



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

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL
CENTER IAP**

**PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO EN PACIENTES CON
COVID-19 Y RELACIÓN CON LA SEVERIDAD DE LA
INFECCIÓN**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
MARIANA ROTZINGER RODRÍGUEZ

Tutor
DR. ALDO TORRE DELGADILLO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX SEPTIEMBRE, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
Relevancia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)	3
EHGNA como factor de riesgo para severidad en COVID-19	4
2. OBJETIVOS	9
Primarios	9
Secundarios	9
3. JUSTIFICACIÓN	10
4. TAMAÑO DE LA MUESTRA	11
CENTROS / COMUNIDAD	11
5. DISEÑO	11
6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
9. RESULTADOS	14
Tabla 1: Características generales de la población	15
Tabla 2: Desenlaces	18
Tabla 3: Modelo de regresión logística	18
Tabla 4: Prevalencia de desenlaces según el grado de elevación de ALT	19
Tabla 5. Características basales	19
Table 6. Desenlaces	22
10. DISCUSIÓN	23
11. CONCLUSIÓN	24
12. BIBLIOGRAFÍA	24

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) es una infección respiratoria aguda que ha afectado a millones de personas desde el inicio del año 2020.(1) El COVID-19 puede ser asintomático o puede ocasionar un amplio espectro de síntomas, desde infección leve de vías respiratorias altas hasta neumonía y sepsis que ponen en riesgo la vida.(2) Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad severa, siendo alteraciones metabólicas uno de los más importantes.

Relevancia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA)

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se ha vuelto en los últimos años la causa más frecuente de hepatopatía crónica y se reconoce una asociación cercana con los componentes del síndrome metabólico.(3) México es un país con alta prevalencia de enfermedades metabólicas. En el registro de la ENSANUT del 2018 se reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad mayor al 75% en adultos mayores de 20 años.(4) La prevalencia de la EHGNA no ha sido documentada adecuadamente, sin embargo, en un estudio que se realizó en 1489 pacientes asintomáticos en la Ciudad de México, se encontró una prevalencia de EHGNA del 30.9% (38.9 en hombres y 15.5% en mujeres).(5) La prevalencia de EHGNA es mayor en la población con síndrome metabólico, siendo de 47.3 - 63-7% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y de hasta 80% en pacientes con obesidad.(6)(7)

La EHGNA se define como la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos en asociación con factores de riesgo metabólicos (particularmente obesidad y diabetes mellitus tipo 2) en la ausencia de consumo excesivo de alcohol.(3) El diagnóstico usualmente se realiza por imagen, aunque el estándar de oro es el diagnóstico histopatológico. También se puede inferir la presencia de EHGNA por ciertos scores clínicos.(3) El estudio de imagen más utilizado es el ultrasonido, en el que la esteatosis hepática se caracteriza por la presencia de hiperecogenicidad en el tejido hepático y borramiento de las estructuras vasculares.(8) La tomografía computada (TC) simple tiene

mayor especificidad en la detección de EHGNA. La esteatosis hepática en TC se manifiesta como una reducción en la atenuación del parénquima hepático, lo cual correlaciona con la gravedad de la acumulación de grasa intrahepática. La TC tiene un rendimiento limitado en casos de esteatosis leve, sin embargo es altamente sensible para la detección de esteatosis moderada a severa.(9)

A principios del 2020, un panel de expertos de la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (EASLD por sus siglas en inglés), propuso el concepto de enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD por sus siglas en inglés), con el propósito de resaltar la participación de ciertos factores de riesgo cardiovascular y metabólicos en la fisiopatología del desarrollo y progresión de la enfermedad hepática crónica. MAFLD se define con la presencia de ciertos criterios diagnósticos: evidencia imagenológica o histopatológica de esteatosis hepática en adición con uno o más de lo siguiente: sobrepeso/obesidad, presencia de diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de disregulación metabólica. Esta última se definió con la presencia de al menos 2 anormalidades metabólicas de riesgo (hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, prediabetes, circunferencia de la cintura, índice HOMA de resistencia a la insulina y proteína C reactiva (PCR) plasmática).(10)

EHGNA como factor de riesgo para severidad en COVID-19

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

virus, posiblemente a través de la liberación hepática de múltiples citocinas proinflamatorias.(11)

En un estudio retrospectivo que incluyó a 202 pacientes con COVID-19 se encontró que los pacientes con mayor edad, IMC mayor, con comorbilidades y con diagnóstico de MAFLD según un “Hepatic steatosis index” (HSI) >36, presentaron mayor tasa de progresión de la enfermedad.

Otro estudio realizado en 3 centros en China estudió a 214 pacientes con COVID-19, de los cuales 66 cumplieron criterios de MAFLD, con diagnóstico tomográfico de esteatosis hepática, encontró que la presencia de obesidad en pacientes con MAFLD se asocia con un incremento de 6 veces el riesgo de presentar COVID-19 severo, aún al ajustar por confusores.

