



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

**CENTRO MÉDICO ISSEMyM LIC. ARTURO MONTIEL
ROJAS.**

**“EL IMPACTO PRONÓSTICO DE LA ASOCIACIÓN DE LA
ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO ASOCIADO CON
LA DISFUNCIÓN METABÓLICA (MAFLD) Y FIB-4
SIGNIFICATIVO EN PACIENTES CON COVID-19”.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:**

GASTROENTEROLOGÍA.

PRESENTA:

NÉSTOR ADAIR URDIALES MORÁN.

DIRECTORA DE TESIS

MARÍA SARAÍ GONZÁLEZ HUEZO.



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. OCTUBRE 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.

Índice

Tema	Página.
1.- Resumen.	3
2.- Marco teórico	4
3.- Planteamiento del problema	10
4.- Justificación e hipótesis.	11
5.- Objetivos generales y específico.	12
6.- Materiales y métodos.	12
7.- Implicaciones éticas.	16
8.- Organización	16
9.- Presupuesto y financiamiento.	16
10.- Resultados.	16
11.- Discusión de resultados.	22
12.- Conclusiones	26
13.- Recomendaciones	26
14.- Bibliografía	27

1. Resumen

“El impacto pronóstico de la asociación de la enfermedad del hígado graso asociado con la disfunción metabólica (MAFLD) y FIB-4 significativo en pacientes con COVID-19”

Introducción: La relación entre la infección por SARS-CoV-2 y disfunción hepática es consistente y se ha relacionado con gravedad. Sin embargo, la enfermedad hepática preexistente por MAFLD y la fibrosis podrían contribuir de manera notable como factor para el desarrollo de gravedad y muerte en relación con neumonía por COVID-19. En estudios recientes, una puntuación de FIB-4 ≥ 2.67 y MAFLD, se correlacionó con necesidad de ventilación mecánica asistida (VMA) y mortalidad a 30 días.

Objetivo: Describir el riesgo de gravedad y muerte por SARS-CoV-2 relacionado con MAFLD y, de manera independiente, evaluar el riesgo de gravedad y muerte por la escala FIB-4 con resultado significativo en una cohorte de individuos con COVID-19 en una población mexicana adulta.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional llevado a cabo en un centro de atención de tercer nivel reconvertido en atención COVID durante el 2020. Los datos se obtuvieron del expediente, a partir del 7 de abril del 2020 y hasta el 9 de enero del 2021. Criterios de inclusión: adultos >18 años con diagnóstico de infección por COVID-19 confirmada mediante PCR positiva, con estudio tomográfico al ingreso y medición posible de las unidades Hounsfield (UH). Criterios de exclusión: RNA por PCR negativa para COVID-19 y expediente incompleto. Para la esteatosis hepática se midieron las UH por tomografía computarizada y se estableció un corte < 40 UH para esteatosis hepática. FIB-4 significativo: se consideró significativo un valor ≥ 2.67 . Los desenlaces fueron: a) SARS-COV 2 grave: asistencia mecánica ventilatoria secundaria a insuficiencia respiratoria grave; b) muerte por cualquier causa durante la estancia hospitalaria.

Resultados: Un total de 692 pacientes confirmados con COVID-19 y expediente completo se incluyó en el análisis. Una proporción de 27.8% tuvo FIB-4 significativo y 15.02% cumplió con criterios MAFLD. De manera global, 40.7% requirió VMA y 35.2% falleció en el hospital. Un valor de FIB-4 significativo se vinculó más a menudo con la necesidad de VMA y mortalidad, ambas significativas con OR 1.42 y RR 2.01, respectivamente. En relación con MAFLD y necesidad de VMA y mortalidad, RR 1.3 y RR 1.2 respectivamente. La asociación de MAFLD/Fib-4 tuvo la mayor relación a AMV con OR 2.38 ($p=0.001$) y de muerte con OR 2.6 ($p=0.001$)

Conclusión: Existe una asociación entre un índice Fib-4 significativo, indicativo de fibrosis hepática avanzada, y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (MAFLD), como factores de riesgo para complicaciones graves en pacientes infectados con COVID-19. La presencia de MAFLD y un índice Fib-4 alto puede indicar un sistema inmunológico comprometido y una respuesta inflamatoria excesiva, lo que aumenta el riesgo de complicaciones en estos pacientes. Es importante que los profesionales de la salud estén alerta a esta asociación y brinden una atención especializada a los pacientes con MAFLD y un índice Fib-4 alto para minimizar el riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19

“El impacto pronóstico de la asociación de la enfermedad del hígado graso asociado con la disfunción metabólica (MAFLD) y FIB-4 significativo en pacientes con COVID-19”

