



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ALTERACIONES EN PRUEBAS DE
FUNCIÓN HEPÁTICA CON GRAVEDAD Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA
GONZÁLEZ”.**

**TÉSIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DRA. PAMELA VARGAS SOLIS**

**ASESOR:
DRA. JOANA BALDERAS JUAREZ**

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO, 2023



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.

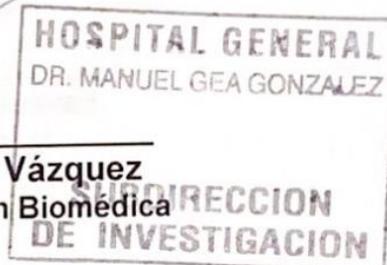
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



Dra. Elvira Castro Martínez
Encargada de la Dirección de Enseñanza e Investigación

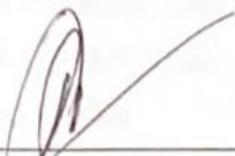
Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirectora de Investigación Biomédica



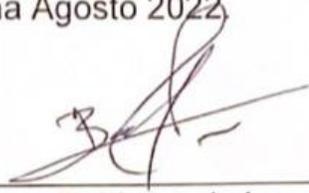
Dra. Joana Balderas Juárez
Departamento de Medicina Interna
Tutor principal

Dra. Pamela Vargas Solís
Residente de Medicina Interna
Sustentante

Este trabajo de tesis con número de registro: **14-17-2022** presentado por la **Dra. Pamela Vargas Solis** y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis la **Dra. Joana Balderas Juárez** con fecha Agosto 2022.



Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Subdirectora de Investigación Biomédica



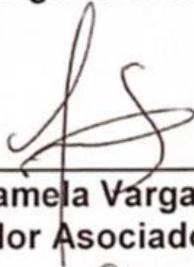
Dra. Joana Balderas Juárez
Investigador Principal

**ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ALTERACIONES EN PRUEBAS DE
FUNCIÓN HEPÁTICA CON GRAVEDAD Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR COVID-19 EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA
GONZÁLEZ"**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr Manuel Gea González" en la División de Medicina Interna bajo la dirección de la Dra. Joana Balderas Juárez, con el apoyo de la Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez, así como los adscritos de la división inicial quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.



**Dra. Joana Balderas Juárez
Investigador Principal**



**Dra. Pamela Vargas Solis
Investigador Asociado Principal**



**Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez
Investigador Asociado**

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN
2. MARCO TEÓRICO (ANTECEDENTES)
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. JUSTIFICACIÓN
5. OBJETIVOS
6. HIPÓTESIS
7. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO
8. MATERIAL Y MÉTODOS
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS
10. RESULTADOS
11. DISCUSIÓN
12. CONCLUSIÓN
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
14. ANEXOS

1.- RESUMEN

Palabras clave: (pruebas de función hepática, COVID-19, severidad de enfermedad)

INTRODUCCIÓN: La afección respiratoria es la principal manifestación del COVID-19. Sin embargo, estudios previos han descrito diversas alteraciones en pruebas de función hepática por COVID-19. Desafortunadamente, los resultados han sido heterogeneos sin lograr categoricamente afirmar una asociación directa con gravedad de la enfermedad y pruebas de función hepática alteradas. Más aún, hasta donde a los autores concierne, no se ha estudiado ampliamente la alteración de pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19 en población mexicana.

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre la alteración de las pruebas de función hepática con mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio transversal, retrolectivo de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo de 20 de abril de 2020 al 31 de diciembre 2021. Se uso regresión logística binaria para determinar la probabilidad independiente de mortalidad asociado a pruebas de función hepática alteradas.

RESULTADOS: Se incluyeron 256 pacientes con COVID-19. En general, 58% eran hombres, la media de edad fue de 56.38 ± 14.6 años, un Índice de Masa Corporal (IMC) al ingreso de 28.9 ± 5.6 kg/m², 38% tenían diabetes tipo 2, 33.1% hipertensión arterial sistémica, y 5.4% insuficiencia hepática crónica. Se estimó la prevalencia de pruebas de función hepática alterada. La ALT por encima del límite superior de la normalidad (LSN) su frecuencia fue de 30.9%, AST >2 LSN 50.4%, bilirrubina total >2 LSN 87.9%, GGT >2 LSN 48% y FA >2 LSN 46.5%. El análisis multivariado para mortalidad con ALT >2 LSN ajustado por edad, sexo, IMC, mostró un OR limítrofe de 2.491 (0.999-6.210; p=0.050), el resto de variables no resultaron significativas.

CONCLUSIÓN: Aunque AST >2 LSN en el análisis univariado mostró mayor probabilidad de muerte intrahospitalaria, no se encontró asociación independiente significativa posterior al análisis multivariado.

2.- MARCO TEÓRICO (ANTECEDENTES)

El síndrome respiratorio agudo severo cuyo agente etiológico se identificó como un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, es causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Inicialmente con casos en China, rápidamente se propagó y convirtió en pandemia, infectando a más de 83 millones de personas en todo el mundo y causando más de 1.8 millones de muertes hasta el mes de diciembre de 2020. La pandemia por COVID-19 ha presentado un reto de salud a nivel mundial. La presentación clínica con la que se detectaron los primeros casos fue un síndrome respiratorio agudo severo, de ahí derivó su nombre, sin embargo con el paso del tiempo se ha identificado la complejidad de la enfermedad, actualmente se sabe que puede ser un cuadro asintomático, o presentar síntomas ligeros, con una espectro que llega hasta falla orgánica múltiple debido a complicaciones pulmonares, renales y hepáticas.(1)