En cuanto a los pacientes con enfermedad hepática preexistente, en un estudio retrospectivo en 34 diferentes centros en EUA, de un total de 2,780 pacientes hospitalizados por COVID-19, 250 (9%) tenían enfermedad hepática preexistente, de los cuales solo 50 (1.8%) tenían cirrosis. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés) fue la enfermedad hepática crónica (EHC) más frecuentemente descrita (42%). La elevación de ALT (>50 U/L) se encontró en un 46.1% de los pacientes con EHC y en el 50.6% de los pacientes sin EHC. Los pacientes del grupo con EHC tuvieron un riesgo de mortalidad significativamente mayor (RR 2.8, IC 95% 1.9-4.0, $P < 0.001$), siendo mayor el riesgo en los pacientes con diagnóstico de cirrosis (RR 4.6, IC 95% 2.6-6.0, $P < 0.001$). (12)

En un estudio de cuatro diferentes hospitales en China se buscó describir el comportamiento de los pacientes no diabéticos con MAFLD, diagnosticado por tomografía computarizada (TC). Se estudiaron a un total de 65 pacientes con MAFLD, y se encontró, en comparación con 130 pacientes sin MALFD, que estos pacientes tenían mayores niveles de proteína C reactiva (PCR) (median 21.9 [IQR 8.5–47.3] vs. 11.2 [2.5–32.4] mg/L; $P = 0.023$),

alanine aminotransferase (media 29 [IQR 22–48] vs. 22 [15–32] U/L; P = 0.001), AST (media 30 [IQR 22–39] vs. 23 [18–29] U/L; P = 0.001), y creatinina (media 74.5 [IQR 67.0–83.8] vs. 66.0 [60.0–79.0] $\mu\text{mol/L}$; P = 0.016) a la admisión hospitalaria. De igual forma, la presencia de MAFLD se asoció de forma independiente con mayor riesgo de presentar COVID-19 severo, definido por la necesidad de ingreso a UTI (OR ajustado 4.07, IC 95% 1.10-15.09), ajustado por edad, sexo, tabaquismo, obesidad, hipertensión y dislipidemia. (13)

Otro de los estudios realizados en China buscó evaluar la asociación entre la presencia de MAFLD y la severidad de COVID-19 en pacientes jóvenes (menores de 60 años), encontrando que, dentro del grupo de pacientes con COVID-19 grave, había mayor prevalencia de MAFLD en los pacientes jóvenes al comparar con adultos mayores (55.9 vs 24%, P = 0.01). Además, la prevalencia de MAFLD se asoció de forma independiente con presentar COVID-19 grave al ajustar por confusores (edad, género, consumo de tabaco, sobrepeso y comorbilidades) (OR 2.67%, IC 95%, 1.13-6.34, p= 0.03). En contraste, en el grupo de los adultos mayores no se observó esta asociación (OR 0.61%, IC 95%, 0.18-2.03, p= 0.42). (14)

La enfermedad metabólica por hígado graso (MAFLD por sus siglas en inglés), previamente conocida como enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), se relaciona de forma estrecha con otros marcadores de disfunción metabólica, como son la obesidad, dislipidemia, hipertensión y diabetes, los cuales tienen una alta prevalencia en nuestro país y han sido descritos como factores de riesgo para presentar una forma severa de COVID-19.

La incidencia de afección de las PH en pacientes con infección por SARS-CoV-2 es alta, y aunque los datos varían en diferentes cohortes, parece haber una asociación independiente con ciertos desenlaces negativos. Por esta razón es importante describir esta relación en nuestra población.

Estudio	Revista	Definición de EHGNA	Población	Desenlace	Hallazgos
Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study	Journal of Hepatology	Hepatic steatosis index (HSI) >36 : 8x(ALT/AST) + IMC (+2 si DM2, +2 si mujer)	202 pacientes con COVID-19	Progresión de la enfermedad (definido como al menos uno de los sig: FR >30, sO2 <93% y/o PaO2/FiO2 <300 o empeoramiento de los hallazgos en la TAC	Ser hombre, edad >60año, IMC mayor, presencia de comorbilidades y presencia de NAFLD se asociaron con progresión de COVID-19
Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease	Metabolism Clinical and Experimental	Diagnóstico tomográfico + criterios de MAFLD	214 pacientes de 3 centros en China (66 con MAFLD, los dividieron en 2 grupos, con y sin obesidad)	COVID severo (definido según la "COVID-19 Management Guideline (7th edition)"	La presencia de obesidad en pacientes con MAFLD se asoció con un incremento de 6 veces el riesgo de presentar COVID-19 severo (ajustado por edad, sexo, tabaco, DM, HAS y dislipidemia)
Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores	Gut	Se hizo screening de esteatosis hepática con TAC y se diagnosticó MAFLD. Se dividieron por FIB-4 y NFS en probabilidad de fibrosis leve, intermedia o alta	310 pacientes en 4 centros de Zhejiang, China.	Se clasificó en severo y no severo.	30% tenían MAFLD. La severidad de COVID-19 se asoció con la presencia de scores mod y altos de FIB-4, aún al ajustar por confusores (sexo, obesidad y DM2, edad no porque está en el FIB-4). Al usar FIB-4 o NFS como medidas continuas en un modelo de regresión multivariada se encontró que el incremento de FIB-4 (OR ajustado 2.57, IC 95% 1.33 a 2.72) o NFS (OR ajustado 2.57, IC 95% 1.73 a 3.82) se asociaron significativamente con mayor severidad del COVID-19 (ajustado por sexo, obesidad, DM2 y MAFLD)
Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19)	Annals of Hepatology	Se determinó la presencia de esteatosis por el Índice de Esteatosis Hepática (HSI), la cual detecta MAFLD con un valor >36 con esp del 92.4%. También se calculó fibrosis con APRI, FIB4 y NFS	155 pacientes, 42.6% con esteatosis por score HSI	Vieron admisión a UTI y mortalidad	La presencia de fibrosis avanzada por FIB-4 se encontró como un FR para ingreso a UTI. La presencia de fibrosis por cualquier método se asoció con mayor mortalidad.
High liver fat associates with higher risk of	MedRxiv	RM para medir grasa y	42,146 participantes con RM hep,	Vieron positividad de pruebas y	La ausencia de esteatosis resultó ser protectora para tener prueba positiva,

