06-7.34)	123 (89.8) 0.79 (0.56-1.11)	0.04
TGO elevada pico n= 295 (92.2%)	Leve n=56	55 (98.2)	1 (1.8)	0.70
	Moderado n=94	78 (83) 0.98 (0.73-1.32)	16 (17) 1.06 (0.28-4.04)	0.92
	Severo n=145	17 (11.7) 1.42 (0.25-8.98)	128 (88.3) 0.94 (0.65-1.35)	0.71
TGP elevada al ingreso n=222 (69.4%)	Leve n=40	40 (63.5)	0	0.19
	Moderado n=74	66 (89.2) 0.76 (0.58-0.98)	8 (10.8) 2.98 (1.30-6.84)	<0.01
	Severo n=108	10 (9.3) 2.00 (0.85-4.78)	98 (90.7) 0.89 (0.76-1.04)	0.11
	Leve	49 (77.8)	0	0.06

TGP elevada pico n=272 (85%)	n=49			
	Moderado n=86	87 (82.9) 0.65 (0.44-0.96)	18 (17.1) 3.62 (1.65-7.94)	<0.01
	Severo n=137	15 (10.9) 1.95 (0.64-5.94)	122 (89.1) 0.88 (0.66-1.16)	0.38
FA elevada al ingreso n=116	Leve n=11	11 (100)	0	0.64
	Moderado n=28	19 (67.9) 1.30(0.99-1.70)	9 (32.1) 0.36 (1.61-0.82)	0.01
	Severo n=77	6 (7.8) 2.08 (0.82-5.25)	71 (92.2) 0.90 (0.80-1.02)	0.11
FA elevada pico n= 183	Leve n=20	20 (100)	0	0.49
	Moderado n=49	38 (77.6) 1.12 (0.94-1.35)	11(22.4) 0.55 (0.23-1.32)	0.17
	Severo n=114	13 (11.4) 1.18 (0.45-3.10)	101 (88.6) 0.97 (0.84-1.12)	0.73
GGT elevada al ingreso n=134	Leve n=18	17 (94.4)	1 (5.6)	0.10
	Moderado n=43	34 (79.1) 1.08 (0.89-1.30)	9 (20.9) 0.69 (0.30-1.60)	0.39
	Severo n=73	13 (17.8) 0.36 (0.13-0.96)	60 (82.2) 1.13 (1.00-1.28)	0.03
GGT elevada pico n=233	Leve n=37	36 (97.3)	1 (2.7)	0.38
	Moderado n=72	60 (83.3) 0.98 (0.81-1.18)	12 (16.7) 1.09 (0.44-2.65)	0.84
	Severo n=124	15 (12.1) 1.37 (1.12-1.68)	109 (87.9) 0.65 (0.48-0.90)	0.88
BT elevada al ingreso n=157	Leve n=10	9 (90)	1 (10)	0.01
	Moderado n=63	56 (88.9) 0.83 (0.68-1.01)	7 (11.1) 2.35 (0.99-5.59)	0.45
	Severo n=84	3 (3.6) 1.41 (1.14-1.75)	81 (96.4) 0.68 (0.53-0.86)	<0.01
BT elevada pico n=225	Leve n=28	27 (96.4)	1 (3.6)	0.25
	Moderado n=84	73 (86.9) 0.76 (0.56-1.05)	11 (13.1) 2.54 (1.12-5.76)	0.02
	Severo n=113	7 (6.2) 4.67 (1.95-11.19)	106 (93.8) 0.75 (0.61-0.93)	<0.01
DHL elevada al ingreso n=151	Leve n=3	2 (66.7)	1 (33.3)	<0.01
	Moderado n=32	23 (71.9) 1.22 (0.96-1.54)	9 (28.1) 0.43 (0.19-1.00)	0.04