Durante la infección, el SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped al unirse la proteína espiga (proteína S) expresada en la envoltura viral con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) unida a la membrana, el receptor del virus presente en las células pulmonares y otros sitios del organismo. Esta unión conduce a endocitosis del complejo SARS-CoV-2 y ACE2, lo que resulta en la entrada del virus en la célula. La ECA2 es una enzima crucial del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que tiene un papel importante en el control de la homeostasis de la presión arterial y de los sistemas cardiovascular, renal, inmunológico y neural. La interacción del SARS -CoV-2 con ACE2 pudiera producir un desequilibrio del RAAS, lo que puede explicar algunos hallazgos clínicos. (2)

Al comienzo de la pandemia, COVID-19 se consideraba principalmente una enfermedad pulmonar con algunas afectaciones extrapulmonares. Actualmente, los datos respaldan que la infección por SARS-CoV-2 es una enfermedad sistémica con afectación pulmonar. Además, los estudios han demostrado que la ECA2 también se expresa en otros órganos, con alta expresión en íleon y riñón, seguida de

adipocitos, corazón, tronco encefálico, enterocitos del intestino delgado, estómago, hígado y vasculatura. (3,4)

Entre las manifestaciones extra-pulmonares pueden presentarse hallazgos nefrológicos como proteinuria, hematuria y niveles elevados de BUN y creatinina. Además, varios estudios demostraron que los pacientes con COVID-19 que desarrollaron lesión renal aguda (LRA) tenían un mayor riesgo de mortalidad. El virus también puede presentarse con síntomas cutáneos como erupciones eritematosas, urticaria y lesiones parecidas a la varicela; existen también alteraciones hematológicas entre las que destacan linfopenia, tiempo de protrombina prolongado (TP), dímero D elevado y aumento de lactato deshidrogenasa (LDH). Varios de estos hallazgos se asocian con una mayor mortalidad entre los pacientes infectados. (5)

Por lo tanto, a pesar que la característica principal de esta infección es una afección respiratoria grave, se ha documentado la afección de otros órganos o sistemas, incluido el tracto gastrointestinal. Diversos estudios muestran entre el 11 y el 63% de los pacientes hospitalizados tienen al menos un síntoma gastrointestinal. Además, se ha identificado carga viral del SARS-CoV-2 en muestras de heces y en biopsias endoscópicas (íleon y colon). Se ha encontrado que varios órganos del sistema gastrointestinal entre ellos los enterocitos, los colangiocitos, los hepatocitos, entre otros; expresan altamente los receptores de la enzima convertidora 2 de angiotensina, que son indispensables para la entrada del virus a las células. Estos hallazgos indican que el sistema GI puede ser una ruta para transmisión y moderador tanto de la manifestación de los síntomas como de la evolución y desenlace del paciente. (3, 6)

Los posibles mecanismos de daño hepático relacionados con la infección de SARS-CoV-2 incluyen la infección hepática o daño hepático directo ocasionado por el virus, el daño hepático secundario a la respuesta inflamatoria sistémica y la tormenta de citosinas; otro mecanismo probable es el daño provocado por la isquemia o hipoxia hepática, así como la exacerbación de la enfermedad hepática o lesión hepática

inducida por fármacos. Y aunque es poco frecuente un deterioro significativo de la función hepática o falla hepática aguda como causa de muerte en COVID-19, se ha descrito una alteración más importante de las pruebas de función hepática en pacientes que fallecieron, o requirieron admisión a unidad de cuidados intensivos, sin embargo; esto no es constante en todos los estudios. (7)

Una respuesta inflamatoria exagerada (tormenta de citocinas) caracterizada por niveles significativamente elevados de Proteína C Reactiva (PCR), Lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina e IL-6, relacionada con una mayor gravedad de COVID-19 parece estar asociada con la aparición de lesión hepática en pacientes con COVID-19 grave/crítico. (8) De igual forma se han descrito tres patrones de daño hepático en los pacientes con COVID-19: hepatocelular, colestásico y disfunción o falla hepática. Se observó una mayor elevación de Gamma glutamil transpeptidasa (GGT), Bilirrubinas totales (BT) así como Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes que fallecieron comparado con los pacientes que sobrevivieron. (7) Se han descrito cuatro mecanismos potenciales de lesión hepática, el primero es la lesión directa y segundo hepatotoxicidad por medicamentos recomendados para la fiebre como el paracetamol, sin embargo; ambas teorías se consideran poco probables debido a que el uso de paracetamol ha demostrado ser seguro y, por otra parte, no se ha demostrado lesión directa de los hepatocitos, y aunque se ha visto disfunción de los colangiocitos, está no es constante en los pacientes con lesión hepática. Una tercera hipótesis, es un proceso inflamatorio sistémico originado por la tormenta de citosinas, lo que explicaría la importante afección hepática en pacientes con cuadros graves, y finalmente el daño por hipoxia tisular que lleva a disfunción hepática. (9-13)

Algunos estudios mostraron que el daño hepático fue muy común en infecciones causadas en otras epidemias de coronavirus, como fue SARS-CoV en 2002 y MERS en 2012 y se asoció en forma importante con la severidad de la enfermedad (14)

Las alteraciones bioquímicas en las pruebas de función hepática relacionados con COVID-19 son comunes y su presencia por sí sola conlleva un mejor pronóstico, pero su presencia con síntomas respiratorios se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad (15) aunque hay estudios que han descrito no hubo asociación entre las manifestaciones digestivas, alteraciones bioquímicas y el desenlace (16) pero describen que tienen un curso de la enfermedad más largo con mayor duración de los síntomas. (16)

Se ha descrito la presentación de hasta un 14-53% (35%) de alteraciones de los pacientes (sin hepatopatía crónica subyacente) en las pruebas de función hepática, entre las más frecuentes se encuentra elevación de la AST, ALT y bilirrubina total, que va desde leve (1.5 a 3 veces el nivel superior normal) hasta daño hepático severo considerado ALT >1000UI/L con INR >2 o factor 5 <25%. (5,17)

Existen reportes de casos de hepatitis aguda sin hepatopatía crónica subyacente, así como casos de falla hepática aguda con desarrollo de falla orgánica múltiple. (17) Por otro lado, pueden existir alteraciones de las pruebas de función hepática como parte de las alteraciones presentes y frecuentes en los pacientes con COVID-19, sobretodo en pacientes críticos. En estos pacientes, se encontraron con frecuencia niveles elevados de AST e hipoalbuminemia. (18).