developing symptomatic COVID-19 infection – Initial UK Biobank observations		enfermedad fibroinflamatoria	287 se les hizo prueba, 79 positivos	COVID-19 sintomático	mientras que el incremento en la severidad de la esteatosis hepática o la evidencia de fibroinflamación, incrementan la probabilidad de tener COVID-19 sintomático. En el análisis univariado se encontró que la presencia de $\geq 10\%$ de grasa hepática ($P < 0.03$), ser obeso, de etnia no-blanca, tener hipertensión incrementan la posibilidad de resultar positivo a COVID-19. Los pacientes obesos con grasa hepática $\geq 10\%$ tuvieron una probabilidad mayor de ser sintomáticos y tener prueba positiva (OR: 2.96, p 0.02)
Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients	JGH	TAC abdominal + criterios de MAFLD.	4 hospitales en China. Descartaron diabéticos, cáncer, enfermedades pulmonares 65 pacientes nodiabéticos con MAFLD	Severidad de COVID-19 (leve, moderado, severo, crítico)	Los pacientes con MAFLD eran tenían más obesidad y sobrepeso (60.0% vs. 36.9%, $P = 0.008$ y 4.6% vs. 61.5%, $P = 0.003$). Tenían niveles más altos de PCR, ALT, AST y Cr. Los pacientes con MAFLD tenían 4 veces más riesgo de tener COVID-19 severo (OR no ajustado 4.22, IC 95%, 1.45-12.22), lo cual se mantuvo significativo incluso después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo, obesidad, HAS y dislipidemia (OR ajustada 4.07, IC 95%, 1.10-15.09). Al dividir la población en 3 grupos (No-MAFLD, MAFLD con solo un criterio dx (sobrepeso o disregulación metabólica) y MAFLD con los 2 criterios dx), los pacientes con 2 criterios dx tenían un incremento significativo en la severidad de COVID-19 ($P = 0.025$).
Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An	Journal of Hepatology	Pacientes con enf hepática crónica (reportado por el tratante) + COVID-19	Se incluyeron 745 pacientes con EHC de 130 instituciones en 29 países diferentes, de los cuales 322 (43%) eran NAFLD. Se	Requerimiento de hospitalización y admisión a UTI. Mortalidad	La mortalidad y la necesidad de ingreso a UTI fueron mayores en pacientes con cirrosis e incrementó la incidencia de los desenlaces conforme mayor era el Child-Pugh. La mortalidad por COVID-19

international registry study			compararon con 620 pacientes sin EHC.		de pacientes con cirrosis fue del 32%.
Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis	Journal of Hepatology	MAFLD definido por TAC	327 pacientes con COVID-19 de 4 centros en China, 28% tenían MAFLD.	Severidad en 4 subtipos (leve, moderado, severo o crítico) según las líneas de tratamiento de COVID-19 de China.	En un análisis de regresión logística multivariada se encontró que MAFLD no se asoció con severidad de la enfermedad en pacientes ancianos (>60 años). Se ajustó por edad, sexo, tabaco, sobrepeso, DM e hipertensión)
NAFLD is a predictor of liver injury in COVID-19 hospitalized patients but not of mortality, disease severity on the presentation or progression – The debate continues	Journal of Hepatology	NAFLD definido por HIS >36	589 pacientes con COVID-19 sintomático en Qatar.	Mortalidad Severidad de la enfermedad (definido con la clasificación de la OMS como severa y no-severa), progresión de la enfermedad (definido como desarrollo de ARDS, requerimiento de UTI o VMI) y lesión hepática.	Se encontró una asociación significativa entre NAFLD y el incremento de severidad de la enfermedad en admisión, la tasa de ingreso a UTI y el requerimiento de VMI. Al ajustar por confusores, solo la presencia de DM se asoció con incremento en la mortalidad. La presencia de NAFLD se asoció con el desarrollo de lesión hepática leve o moderada.

2. OBJETIVOS

Primarios

- Describir la asociación entre alteración de las pruebas de función hepática y el desenlace en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19.
- Describir la incidencia de enfermedad por hígado graso en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19.

Secundarios

- Describir las características clínicas asociadas con la presencia hígado graso en pacientes con infección por COVID-19.
- Estimar la asociación entre la presencia de enfermedad por hígado graso y la incidencia de COVID severo en pacientes hospitalizados por COVID-19.