	Severo n=116	14 (12.1) 0.94 (0.33-2.69)	102 (87.9) 1.00 (0.87-1.15)	0.91
DHL elevada pico n=210	Leve n=4	3 (75)	1 (25)	<0.01
	Moderado n=71	56 (76.8) 1.15 (0.98-1.35)	15 (21.1) 0.41 (0.13-1.34)	0.11
	Severo n=135	15 (11.1) 1.68 (0.54-5.20)	120 (88.9) 0.91 (0.71-1.16)	0.37
Albumina n=212	Leve n=37	37 (100)	0	0.23
	Moderado n=66	53 (80.3) 1.08 (0.91-1.28)	13 (19.7) 0.65 (0.25-1.68)	0.36
	Severo n=109	15 (13.8) 0.51 (0.15-1.70)	94 (86.2) 1.07 (0.96-1.20)	0.26
Creatinina elevada al ingreso n=151	Leve n=23	23 (100)	0	0.45
	Moderado n=49	43 (87.8) 0.89 (0.75-1.06)	6 (12.2) 1.75 (0.71-4.31)	0.21
	Severo n=79	7 (8.9) 1.72 (0.70-4.20)	72 (91.1) 0.93 (0.82-1.04)	0.22
Creatinina más alta n=243	Leve n=42	42 (100)	0	0.16
	Moderado n=83	71 (85.5) 0.85 (0.64-1.11)	12 (14.5) 1.88 (0.79-4.45)	0.15
	Severo n=118	12 (10.2) 1.78 (0.72-4.40)	106 (89.8) 0.91 (0.76-1.08)	0.20
Glucosa más alta al ingreso n=199	Leve n=34	34 (100)	0	0.28
	Moderado n=56	43 (76.8) 1.16 (0.98-1.38)	13 (23.2) 0.44 (0.16-1.14)	0.07
	Severo n=109	15 (13.8) 0.51 (0.15-1.70)	94 (86.2) 1.07 (0.96-1.20)	0.26
Proca más alta al ingreso n=312	Leve n=61	60 (98.4)	1 (1.6)	0.82
	Moderado n=102	84 (82.4) 4.38 (1.02-18.80)	18 (17.6) 0.56 (0.14-2.25)	0.42
	Severo n=149	17 (11.4) 4.38 (1.02-18.80)	132 (88.6) 0.56 (0.14-2.25)	0.09
PCR más alta al ingreso n=	Leve n=61	60 (98.4)	1 (1.6)	0.82
	Moderado n=105	87 (82.9)	18 (17.1)	
	Severo n=1	1 (100)	0	<0.01

En total se analizaron 320 expedientes de pacientes hospitalizados por COVID 19 a los cuales se les realizaron pruebas de funcionamiento hepático, existiendo una mayor prevalencia de hombres, con un índice de masa corporal alrededor de 28 en las 3 modalidades de la enfermedad (leve, moderada, severa). En donde la mayor parte de los individuos fueron de un rango de edad de los 41 a los 61 años, siendo estos últimos los que presentaron mayor afección de la enfermedad presentando SIRA severo y con múltiples alteraciones en la función hepática.

En la tabla 1, podemos observar la distribución de las variables demográficas de la población estudiada, de los cuales 182 de 320 expedientes pertenecieron a la población masculina. De esta población se catalogaron de acuerdo con la severidad del SIRA, teniendo en total 88 pacientes (48.4%) fallecidos por diferentes causas de la enfermedad. La media total de días de hospitalización entre las 3 severidades de pacientes vivos fue de 10.68 y de las tres severidades de SIRA, la media más alta fue de 20.72 días de hospitalización en los pacientes con SIRA severo. En los pacientes fallecidos, la media total fue de 10.13 días, siendo 11.3 días la media mas alta y fue en pacientes con SIRA moderado.

De los 320 pacientes 57 de ellos tenían diagnóstico de DM2, el 36.8% de ellos sobrevivieron y 63.2% fallecieron, 34 de los fallecidos presentaron SIRA severo.

De igual manera, del total de pacientes estudiados, 66 pacientes tenían diagnóstico de HAS; 37.9% de ellos sobrevivieron y 62.1% fallecieron. El mayor numero de pacientes con HAS se encontró en el grupo de SIRA severo (34 pacientes, 25.5%) mismos que fallecieron.

Al ingreso al piso de hospitalización, 236 pacientes presentaron PCR COVID positiva; 118 sobrevivieron y 118 fallecieron. De los fallecidos, 106 pacientes presentaron SIRA severo.

Por otra parte, en la tabla 2 podemos observar una comparación de las características demográficas, peso e índice de masa corporal, días de estancia y comorbilidades entre los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos, con base a la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, siendo de mayor relevancia estadística y clínica los pacientes que presentaron SIRA moderado y severo, ya que se presentaron mayores decesos en estos pacientes. Los 18 pacientes con SIRA moderado que fallecieron presentaban características demográficas como DM2 (11.1%), HAS (38.8%) y sobrepeso según la media de índice de

masa corporal (29.1) siendo esta la mayor media entre los grupos de pacientes con SIRA que fallecieron. En contraste, los pacientes con SIRA severo, fueron los que presentaron mayores comorbilidades en comparación al moderado, teniendo entre los 133 fallecidos una igualdad de pacientes con DM2 y HAS con 34 (25.5%) respectivamente.

Dentro de los principales objetivos de la investigación, se centró en observar parámetros bioquímicos y como se observa en la tabla 3, comparar los valores de los parámetros de las pruebas de función hepática entre los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos, con base a la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda al ingreso al piso de hospitalización y durante la estancia hospitalaria, siendo esta ultima en donde se presentaron mayores signos de falla hepática en pacientes con SIRA moderado y los cuales fallecieron (18), alcanzando una media de 379.4 en TGO, 176.1 en TGP, FA de 188.7, DHL de 716.8. En comparación a los pacientes fallecidos con SIRA severo, las enzimas hepáticas mencionadas anteriormente y las mostradas en la tabla 3 alcanzaron rangos mas altos en pacientes con SIRA moderado en el periodo de hospitalización.