3.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la presencia de alteraciones de las pruebas de función hepática en pacientes adultos con enfermedad por COVID-19 con gravedad y mortalidad?

4.- JUSTIFICACIÓN

La sintomatología respiratoria característica en etapas iniciales de la enfermedad por COVID-19 suele ser la más conocida de manera general, sin embargo, y aunque no está del todo claro qué pacientes presentan sintomatología atípica, se han descrito diversas alteraciones gastrointestinales producto de la infección por el virus. Así mismo se han identificado biomarcadores bien establecidos de gravedad de la enfermedad, tales como la Proteína C reactiva, niveles de ferritina, Dímero D, entre otros, y en algunos estudios se ha demostrado que existen otras alteraciones bioquímicas, particularmente las hepáticas, que se asocian con enfermedad grave o muerte, sin embargo, esto no es constante.

Por lo anterior, conocer con mayor detalle la asociación entre la infección por COVID-19 y el tipo de alteraciones bioquímicas a nivel gastrointestinal, específicamente en pruebas de funcionamiento hepático, con la severidad de enfermedad o mortalidad, permitirá proponer estrategias para mejorar la atención y tratamiento de nuestros pacientes, así como conocer el pronóstico y probables desenlaces para poder dar un seguimiento más estrecho.

5.- OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre la presencia de alteraciones de las pruebas de función hepática con la gravedad y mortalidad en pacientes hospitalizados con enfermedad COVID-19 moderada- grave.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia de alteraciones de las pruebas de función hepática de los pacientes hospitalizados con enfermedad COVID-19 moderado-grave.
- Conocer las características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado-grave que presentan alteraciones de las pruebas de función hepática.
- Describir la frecuencia de mortalidad de los pacientes que presentan alteraciones de las pruebas de función hepática
- Describir la frecuencia complicaciones sistémicas (Uso de vasopresores, lesión renal aguda, necesidad de diálisis, necesidad de ventilación mecánica) que se presentaron en pacientes hospitalizados enfermedad moderada-grave por COVID-19 y alteraciones de las pruebas de función hepática.

6.- HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedad por COVID 19 con alteraciones en las pruebas de función hepático presentan mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad que aquellos que no las presentan.

7.- TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

7.1 Manipulación por el investigador: Observacional

7.2 Grupo de comparación: No aplica

7.3 Seguimiento: Transversal

7.4 Asignación de la maniobra: No aplica

7.5 Participación del observador: Analítico

7.6 Recolección de datos: Retrolectivo

8.- MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 UNIVERSO DE ESTUDIO

Se realizó una búsqueda retrospectiva de la base de datos del Departamento de Bioestadística, del registro de pacientes que hayan sido hospitalizados en Medicina Interna, con diagnóstico de COVID-19, del 20 de abril 2020 al 31 de diciembre 2021, del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Manuel Gea González en el periodo de 20 de abril de 2020 al 31 de diciembre 2021.

8.3 TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluirán los expedientes de pacientes hospitalizados en el periodo, considerando las tasas de hospitalización en los diferentes periodos. Se calculó el tamaño de la muestra considerando un diseño de prueba de hipótesis con el software Epidat versión 4.2 considerando un tamaño de la población de 500 pacientes, con un error alfa de 5% y poder del estudio 80%. Resultando un total de 260 expedientes

8.4 TIPO DE MUESTREO

Secuencial no probabilístico

8.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Cualquier sexo

- Mayores de 18 años de edad
- Diagnóstico de COVID-19 (PCR positiva para SARS-CoV2-19 en exudado nasofaríngeo) hospitalizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

8.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes con información insuficiente para los propósitos del estudio.
- Pacientes bajo tratamiento inmunosupresor o diagnóstico de infección por VIH.
- Pacientes con cáncer.

8.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Clasificación Variables: Independientes		Clasificación Variables: Dependientes	
Variable	Escala e índice	Variable	Escala e índice
Edad	Cuantitativa, continua, Medida en años	Terapia de reemplazo renal	Nominal dicotómica SI o NO
Sexo	Nominal dicotómica Hombre/Mujer	Intubación orotraqueal	Nominal dicotómica SI o NO
Peso	Cuantitativa continua Medida en kilogramos	Requerimiento de aminas vasopresoras	Nominal dicotómica SI o NO
Talla	Cuantitativa continua,	Estancia hospitalaria	Cuantitativa continua medida en días

	Medida en metros		
IMC	Cuantitativa continua, Medida en kg/m ²	Defunción	Nominal dicotómica SI o NO
ALT inicial	Cuantitativa continua, Medida en UI/L	Severidad enfermedad por COVID-19	Ordinal (Leve, moderada, severa, critica)
ALT máxima	Cuantitativa continua, Medida en UI/L	Días entre el inicio de los síntomas y el desenlace	Cuantitativa continua Medida en días
AST inicial	Cuantitativa continua, Medida en UI/L		
AST máxima	Cuantitativa continua, Medida en UI/L		
GGT inicial	Cuantitativa continua, Medida en UI/L		
GGT máxima	Cuantitativa continua, Medida en UI/L		
Fosfatasa Alcalina inicial	Cuantitativa continua, Medida en UI/L		
Fosfatasa Alcalina máxima	Cuantitativa continua, Medida en UI/L		