- Describir la asociación entre la presencia de enfermedad por hígado graso y la incidencia de otros desenlaces negativos: mortalidad intrahospitalaria, requerimiento de ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI), requerimiento de ventilación mecánica invasiva, días de estancia intrahospitalaria y días de estancia en UTI.

3. JUSTIFICACIÓN

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

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

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

Pocos estudios han descrito la posible asociación de los diferentes patrones de elevación de las pruebas hepáticas (hepatocelular, colestásico o mixto) con ciertos desenlaces. En específico se describió un peor desenlace en pacientes con patrón hepatocelular o mixto (15). Buscaremos si en nuestra población hay algún patrón que presente una asociación de este tipo.

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

4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes que ingresaron entre el 12 de marzo y el 10 julio de 2020 y fueron diagnosticados con COVID-19 por PCR de SARS-CoV-2 o por hallazgos sugestivos en tomografía de tórax.

CENTROS / COMUNIDAD

Centro Médico ABC Campus Observatorio y Santa Fe.

5. DISEÑO

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

El diagnóstico de COVID-19 se hará ya sea por prueba confirmatoria interna con PCR de SARS-CoV-2 o mediante sintomatología compatible y hallazgos tomográficos típicos.

Para la clasificación de pacientes con EGNA, se utilizaron los niveles de ALT como marcador asociado a la presencia de hígado graso y síndrome metabólico, con un valor > 33 mg/dL al

ingreso. Asimismo, se utilizaron criterios tomográficos basado en el Consenso de la Sociedad de Radiología de Norteamérica, en los cuales se incluye como hallazgos típicos a la presencia de opacidades en vidrio despulido con o sin zonas de consolidación de distribución periférica, posterior y/o difusa, o la presencia de patrón en “crazy paving”. Se descartan a los pacientes con hallazgos indeterminados, atípicos o negativos. (16)

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

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

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

La presencia de enfermedad por hígado graso se determinará por el hallazgo tomográfico de dicha enfermedad.

Los pacientes serán clasificados con sospecha de MAFLD si cumplen con los criterios diagnósticos sugeridos por la EASL(10): evidencia imagenológica de esteatosis hepática en adición con uno o más de los siguientes criterios: sobrepeso/obesidad, presencia de diabetes mellitus tipo 2 o evidencia de disregulación metabólica. Esta última se define como al menos 2 anormalidades metabólicas de riesgo (TA \geq 130/85 mmHg o manejo de hipertensión, triglicéridos \geq 150 mg/dL o tratamiento específico para hipertrigliceridemia, colesterol HDL <50 en hombres o <50 en mujeres, prediabetes (glucosa en ayuno 100-125

mg/dL o HbA1c 5.7-6.4%)). Hay 3 criterios de anomalías metabólicas de riesgo que no fueron tomados en cuenta (circunferencia de la cintura, índice HOMA de resistencia a la insulina y proteína C reactiva (PCR) plasmática) ya que no contamos con la información en el expediente en el caso de la circunferencia de la cintura y el índice HOMA, o que no es un valor confiable en presencia de una enfermedad aguda, en el caso de la PCR plasmática.

6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

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

7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

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

9. RESULTADOS

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

De los 330 pacientes, 187 (56.6%) tuvieron ALT > 33 y fueron clasificados en el grupo de PH alteradas al ingreso. Los factores que se asociaron con la presencia de PH alteradas al ingreso fueron ser hombre (145 (65%) vs 79 (35%), $P < 0.00$), menor edad (51 (IC 95% RIQ 49-53) vs 56 (IC 95% RIQ 53.4-58.6), $P < 0.00$), tener obesidad (71 (64%) vs 40 (36%), $P = 0.05$), mayor tiempo de duración de los síntomas antes del ingreso (8 (IC 95% RIQ 6-12) vs 7 días (IC 95% RIQ 4-11), $P 0.02$) y haber presentado fiebre antes del ingreso (146 (60%) vs 99 (40%), $P 0.03$).

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

Tabla 1: Características generales de la población

Tabla 1	Total	PFHs no alteradas	PFHs alteradas al ingreso (ALT >33)	P
N	330	143	187	
Género masculino N(%)	224 (67%)	79 (35%)	145 (65%)	0.00
Femenino	112	67 (60%)	45 (40%)	
Edad media (95%CI)	53.2 (51.6-54.9)	56 (53.4-58.6)	51 (49-53)	0.00
IMC (media)	28.8 (16)	28 (5.22)	29 (5.5)	0.10
Sobrepeso (%) (IMC 25-30)	148 (44%)	67 (45%)	81 (55%)	0.55
Obesidad (%) (IMC ≥ 30)	111 (33%)	40 (36%)	71 (64%)	0.05
Obesidad mórbida (%) (IMC ≥40)	22 (7%)	9 (41%)	13 (59%)	0.8
Personal sanitario (%)	57 (17%)	31 (54%)	26 (46%)	0.18
Tabaquismo actual (%)	43 (13%)	15 (35%)	28 (65%)	0.48
Comorbilidades (%)				
DM	56 (17%)	32 (57%)	24 (43%)	0.01
HAS	91 (27%)	52 (57%)	39 (43%)	0.005
EPOC	8 (2%)	2 (25%)	6 (75%)	0.43
ERC	6 (2%)	2 (33%)	4 (67%)	0.28
Asma	5 (1.5%)	1 (20%)	4 (80%)	0.31
Cirrosis	2 (0.6%)	0	2 (100%)	0.09
Cardiopatía isquémica	8 (2%)	7 (87%)	1 (13%)	0.02
Uso de medicamentos crónicos (%)				
Paracetamol	50 (15%)	21 (42%)	29 (58%)	0.82
Aspirina	9 (3%)	9 (100%)	0	
AINEs	8 (2%)	2 (25%)	6 (75%)	0.28
IECAS/ARA2	44 (12%)	23 (52%)	21 (48%)	0.2
Beta bloqueadores	14 (4%)	9 (64%)	5 (36%)	0.1