Utilizando correlación de Pearson, en la tabla 4 se encuentran las asociaciones entre las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático y la mortalidad de acuerdo con la severidad del síndrome de insuficiencia respiratoria, siendo de relevancia estadística (<0.5) una correlación de TGP, FA, BT, DH y creatinina en ambas mediciones. En mediciones únicas, la correlación con la mortalidad y la relevancia estadística fueron los parámetros de albumina y glucosa.

Discusión

Al ser una patología nueva en todo el mundo, los efectos a corto y mediano plazo del SARS-CoV₂ en los órganos blanco se desconocen. Ciertamente, los estudios científicos publicados en población mexicana se enfocan en el sistema respiratorio dejando a un lado el resto de los órganos los cuales también tienen relevancia clínica en el desarrollo de la enfermedad y en el pronóstico del paciente.

Las tasas generales de letalidad oscilan entre el 2 y el 6 %; sin embargo, las tasas son más altas en los ancianos y en aquellos con comorbilidades subyacentes como diabetes, hipertensión y enfermedades cardíacas. Informes recientes mostraron que alrededor del 2 al 11 % de los pacientes con COVID-19 tenían una enfermedad hepática crónica subyacente. Durante la epidemia anterior de SARS, se informó que alrededor del 60% de los pacientes desarrollaron varios grados de daño hepático¹⁸.

Los tratamientos y seguimiento de pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, cirrosis, hepatocarcinoma o trasplante hepático se han visto afectados negativamente durante la pandemia, siendo los pacientes con cirrosis, carcinoma hepatocelular, enfermedades autoinmunes o trasplante de hígado pueden tener un mayor riesgo de COVID-19 grave¹⁹.

En general, la infección por SARS-CoV-2 y las afectaciones en el hígado son causada por la circulación sanguínea o una infección retrógrada del tracto digestivo, lo que conduce a la lesión hepática a través del efecto citopático directo inducido por el virus o el efecto inmunopatológico causado por una inflamación excesiva. Además de estos, la hipoxia, la lesión endotelial y los fármacos utilizados en el periodo de hospitalización también son las principales razones de lesión hepática en pacientes con COVID-19²⁰.

Conclusión

En este estudio se encontró que además de las comorbilidades presentes en los pacientes como la DM2 y la HAS en la población mexicana; las pruebas de funcionamiento hepático también son un marcador de pronóstico negativo relacionado a la muerte en los pacientes ingresados con SIRA, por lo que es relevante realizar un monitoreo de estas previo y durante el ingreso hospitalario. Se desconocen los efectos a mediano y largo plazo de los pacientes con SIRA moderado ya que en este estudio se encontró que ellos presentaron datos de falla hepática temprana durante su periodo de hospitalización.

Referencias bibliográficas

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, et al. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(8):2690. doi:10.3390/ijerph17082690
3. Centre for Evidence-Based Medicine. When will it be over? an introduction to viral reproduction numbers, R0 and Re. [Internet.] Apr 2020.
4. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet* 31 de enero de 2020
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)302609/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)302609/abstract)
5. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and Liver. *Journal of Hepatology* 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>.
6. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al; Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 26;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
7. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S et al. MedRxiv 2020. Clinical Features of COVID-19 Related Liver Damage.
8. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Implication of nonalcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: a preliminary analysis. *J Hepatol* 2020.
9. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease -what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 00:1-9.
10. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu YU, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708-1720.
11. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020;8(5):509-519.

12. Xiaoqiang Chai, Longfei Hu, Yan Zhang, Weiyu Han, Zhou Lu, Aiwu Ke, Jian Zhou, Guoming Shi, Nan Fang, Jia Fan, Jiabin Cai, Jue Fan, Fei Lan. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. bioRxiv 2020.02.03.931766; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
13. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e33213321.
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395:497-506.
15. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020; 80:639–645.
16. Xie H, Zhao J, Lian N, et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. *Liver Int* 2020. 10.1111/liv.14449
17. Xu W, Huang C, Fei L, Li Q, Chen L. Dynamic Changes in Liver Function Tests and Their Correlation with Illness Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Clin Interv Aging*. 2021; 16:675-685.
18. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1231-1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32553666; PMCID: PMC7295524.
19. Ozkurt Z, Çınar Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases*. 2022 Feb 6;10(4):1140-1163. doi: 10.12998/wjcc.v10.i4.1140. PMID: 35211548; PMCID: PMC8855202.
20. Zhang X, Yu Y, Zhang C, Wang H, Zhao L, Wang H, Su Y, Yang M. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022 Jan 1;14(1):e2022003. doi: 10.4084/MJHID.2022.003. PMID: 35070210; PMCID: PMC8747016.

Bibliografía

No se utilizaron documentos que no hayan sido citados en el texto principal.