Bilirrubina Total inicial	Cuantitativa continua, Medida mg/dL		
Bilirrubina Total máxima	Cuantitativa continua, Medida mg/dL		
INR inicial	Cuantitativa continua		
INR máxima	Cuantitativa continua		
DHL inicial	Cuantitativa continua, Medida en UI/L		
DHL máxima	Cuantitativa continua, Medida en UI/L		
Proteína C Reactiva inicial	Cuantitativa continua, Medida en mg/dL		
Proteína C Reactiva máxima	Cuantitativa continua, Medida en mg/dL		
Comorbilidades	Nominal dicotómica SI o NO		

8.6.1 DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES:

Independientes o principales	Conceptual	Operacional
Edad	Es el tiempo expresado en años desde el nacimiento hasta el momento de ingreso hospitalario	Años
Sexo	condición de un organismo que lo distingue entre hombre o mujer al momento de nacer	Hombre/Mujer
Peso	consiste en la medida en Kilogramos de la Fuerza que ejerce la masa de un cuerpo sobre la tierra	Kg
Talla	consiste en la medida de la altura de una persona, la cual se expresará en metros	cm
IMC	consiste en la relación de peso con respecto a la Talla y se expresa en Kg/m ²	Kg/m ²
ALT inicial	Enzima hepática que refleja la inflamación hepática, se expresará en UI/l. Se tomará el primer valor reportado durante la hospitalización.	UI/L
ALT máxima	Enzima hepática que refleja la inflamación hepática, se expresará en UI/l. Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización.	UI/L
AST inicial	Enzima hepática que refleja la inflamación hepática, y se expresará en UI/l. Se tomará el primer valor reportado durante la hospitalización.	UI/L
AST máxima	Enzima hepática que refleja la inflamación hepática, se expresará en UI/l. Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización.	UI/L
GGT inicial	Enzima hepática que refleja lesión aguda tanto en hígado como en conductos biliares. Se medirá mediante muestra sanguínea y se tomará el primer valor reportado durante la hospitalización.	UI/l.

GGT máxima	Enzima hepática que refleja lesión aguda tanto en hígado como en conductos biliares. Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización.	UI/L
Fosfatasa Alcalina inicial	Enzima hepática que refleja lesión aguda tanto en hígado como en hueso. Se medirá mediante muestra sanguínea y se tomará el primer valor reportado durante la hospitalización.	UI/L
Fosfatasa Alcalina máxima	Enzima hepática que refleja lesión aguda tanto en hígado como en hueso. Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización.	UI/L
Bilirrubina Total inicial	Producto de la degradación de la hemoglobina que se divide en su forma conjugada (UDPGT) y no conjugada. Se medirá mediante muestra sanguínea y se tomará el primer valor reportado durante la hospitalización.	mg/dl.
Bilirrubina Total máxima	Producto de la degradación de la hemoglobina que se divide en su forma conjugada (UDPGT) y no conjugada. Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización.	mg/dl.
INR inicial	Tipo de cálculo que se basa en resultados de pruebas de tiempo de protrombina, parte de los factores de coagulación. Se medirá mediante muestra sanguínea y se tomará el primer valor reportado durante la hospitalización.	s
INR máxima	Tipo de cálculo que se basa en resultados de pruebas de tiempo de protrombina, parte de los factores de coagulación. Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización.	s
DHL inicial	Enzima encontrada en muchos tejidos del cuerpo, principalmente en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y en los pulmones. Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización. Se medirá mediante muestra sanguínea y se tomará el primer valor reportado durante la hospitalización.	UI/L
DHL máxima	Enzima encontrada en muchos tejidos del cuerpo, principalmente en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y en	UI/L

	los pulmones. Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización	
Proteína Reactiva inicial	C Se medirá mediante muestra sanguínea y se tomará el primer valor reportado durante la hospitalización.	mg/dL
Proteína Reactiva máxima	C Se tomará el valor más alto presentado durante la hospitalización.	mg/dL
Ferritina	Principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora del hierro y que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. Se ha agrupado dentro de las proteínas de fase aguda. Se tomará el valor de ingreso.	UI/L
Comorbilidades	Padecimientos que se presentan en un mismo paciente. Incluye: Diabetes, Hipertensión arterial, Falla cardíaca, Enfermedad cerebrovascular, Malignidad, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Insuficiencia hepática crónica, Otras.	Si / No
Dependientes o generales		
Terapia de reemplazo renal	Recurso terapéutico que en cualquiera de sus modalidades (diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal), sirve como brindar soporte renal en caso de lesión renal aguda, enfermedad renal crónica o intoxicaciones, entre otras.	Si / No
Requerimiento de Intubación Orotraqueal	Realización de intubación oro-traqueal durante cualquier momento de su estancia intrahospitalaria.	Si / No
Requerimiento de aminas vasopresoras	Requerimiento de fármaco vasopresor durante cualquier momento de su estancia intrahospitalaria.	Si / No

Estancia hospitalaria	Tiempo expresado en días que ha transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta momento del egreso.	Días
Severidad enfermedad por COVID-19	<p>Enfermedad por COVID-19 leve: Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no representa neumonía vírica ni hipoxia.</p> <p>Enfermedad por COVID-19 moderada: Neumonía leve. Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular SpO₂>90% con aire ambiente.</p> <p>Enfermedad por COVID-19 severa: Neumonía grave. Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o SpO₂ <90% con aire ambiente.</p> <p>Enfermedad por COVID-19 crítica: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).</p> <p>Inicio: en la semana siguiente a la causa clínica conocida o a la aparición o agravamiento de los síntomas respiratorios.</p> <p>Imagen torácica (radiografía, tomografía computarizada o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales no atribuibles completamente a derrames, atelectasia pulmonar/lobular o nódulos. Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria no atribuible completamente a una insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Requiere evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiograma) para descartar el origen hidrostático del edema o los infiltrados si no hay factores de riesgo. Deficiencias de oxigenación en adultos (17, 19):</p>	Leve, moderada, severa