Hipoglucemiantes	25 (7%)	14 (56%)	11 (44%)	0.18
Estatinas	3 (1%)	1 (33%)	2 (67%)	0.72
Duración de los síntomas antes del ingreso (mediana (RIQ))	8 (5;12)	7 (4;11)	8 (6;12)	0.02
Síntomas (%)				
Fiebre	245 (73%)	99 (40%)	146 (60%)	0.03
Tos	224 (67%)	94 (42%)	130 (58%)	0.6
Mialgias	130 (39%)	54 (42%)	76 (58%)	0.35
Cefalea	125 (37%)	58 (46%)	67 (53%)	0.22
Anosmia	56 (17%)	18 (32%)	38 (68%)	0.16
Disgeusia	52 (15%)	19 (37%)	33 (63%)	0.4
Diarrea	84 (25%)	37 (44%)	47 (56%)	0.77
Dificultad respiratoria	216 (64%)	93 (43%)	123 (57%)	0.9
Laboratorios al ingreso mediana (RIQ)				
Hb	14.8 (13.7; 16.1)	14.6 (13.1;15.7)	15.1 (14.1;16.4)	0.00
Leucocitos	7 (5.4; 9.7)	7.6 (5.3;10)	6.7 (5.4;9.5)	0.39
Linfocitos totales	1015 (760; 1460)	1055 (760;1470)	1005 (770;1430)	0.98
Plaquetas	215 (168; 283)	214 (176;274)	215 (161; 290)	0.81
Dímero D	839 (540; 1325)	862 (490;1487)	824 (554;1268)	0.88
INR	0.99 (0.93-1.07)	0.99 (0.94;1.07)	0.97 (0.93;1.07)	0.56
TP	10.9 (10.43; 11.51)	10.98 (10.48;11.51)	10.86 (10.4;11.63)	0.57
Albúmina mean	3.73 (0.54)	3.7 (0.04)	3.74 (0.52)	0.42
AST	39.65 (26; 57)	26 (18;37)	53.15 (38.25;71.7)	0.00
ALT	38 (25; 58)	23.35 (17;29)	55.5 (44;76.5)	0.00
FA	81.4 (64; 105)	77.5 (62;99)	84 (65;112)	0.06
GGT	83 (44; 137)	62 (30;94)	102.5 (64;175)	0.00
BT	0.49 (0.35; 0.7)	0.45 (0.32; 0.7)	0.52 (0.37;0.7)	0.06
Creatinina	0.9 (0.75; 1.07)	0.9 (0.73;1.07)	0.89 (0.77;1.07)	0.38
BUN	14.3 (10.95; 19.95)	14.5 (10.8; 21)	14.2 (11;19.4)	0.47
DHL	294 (227; 374)	268 (203;351)	311 (238;386)	0.00
PCR	11.2 (4.08; 20.44)	12.73 (3.67; 22)	10.66 (4.26;19.39)	0.66
PCT	0.14 (0.08; 0.4)	0.12 (0.05;0.41)	0.16 (0.1;0.4)	0.00
Ferritina	872 (448; 1585)	616.5 (303;1261)	1168 (669;1927)	0.00

IL6	63.3 (23.9; 139)	59 (21;146)	66 (25;133)	0.65
-----	------------------	-------------	-------------	------

La mortalidad general de nuestra población fue del 7% (23 pacientes). Ciento cincuenta y ocho pacientes (47%) requirieron ingreso a UTI, 113 (34%) recibieron manejo con VMI y 108 (33%) con VMNI (incluyendo BiPAP y puntas nasales de alto flujo). Doscientos noventa pacientes (86%) fueron clasificados como COVID grave y 119 (35%) como COVID crítico. La media de estancia intrahospitalaria total fue de 11 días (DE 13.26) y estancia en UTI de 14 días (DE 11).

No encontramos diferencia en los distintos desenlaces estudiados en el grupo de pacientes con PH alteradas vs aquellos con PH no alteradas al ingreso (Tabla 2). Se realizó un modelo de regresión logística ajustado por género, edad, presencia de obesidad, HAS, DM2, cardiopatía isquémica, niveles de ferritina, PCR, DHL, BT y FA y no se encontró una asociación independiente con la presencia de ALT >33 y la presencia de COVID-19 grave, COVID-19 crítico o requerimiento de VMI. La alteración en los niveles de BT al ingreso (≥ 1.2 mg/dL) se asoció de forma independiente con la presencia de COVID-19 crítico (OR ajustado 4.10, P 0.01) y la necesidad de VMI (OR ajustado 4.67, P 0.00). De igual forma, los niveles elevados de DHL presentaron una asociación independiente con la presencia de COVID-19 grave al ingreso (OR ajustado 1.00, P 0.02), COVID-19 crítico (OR ajustado 1.00, P 0.00) y requerimiento de VMI (OR ajustado 1.00, P 0.00).

También se encontró una asociación con sexo masculino y mayor edad con presentar COVID-19 crítico al ingreso (OR ajustado 1.97, P 1.97 y OR ajustado 1.03, P 0.00 respectivamente) y, en el caso de la edad, con mayor requerimiento de VMI (OR ajustado 1.02, P 0.001). La obesidad y la presencia de DM2 o HAS se asociaron con la presencia de desenlaces negativos, sin embargo al ajustar por confusores no se encontró que esta asociación fuera independiente (Tabla 3).

Tabla 2: Desenlaces

	Total	PH no alteradas	PH alteradas al ingreso	P
COVID-19 grave (%)	290 (86%)	125 (43%)	165 (57%)	0.76
COVID-19 crítico (%)	119 (35%)	52 (43%)	67 (56%)	0.94
Ingreso a UTI (%)	158 (47%)	66 (42%)	92 (58%)	0.55
Requerimiento de VMI (%)	113 (34%)	47(42%)	66 (58%)	0.62
Requerimiento de VMNI (%)	108 (33%)	43 (40%)	65 (60%)	0.40
Requerimiento de ECMO (%)	2 (0.6%)	0	2	0.31
Requerimiento de aminas (%)	113 (34%)	46 (41%)	67 (59%)	0.47
Muerte (%)	23 (7%)	13 (56%)	10 (43%)	0.13
Días de estancia intrahospitalaria Media (DE)	11 (13.26)	11.59 (9)	12.05 (10.5)	0.67
Días de estancia en UTI Media (DE)	14 (11)	14.2 (10.22)	14 (12)	0.91
Complicaciones intrahospitalarias (%)				
Insuficiencia respiratoria	116 (36%)	52 (45%)	64 (55%)	0.69
Choque	31 (10%)	13 (42%)	18 (58%)	0.89
Disfunción multiorgánica	26 (8%)	13 (50%)	13 (50%)	0.48
LRA	68 (20%)	33 (49%)	35 (51%)	
Diarrea	92 (27%)	36 (39%)	56 (61%)	0.12
TEP	5 (1%)	2 (40%)	3 (60%)	0.97

Tabla 3: Modelo de regresión logística

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

Al clasificar a la población con PH alteradas según la severidad de la elevación de ALT encontramos que 119 pacientes (63%) tenían una elevación de ALT menor a 2 veces el valor normal superior (ULN), 61 pacientes (32%) con ALT 2-5 veces el ULN y solo 10 pacientes (0.05%) con ALT > 5 veces el ULN. No se encontró una asociación entre presentar una elevación más severa y la presencia de COVID-19 grave, COVID-19 crítico, requerimiento de VMI, muerte, mayor estancia intrahospitalaria o estancia en UTI (Tabla 4).

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

	Total	ALT 2 veces el valor superior normal (N=119, 63%)	ALT 2-5 veces valor superior normal (N=61, 32%)	ALT >5x el valor superior normal (N=10, .05%)	P
COVID-19 grave	290 (86.3%)	103 (35.5%)	55 (18.9%)	7 (2.4%)	0.37
COVID-19 crítico	119 (35.4%)	43 (36.1%)	22 (18.4%)	2 (1.6%)	0.78
Requerimiento de VMI (%)	113 (33.6%)	38 (33.6%)	25 (22.1%)	3 (2.6%)	0.60
Muerte (%)	23 (6.8%)	8 (34.7%)	2 (8.7%)	0	0.01

Se realizó un análisis del subgrupo de pacientes que contaban con tomografía simple de tórax en la que era valorable el hígado, se descartaron aquellos en los que había demasiado artefacto lo cual no permitía una evaluación confiable de la presencia de hígado graso.

Se analizaron un total de 216 tomografías. De la cuales 36 presentaron de hígado graso y 180 sin alteraciones a nivel hepático.