	<p>SDRA leve: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, o sin ventilación mecánica).</p> <p>SDRA moderado: $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, o sin ventilación mecánica).</p> <p>SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, o sin ventilación mecánica).</p>	
Días entre el inicio de los síntomas y el desenlace	Tiempo expresado en días que ha transcurrido desde el inicio del primer síntoma hasta el egreso hospitalario.	Días

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DATOS:

- Se realizó una búsqueda retrospectiva de la base de datos del Departamento de Bioestadística, del registro de pacientes que hayan sido hospitalizados en Medicina Interna, con diagnóstico de COVID-19, del 20 de abril 2020 al 31 de diciembre 2021, del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”
- Posteriormente se solicitaron los expedientes clínicos al Departamento de Archivo Clínico.
- Se incluyeron expedientes con datos de pacientes de cualquier sexo, de 18 años y mayores con diagnóstico de COVID-19 que hayan sido hospitalizados en el servicio de medicina interna durante el periodo comprendido entre el 20 de abril de 2020 hasta el 31 de diciembre del 2021; excluyendo aquellos expedientes de pacientes que no cuenten con información suficiente en el expediente para fines de protocolo.

- Las variables que se analizaron fueron: Edad, sexo, IMC, comorbilidades, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, complicaciones, tiempo de estancia hospitalaria
- Las variables de interés del estudio se registraron en una hoja de datos diseñada para la captura de estas (Anexo 1).
- La definición de pruebas anormales se basó en los valores de referencia del laboratorio clínico del Hospital General Dr Manuel Gea González en donde se procesaron las muestras de los pacientes.
- Para el análisis de datos de laboratorio se consideraron tanto los valores de ingreso del paciente, como los valores máximos que se alcanzaron durante la hospitalización

9.-ANALISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: Se calcularon medias y porcentajes, los contrastes para la comparación de muestras independientes se realizó con χ^2 para variables categóricas.

Se realizó análisis para cada una de las variables en forma independiente con T de Student, seleccionando las que hayan demostrado un valor de $p < 0.10$, para la construcción del modelo de regresión logística multivariable. Para cada una de las variables mantenidas en el modelo multivariado se calculará coeficiente B de regresión, así como razón de momios (OR), con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se utilizará programa STATA versión 15 para MAC (StataCorp).

- Análisis multivariado

Los datos del análisis bivariado se ajustaron por grupo de edad y sexo, así como otras variables confusoras, variables de interacción o modificadoras de efecto, para la construcción de un modelo explicativo.

10.- RESULTADOS

10.1 Características de la población

Se incluyeron 256 pacientes de la base de datos del servicio de Medicina Interna con diagnóstico de COVID-19, del 20 de abril 2020 al 31 de diciembre 2021. Del total de pacientes, 58% eran hombres (n= 149), y 41% eran mujeres (n= 107). En general, la media de edad fue de 56.38 ± 14.6 años, la media de Índice de Masa Corporal (IMC) al ingreso fue de 28.9 ± 5.6 kg/m², 18.0% (n= 46) tenían un IMC <25 kg/m², 43.4% (n= 111) tenían un IMC entre 25 y 30 kg/m², y 38.7% (n= 99) tenían un IMC >30 kg/m². El 98.8% ingresó a piso de Medicina Interna procedente del área de urgencias, con una mediana de estancia en urgencias de 2 (1-3) días. Dentro de los antecedentes patológicos de importancia, 38% (n= 86) tenían diabetes tipo 2, 33.1% (n= 74) hipertensión arterial sistémica, 5.3% (n= 11) tenía algún tipo de cardiopatía no especificada, y 5.4% (n= 11) tenía insuficiencia hepática crónica.

Tabla 1. Características de la población

Variable	
Edad (años)	56.3 ± 14.4
Sexo n, (%)	
Mujer	107 (41.8)
Hombre	149 (58.2)
Peso (kg)	77.5 ± 17.6
Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	28.9 ± 5.6
Comorbilidades	
Diabetes tipo 2 n, (%)	86 (38.05)
Hipertensión arterial sistémica n, (%)	74 (33.1)

Cardiopatía n, (%)	11 (5.3)
Insuficiencia hepática crónica n, (%)	7 (3.45)
Otras hepatopatías n, (%)	4 (1.96)
Consumo de Alcohol n, (%)	8 (3.92)
Procedencia n, (%)	
Urgencias	253 (98.83)
Unidad de cuidados intensivos	2 (0.39)

10.2 Características bioquímicas de la población

En general, a los pacientes incluidos en el presente estudio se les analizaron en suero hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos totales, glucosa, deshidrogenasa láctica, ferritina, Dímero D, creatinina sérica, proteína C reactiva (PCR), alanina amino transferasa (ALT), aspartato amino transferasa (AST), bilirrubinas totales, gamma glutamil transpeptidasa (GGT), y fosfatasa alcalina (FA), obteniendo valores basales al ingreso hospitalario y en valor más alto durante la hospitalización. De los laboratorios al ingreso se observó una media de hemoglobina de 14.0 ± 3.1 g/dL, una mediana de leucocitos totales de $9.6 (7.2-12.95) \times 10^3/\mu\text{L}$, mediana de linfocitos totales de $0.80 (0.60-1.20) \times 10^3/\mu\text{L}$, mediana de glucosa sérica de $137 (108-198)$ mg/dL, mediana de DHL de $323 (247-442)$ IU/L, mediana de ferritina $618 (319-1078)$ ng/mL, mediana de dímero D de $0.49 (0.27-1.21)$ $\mu\text{g/mL}$, mediana de creatinina sérica de $0.92 (0.71-1.31)$ mg/dL, mediana de PCR de $15.7 (6.0-22.13)$ mg/dL, mediana de ALT en $37 (21-58)$ UI/L, mediana de AST en $40 (28-76)$ UI/L, mediana de bilirrubina total en $0.65 (0.47-0.95)$ mg/dL, mediana de GGT en $74 (34-155)$ UI/L, y mediana de FA en $104 (79-147)$ UI/L.

Tabla 2. Características bioquímicas basales de la población de acuerdo con mortalidad.

Variable	Sobrevivientes (n= 111)	Muertos (n= 144)	Valor p
Hemoglobina (g/dL)	13.6 ± 2.9	14.3 ± 3.21	0.872
Leucocitos totales ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$9.3 (7.4-12.6)$	$9.9 (7.0-13.1)$	0.600
Linfocitos totales ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0.80 (0.60-1.30)$	$0.80 (0.60-1.10)$	0.641

Glucosa sérica (mg/dL)	130 (108-194)	142 (107-200)	0.381
Deshidrogenasa Láctica (IU/L)	323 (250-457)	324 (245-432)	0.719
Ferritina (ng/mL)	570 (335-1104)	651 (308-1053)	0.576
Dimero D (µg/mL)	0.73 (0.33-1.82)	0.41 (0.27-0.91)	0.013
Creatinina sérica (mg/dL)	0.91 (0.65-1.29)	0.95 (0.76-1.36)	0.246
Proteína C Reactiva (mg/dL)	15.50 (6.40-22.20)	15.84 (5.79-22.6)	0.751
Alanina Aminotransferasa (UI/L)	35 (19-57)	38 (24-69)	0.173
Aspartato Amino Transferasa (UI/L)	38 (28-65)	43 (28-78)	0.230
Bilirrubinas Totales (mg/dL)	0.67 (0.51-1.06)	0.64 (0.45-0.87)	0.205
Gama Glutamil Transpeptidasa (UI/L)	72 (31-146)	77 (36-166)	0.588
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	111 (79-149)	102 (77-145)	0.341

En cuanto a los laboratorios en su nivel máximo durante su hospitalización se observó una mediana de leucocitos totales de 14.6 (10.5-20.5) $\times 10^3/\mu\text{L}$, mediana de linfocitos totales de 1.70 (1.10-2.30) $\times 10^3/\mu\text{L}$, mediana de glucosa sérica de 195 (142-302) mg/dL, mediana de DHL de 386 (290-525) IU/L, mediana de ferritina 901 (427-1479) ng/mL, mediana de dimero D de 1.63 (0.56-3.50) $\mu\text{g/mL}$, mediana de creatinina sérica de 1.07 (0.81-1.86) mg/dL, mediana de PCR de 21.78 (12.46-28.83) mg/dL, mediana de ALT en 41 (25-77) UI/L, mediana de AST en 49 (33-90) UI/L, mediana de bilirrubina total en 0.77 (0.57-1.19) mg/dL, mediana de GGT en 109 (44-242) UI/L, y mediana de FA en 115 (87-178) UI/L.

Tabla 3. Características bioquímicas en su nivel máximo durante la hospitalización de la población de acuerdo a mortalidad.

Variable	Sobrevivientes (n= 111)	Muertos (n= 144)	Valor p
Leucocitos totales ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	15.2 (11.0-22.2)	14.5 (9.8-18.9)	0.86
Linfocitos totales ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.70 (1.00-2.35)	1.75 (1.30-2.30)	0.419
Glucosa sérica (mg/dL)	222 (146-313)	187 (138-287)	0.312
Deshidrogenasa Láctica (IU/L)	414 (300-597)	366 (285-485)	0.043
Ferritina (ng/mL)	903 (435-1684)	883 (413-1418)	0.490

Dimero D (µg/mL)	2.23 (0.83-4.23)	1.19 (0.44-3.14)	0.009
Creatinina sérica (mg/dL)	1.07 (0.82-2.30)	1.07 (0.80-1.63)	0.396
Proteína C Reactiva (mg/dL)	24.0 (14.4-33.9)	21.2 (9.8-26.4)	0.018
Alanina Aminotransferasa (UI/L)	40 (21-75)	41 (26-78)	0.828
Aspartato Amino Transferasa (UI/L)	51 (34-95)	49 (33-83)	0.397
Bilirrubinas Totales (mg/dL)	0.78 (0.58-1.20)	0.75 (0.57-1.18)	0.379
Gama Glutamil Transpeptidasa (UI/L)	105 (44-247)	117 (44-235)	0.969
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	122 (93-172)	106 (85-183)	0.218

10.3 Complicaciones sistémicas

En cuanto a los desenlaces observados, se evaluó mortalidad intrahospitalaria, requerir ventilación mecánica, y necesidad de terapia de reemplazo renal. Del total de pacientes, 56.3% (n= 144) murieron durante la hospitalización, 28.5% (n= 73) requirieron ventilación mecánica y 1.2% (n= 3) necesitaron terapia de reemplazo renal. De los pacientes que tenían una AST >2 por encima del límite superior de la normalidad (LSN), 75.8% (n= 25) fallecieron, 30.3% (n= 10) requirieron ventilación mecánica y 3% (n= 1) necesitó terapia de reemplazo renal (p>0.05 para las 3 variables). En cuanto a AST >2 LSN, GGT >2 LSN y FA >2 LSN la mortalidad (60.3%, 59%, 57.1%), requerir ventilación mecánica (34.9%, 39.8%, 39.3%), y necesitar terapia de reemplazo renal (1.6%, 1.2%, y 0.0%) tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas.