Tabla 5. Características basales

	MAFLD n= 36	No MAFLD n=180	Valor P
Edad	53 (44-63)	53 (43-65)	0.080
Género (%)			0.51
Mujer	10 (28%)	60 (33%)	0.56
Hombre	26 (72%)	120 (67%)	0.25
Antropometría			
Peso	90 (81-102)	80 (70-90)	0.0009
Talla	1.69 (1.70- 1.80)	1.69 (1.6- 1.75)	0.39
IMC	31 (29-34)	27 (24-31)	0.0001
Signos vitales			
TA sistólica	119 (107-131)	119 (110-124)	0.52
TA diastólica	70 (67-80)	70 (65-75)	0.27
Frecuencia cardiaca	84 (80-91)	81(74-89)	0.21
Frecuencia respiratoria	20 (18-24)	20 (18-26)	0.34
Saturación aire ambiente	90 (90-92)	89 (85-94)	0.31
Temperatura	36.3 (35.6-36.9)	37 (36-37)	0.44
Comorbilidades			
Diabetes	9 (25%)	21 (11%)	0.04
Hipertensión	6 (16%)	50 (27%)	0.14
Cardiopatía isquémica	0 (0%)	4 (2.2%)	0.35
Cirrosis	1 (2.7%)	0 (0%)	0.55
Consumo alcohol	12 (33.3%)	48 (26%)	1.0
EPOC	2 (5.56%)	3 (1.6%)	0.17
ERC	0 (0%)	3 (1-6%)	0.42
Cáncer	2 (5.5%)	2 (1.1%)	0.35
Perfil metabólico			
Glucosa	110 (96-140)	111 (96-126)	0.61
HbA1C	5.6 (5.2-6.0)	5.7 (5.2-6.4)	0.20
Colesterol total	108 (91-102)	131 (108-150)	0.12
Trigliceridos	129 (102- 202)	125 (93-168)	0.54
Colesterol LDL	61 (41-91)	66 (45-82)	0.69
Colesterol HDL	29 (22-35)	34 (27-40)	0.01
Pruebas de función hepática			
AST	42 (36-60)	42 (26-60)	0.15
ALT	44 (33-54)	39 (24-63)	0.22
FA	81 (51-102)	79 (64-100)	0.30

DHL	300 (300-400)	294 (225-382)	0.09
BT	0.4 (0.3-0.6)	0.5 (0.35-0.65)	0.42
Albúmina	3.87 (3.3- 4)	3.74 (3.36-3.99)	0.05
Parámetros de inflamación			
PCR	11 (4.1-14)	11 (4.5- 21.5)	0.36
PCT	0.18 (0.11-0.51)	0.14 (0.06-0.46)	0.39
Ferritina	1103 (402-1803)	872 (546-1700)	0.77
Interleucina 6	79 (27-130)	68 (22-148)	0.85
Dímero D	762 (502-1103)	573 (900-1444)	0.11
Laboratorios 21generales			
Hemoglobina	12 (10-14)	14 (13-16)	0.32
Leucocitos	6.4 (4.8- 8.4)	7 (5.3-9.7)	0.11
Linfocitos	840 (320-1103)	800 (315-1140)	0.94
BUN	10 (13-15)	13 (10-19)	0.31

De los pacientes con diagnóstico hígado graso por tomografía, el 72 % de la población fueron hombres. En este grupo la presencia de sobrepeso (IMC >25) fue más frecuente que en el grupo de pacientes sin hígado graso con una diferencia estadísticamente significativa, con un peso de 92 (81-102) vs 70 (70-90) (P 0.0009) e IMC de 31 (17-34) vs 27 (24-31) (P 0.0001), respectivamente.

Dentro de las comorbilidades, el 25% de los pacientes con hígado graso tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) vs 11% de los pacientes en el otro grupo (P 0.04). Sin embargo, de los laboratorios al ingreso no se encontró una asociación significativa entre los niveles de glucosa en ayuno 110 (96-140) vs 111 (96-126) (P 0.61), ni de HbA1c 5.6 (IC 95% RIQ 5.2-6.0) vs 5.7 (IC 95% RIQ 5.2-6.4) (P 0.20).

La prevalencia de hipertensión arterial sistémica y el resto de comorbilidades no tuvo una diferencia significativa entre ambos grupos.

Otro factor que se asoció con la presencia de hígado graso fueron los niveles bajos de HDL en 29 mg/dL (IC 95% RIQ 22-35) vs 34 mg/dL (IC 95% RIQ 27-40) en pacientes sin hígado graso (P 0.01). Las alteraciones en el resto del perfil de lípidos no presentaron diferencias

significativas entre ambos grupos, así como tampoco se encontraron diferencias en marcadores inflamatorios, ni el resto de parámetros de laboratorio.

Table 6. Desenlaces

	MAFLD n= 36	No MAFLD n=180	Valor P
Uso de esteroides	17 (47%)	102 (56%)	1.0
Prednisona	2 (5.56%)	3 (1.67%)	
Metilprednisolona	13 (36%)	95 (52%)	
Hidrocortisona	2 (5.56%)	4 (2.22%)	
Uso de antimicrobianos			0.55
Azitromicina	31 (86%)	151 (83%)	
Ceftriaxona	19 (52%)	74 (41%)	
Cefepime	0 (0%)	4 (2%)	
Carbapenemicos	5 (13%)	35 (19%)	
Piperacilina tazobactam	3 (8.3%)	22 (12%)	
Vancomicina	1 (2.7%)	6 (3.3%)	
Linezolid	0 (0%)	6 (3.3%)	
Tocilizumab	15 (41%)	81 (45%)	0.79
Insuficiencia respiratoria	14 (38%)	68 (37%)	0.89
Ventilación mecánica			
VMI	14 (38%)	63 (34%)	0.61
VMNI	11 (30%)	63 (34%)	0.46
BPAP	2 (5.5%)	9 (5%)	
CPAP	2 (5.5%)	7 (3.8%)	
PNAF	7 (19%)	47 (26%)	
Choque	8 (22%)	34 (18%)	1.0
Séptico	5 (13%)	18 (10%)	
Hipovolémico	0 (0%)	2 (1.1%)	
Cardiogénico	1 (2.7%)	3 (1.67%)	
Mixto	2 (5.5%)	11 (6.1%)	
Requerimiento de aminas			
No	36 (100%)	171 (95%)	0.79
Disfunción orgánica	3 (8.3%)	17 (9.4%)	0.83
Defunción	4 (11%)	10 (5.5%)	0.55

No encontramos diferencia en los distintos desenlaces estudiados en el grupo de pacientes con hígado graso vs aquellos sin hígado graso. (Tabla 6). No se encontró una asociación con los hallazgos por tomografía y el requerimiento de oxígeno, ventilación

mecánica no invasiva (VMNI) o ventilación mecánica no invasiva (VMI). Tampoco en el uso de esteroides, antibióticos o prescripción de tocilizumab.

De los pacientes con hígado graso por tomografía vs los que no presentamos hígado graso, no hubo diferencias entre el porcentaje de pacientes con disfunción orgánica 3 (8.3%) vs 17 (9.4%) (p 0.83), diagnóstico de choque 8 (22%) vs 34 (18%) (p 1.00), requerimiento de aminos, ni mortalidad 4 (11%) vs 10 (5.5%) (p 0.55), respectivamente.

10. DISCUSIÓN

En una población mexicana, encontramos una alta prevalencia de alteración en ALT al ingreso en pacientes hospitalizados por COVID-19 (56.6%) y encontramos que ciertos factores demográficos y clínicos están asociados con la presencia de esta alteración. La asociación de la presencia de ALT alterada al ingreso con el antecedente de padecer obesidad, DM2 y HAS podría ir relacionada con la alta incidencia en este tipo de pacientes con hígado graso asociado a enfermedad metabólica (MAFLD).

No se encontró una asociación entre los niveles alterados de ALT al ingreso y el desarrollo de un peor desenlace de la enfermedad por SARS-CoV-2, como se ha reportado en otros centros. Tampoco encontramos una asociación con peores desenlaces en pacientes con diagnóstico de hígado graso por tomografía.

Encontramos que los niveles alterados de bilirrubinas totales al ingreso se asociaron de forma independiente con peores desenlaces, lo cual podría tener una explicación fisiopatológica, ya que se ha descrito que los colangiocitos son las células hepáticas más afectadas por SARSCoV-2, por su alta expresión de ECA.(17) También encontramos en nuestra población varios marcadores de mal pronóstico que se han reportado en la literatura, como son la presencia de obesidad, DM2, HAS, el ser hombre, tener mayor edad, la presencia de DHL elevada y niveles bajos de HDL.

Como limitaciones del estudio tenemos el bajo número de pacientes en el que se logró reportar la presencia de esteatosis por tomografía, ya que en múltiples casos la presencia de artefactos en la imagen limitó el diagnóstico. No pudimos descartar de una forma objetiva el consumo de alcohol en muchos pacientes. La elevación de ALT no está asociada únicamente a la presencia de hígado graso, si no que podría estar asociada a la inflamación secundaria a infección por COVID-19.

11. CONCLUSIÓN

En este estudio en población mexicana, no se encontró una asociación significativa entre la elevación asintomática de ALT (>33) o diagnóstico de hígado graso por tomografía con la severidad de la infección por COVID-19.

Se corroboró la asociación ya conocida de ALT elevada y la presencia de esteatosis en la tomografía con componentes del síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, HDL baja, sobrepeso y obesidad), factores altamente prevalentes en población mexicana.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med [Internet]. 2020;26(July). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;324(8):782–93.
3. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Seminar Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet [Internet]. 2021;6736(20):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)

4. INEC. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Ensanut. 2018;1:47.
5. Moreno-del Castillo MC, Sanchez-Rodriguez A, Hernandez-Buen Abad JJ, Aguirre-Valadez J, Ruiz I, Garcia-Buen Abad R, et al. Importance of Evaluating Cardiovascular Risk and Hepatic Fibrosis in Patients With Newly Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;17(5):997–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.039>
6. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:82–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>
7. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2019;71(4):793–801. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
8. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int.* 2015;35(9):2139–46.
9. Li Q, Dhyani M, Grajo JR, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2018;10(8):530–42.
10. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–9.
11. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020;69(8):1545–7.
12. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Among Patients with Pre-Existing Liver Disease in United States: A Multi-Center Research Network Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>
13. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, et al. Metabolic associated fatty

liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;1–4.

14. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2020;(April):18–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.027>
15. Hadizadeh F, Faghihimani E, Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017 May 15;8(2):11-26. Available from: doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.11.
16. Madrazo BL. Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Liver Biopsy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(6):378-380.
17. Grąt K, Grąt M, Rowiński O. Usefulness of Different Imaging Modalities in Evaluation of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2020 Aug 21;8(9):298. Available from: doi: 10.3390/biomedicines8090298.