10.4 Mortalidad por pruebas de función hepática alteradas

Para poder evaluar la asociación entre la presencia de alteraciones de las pruebas de función hepática con la mortalidad se realizaron análisis bivariados, y regresiones logísticas múltiples. En cuanto a las pruebas de función hepática al ingreso hospitalario, el análisis bivariado mostró que la ALT > 2 veces su límite superior normal (LSN) (OR= 2.731 [intervalo de confianza del 95% (IC95%) 1.181-6.317]) fue la única variable en tener mayor probabilidad de muerte. Tanto AST >2 LSN (OR= 1.248 [IC95% 0.699-2.226]), bilirrubinas totales > 2 LSN (OR= 0.935 [IC95% 0.802-1.089]), GGT > 2 LSN (OR= 1.150 [IC95% 0.668-1.978]) y una FA > 2 LSN

(OR= 1.003 [IC95% 0.452-2.224]), no mostraron diferencia estadística para mayor probabilidad de mortalidad.

El análisis multivariado para mortalidad con ALT >2 LSN ajustado por edad, sexo, IMC, mostró un OR de 2.491 (0.999-6.210; p=0.050), por lo que no pudo asociarse de manera independiente a pesar de haber mostrado asociación bivariada.

Tabla 4. Asociación de variables independientes con mortalidad

Variable	OR	IC 95%	Valor p
ALT Alterada (%)	2.491	0.999 – 6.210	0.050
AST Alterada (%)	0.998	0.526 – 1.892	0.994
BT Alterada (%)	0.502	0.149 – 1.693	0.267
GGT Alterada (%)	0.980	0.536 – 1.794	0.948
FA Alterada (%)	0.704	0.401 – 1.236	0.221

11.- DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo describir los resultados de las pruebas hepáticas en pacientes con COVID-19 en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. En comparación con los pacientes con pruebas hepáticas normales al ingreso, aquellos que tenían resultados por arriba del límite superior de la normalidad en AST, ALT, bilirrubina total, GGT y FA no se observó mayor probabilidad de muerte, requerir ventilación mecánica ni necesitar terapia de reemplazo renal. Es relevante destacar que en diferentes series retrospectivas de análisis de pruebas de función hepática y Covid-19, los resultados han sido heterogéneos para poder elucidar un riesgo real aumentado de progresión a COVID-19 grave (23-27). Sin embargo, otros estudios han podido incluir en su análisis posterior al ingreso, el uso de medicamentos, especialmente lopinavir y ritonavir, como factores confusores que elevan sustancialmente el riesgo para el daño hepático (26). Debido a que en series con número de pacientes más grandes han mostrado mayor riesgo, los resultados del presente estudio deben interpretarse con cautela, y no dejar de monitorizar estrechamente a pacientes con alteraciones

significativas de las pruebas de función hepática a su ingreso en el contexto de neumonía por Covid-19.

En general estudios observacionales previos con pruebas de función hepática alteradas en Covid-19 han sido heterogéneos para poder definir esta entidad (10, 26). Considerando AST y ALT, la tasa de anomalías en las pruebas hepáticas en nuestro estudio fue más alta que la reportada previamente (10). En cuanto al antecedente de enfermedad hepática subyacente, en la presente tesis se reporta una prevalencia del 3.45%, lo cual fue en promedio menor que lo reportado por una revisión sistemática publicada por C. Zhang et al (10). Sin embargo, cabe destacar la prevalencia menor al 5% en general en la mayoría de estos estudios observacionales, por lo que se ha ampliamente sugerido que el daño hepático en pacientes con infección por coronavirus podría ser causado directamente por la infección viral de las células hepáticas (10, 26).

La enfermedad hepática crónica representa una importante carga de enfermedad a nivel mundial (10, 17-20). Debido a esta carga pesada a los servicios de salud mundiales, el correcto y meticuloso estudio y abordaje de las diferentes afecciones a nivel hepático subyacentes en los pacientes con Covid-19 deberían ser abordadas adecuadamente, a la par del control de la infección. Sin embargo, la causa exacta de las afecciones hepáticas preexistentes no se ha descrito en los estudios de casos de Covid-19 y no se ha estudiado la interacción entre la enfermedad hepática existente y Covid-19 (10-27). Cabe reconocer que una importante limitante en el presente estudio, es que solo se recabo durante la anamnesis el antecedente de enfermedad hepática crónica conocida. Siendo una patología que puede cursar silente por más de 10 años, reconocemos que el estudio de las características morfológicas del hígado con ultrasonido o por tomografía hubiera resultado más enriquecedor para poder demostrar una asociación directa. Por otro lado, distintos autores han propuesto que la disfunción inmunitaria en la infección por Covid-19, incluida la linfopenia, la disminución de los niveles de células T CD4+ y los niveles anormales de citoquinas, es decir, la tormenta de citocinas es una característica común en los casos de COVID-19 y podría ser un factor crítico asociado con la gravedad y la mortalidad de la enfermedad (10-13).

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, los datos de los pacientes seleccionados provienen de un solo hospital de segundo nivel de la Ciudad de México, por lo tanto, nuestros resultados no pueden generalizarse a otras poblaciones con diferentes características, diferentes etnias, y con características epidemiológicas distintas. En segundo lugar, aunque 56% de la muestra seleccionada tuvieron el desenlace de mortalidad, con las variables incluidas no se lograron elucidar la influencia potencial de las alteraciones de las pruebas de función hepática y la mortalidad. Sin embargo, en la mayoría de los estudios retrospectivos observacionales con pruebas de función hepática y Covid-19, si hubo cierto efecto de mayor riesgo. Es probable que, para nuestro centro hospitalario, la muestra calculada previo a la selección de casos no haya tenido el suficiente poder estadístico. Además, los datos sobre otras causas de daño hepático en los pacientes que progresaron a daño hepático, como las hierbas medicinales u otros medicamentos utilizados como automedicación antes de desarrollar neumonía por COVID-19, no fueron recabados en los expedientes clínicos. Por otro lado, muchos de los pacientes en nuestra población mexicana no identifican tés medicinales ni suplementos alimenticios como fármacos potencialmente hepatotóxicos, por lo que, aunque hubiese sido preguntado dirigidamente, pudiera haber estado infra recopilado. Más aún no fue documentado la probable existencia de lesión hepática inducida por medicamentos intrahospitalaria, por lo que ese dato pudiera haber sido relevante en lo reportado.

12.- CONCLUSIONES

En conclusión, el presente estudio estimó las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con Covid-19 hospitalizados, con y sin alteraciones en las pruebas de función hepática al ingreso y en su nivel máximo. Aunque AST >2 LSN en el análisis univariado mostró mayor probabilidad de muerte intrahospitalaria, no se encontró asociación independiente significativa posterior al análisis multivariado.

13.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic, 2020.
2. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestation of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:1017-32.
3. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2020;26(31):4579-88.
4. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients with Mild Disease Severity. *Am J Gastroenterol*. 2020; 1.
5. Alsamman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, Ali Pourmand. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *M J Emerg Med*. 2020 24;S0735-6757
6. Laszkowska M, Faye AS, Kim J, Truong H, Silver ER, Ingram M, et al. Disease Course and Outcomes of COVID-19 Among Hospitalized Patients with Gastrointestinal Manifestations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. 29;S1542
7. Xing Q, Dong X, Ren D. Liver Chemistries in Patients with COVID-19 Who Were Discharged Alive or Died: A Meta-analysis. *Hepatol Communic*. 2020; 24-67
8. Da L, Kushner T, El Halabi M. Liver Injury in Hospitalized Patients with COVID-19 Correlates with Hyper Inflammatory Response and Elevated IL-6. *Hepatol Communic*. 2020; 4 (2) 233-241
9. Du M, Cai G, Chen F, Christiani DC, Zhang Z, Wang M. Multi-omics evaluation of gastrointestinal and other clinical characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Gastroenterology* 2020; 03.045
10. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428-30

11. Zhang H, Li H-B, Lyu J-R, Lei X-M, Li W, Wu G, et al. Specific ACE2 Expression in Small Intestinal Enterocytes may Cause Gastrointestinal Symptoms and Injury after 2019-nCoV Infection. *Int J Infect Dis.* 2020; 17.1
12. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, Zhou J, et al. Specific ACE2 Expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *Nat Rev.* 2020; 67
13. Cha M, Regueiro M, Sandhu D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(19): 1323-2332.
14. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infection. *Liver Int,* 2020;00:1-7.
15. Sulaiman T, Algharawi A, Idrees M, Alzaidy RH, Faris K, Cullingford G, Rasheed J. The prevalence of gastrointestinal symptoms among patients with COVID-19 and the effect on the severity of the disease. *JGH Open.* 2020; 18.10.1002/12415.
16. Elmunzer B, Spitzer R, Foster L, Merchant A, et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized with COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 30;S1542-3565(20)31371-9.
17. Adukia S, Ruhatiya S, Maheshwarappa M, Manjunath B, Jain N. Extrapulmonary Features of COVID-19: A Concise Review. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Jul;24(7):575-580
18. Lei P, Zhang L, Han P, Zheng C, Tong Q, Shang H, Yang F, Hu Y, Li X, Song Y. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol Int.* 2020; 4:1-10
19. Wong Y, Tan M, Zheng Q, Weiquan L, Kumar R, Ming Fock, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Annals of Hepatology* 19 (2020) 627–634

20. Medetalibeyoglu A, Catma Y, Senkal N, Ormeci A, Cavus B, Kose M, et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Annals of Hepatology* 19 (2020) 614–621
21. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1632-1648.
22. Gul F, Bryan K, Peterson J, McCullough P, Goyal A, Rangaswami J. Meta-analysis of outcomes of patients with COVID-19 infection with versus without gastrointestinal symptoms Baylor University Medical Center Proceedings. 2020;V33, N3
23. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawan P, Harnois D, Zaver H, Ahmed A, et al. [COVID-19 and liver injury: a meta-analysis](#). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 33: 990–995
24. Lei F, Liu Y, Zhou F, Qin J, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Lanc.* 2020
25. Mao R, Qiu Y, He J, Tan J, Li X, Liang J, Shen J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2020; 5
26. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y. COVID-19: pruebas de función hepática anormales. *J. Hepatol.* 2020, 73, 566–574
27. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766–773.

14.- ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS DE FILIACIÓN			
Edad (años):	Sexo:	Peso Kg:	Fecha de ingreso:
			Fecha de alta:
		Talla cm:	
Registro:		IMC (kg/m2):	

CARACTERÍSTICAS	
Enfermedades crónico-degenerativas	SI / NO
Requerimiento de intubación orotraqueal	SI / NO
Requerimiento de vasopresores	SI / NO
Terapia de reemplazo renal	SI / NO
Defunción	SI / NO
Severidad de enfermedad por COVID-19	LEVE / MODERADA / SEVERA / CRÍTICA
Días de estancia hospitalaria	
Días entre inicio de síntomas y desenlace	

DATOS ANALÍTICOS	
Cr inicial (mg/dl):	ALT inicial (U/L):
Cr máxima (mg/dl):	ALT máxima (U/L):
Ferritina inicial (mcg/L):	AST inicial (U/L):
Ferritina máxima (mcg/L):	AST máxima (U/L):
Dímero D inicial (mcg/ml):	GGT inicial (U/L):
Dímero D máximo (mcg/ml):	GGT máxima (U/L):
PCR inicial (mg/L):	FA inicial (U/L):
PCR máxima (mg/L):	FA máxima (U/L):
DHL inicial (U/L):	INR inicial:
DHL máxima (U/L):	INR máximo:
Bilirrubina Total inicial (mg/dl):	
Bilirrubina Total máxima (mg/dl):	