2. Marco teórico:

Introducción al COVID-19:

El COVID-19, también conocido como enfermedad por coronavirus 2019, es una enfermedad respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Se cree que el virus se originó en un mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan, China, a finales de 2019, y desde entonces se ha propagado a nivel mundial, convirtiéndose en una pandemia declarada por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020.¹

La principal forma de propagación del virus es a través de las gotas respiratorias que se generan cuando una persona infectada tose, estornuda o habla. Sin embargo, también se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede transmitirse por contacto directo con superficies contaminadas y posteriormente tocarse la boca, la nariz o los ojos. Las características clínicas del COVID-19 varían desde casos asintomáticos hasta formas graves de la enfermedad. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos seca, dificultad para respirar, fatiga y pérdida del gusto y el olfato. En casos más graves, puede producirse neumonía, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e incluso la muerte. Sin embargo, el aparato gastrointestinal, fue el segundo más afectado después del aparato respiratorio. La sintomatología asociada mayormente reportada fue diarrea, y dolor abdominal, además de repercutir en las pruebas bioquímicas hepáticas predominando la elevación leve de enzimas hepáticas (1-2 del límite superior normal) en un 29 a 63% y en algunos casos se reportó colangiopatía severa, al momento no se ha identificado asociación al desarrollo de falla hepática aguda.⁷ La comprensión de los factores de riesgo y los pronósticos relacionados con el COVID-19 es crucial para identificar a las personas que podrían tener un mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad y proporcionarles una atención adecuada. Se ha observado que los factores de riesgo incluyen la edad

avanzada, la presencia de enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis hepática avanzada, hígado grado y obesidad.²⁻³

Mortalidad relacionada a COVID-19, panorama general en México.

En el mundo desde el inicio de la pandemia hasta noviembre de 2021, se habían reportado 5,024, 129 defunciones. En México, hasta la misma fecha se reportaba 288, 464 defunciones relacionadas a la infección, siendo el cuarto país con mayor número de defunciones por COVID-19, reportándose a la ciudad de México como la de mayor tasa de mortalidad (442.1/100,000) a nivel Nacional.¹

Fibrosis-4 (Fib-4) y enfermedad del hígado graso no alcohólico:

Fibrosis-4 (Fib-4) y enfermedad del hígado graso no alcohólico son dos conceptos clave relacionados con la salud del hígado.

Fibrosis-4 (Fib-4): Es un marcador no invasivo utilizado para evaluar la fibrosis hepática, que es el daño y cicatrización del tejido hepático. El Fib-4 se calcula utilizando cuatro variables: la edad del paciente, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), y el recuento de plaquetas en sangre. Estos valores se introducen en una fórmula y se obtiene un resultado que indica el grado estimado de fibrosis hepática. Cuanto mayor es el valor de Fib-4, mayor es la probabilidad de tener fibrosis avanzada en el hígado.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico: Es una afección caracterizada por el acúmulo de grasa en el hígado que no está asociada al consumo excesivo de alcohol. La enfermedad del hígado graso no alcohólico se ha convertido en el término preferido para referirse a esta enfermedad, ya que reconoce que la acumulación de grasa puede estar relacionada con factores diferentes al consumo de alcohol, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina. La enfermedad del hígado graso no alcohólico tiene diversas manifestaciones, desde casos asintomáticos hasta la inflamación hepática, la fibrosis, el carcinoma hepatocelular (CHC) y, en algunos casos, la cirrosis. Además, se ha observado que está estrechamente relacionada con otras afecciones metabólicas, como la obesidad, la diabetes tipo 2, la hipertensión y el síndrome metabólico.⁴ Por último

también se ha relacionado que puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal crónica.

Enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) en México.

El renombramiento de la enfermedad hepática no alcohólica fue propuesto por un grupo de expertos, dado que se ha reconocido que tiene patrones clínicos muy heterogéneos, fisiopatología compleja y un fondo eminentemente metabólico, es por eso por lo que en consenso internacional decidió llamarla como enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) por sus siglas en inglés.

Su diagnóstico se simplificó a la presencia de esteatosis documentada por estudios de imagen, biomarcadores o biopsia hepática, más la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y/o sobrepeso u obesidad, o bien en pacientes con peso normal, cuenta con esteatosis hepática y al menos dos de las siguientes alteraciones: Dislipidemia, cintura >102/88 cm (hombre – mujer, respectivamente), hipertensión arterial >130/85 mmHg, glucemia > 100-125 mg/dL, HbA1c 5.7 a 6-4%, o HOMA < 2.5, proteína C reactiva > 2mg/dL.¹²

La enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica ha incrementado en los últimos años a nivel mundial y México no es la excepción, en la actualidad se estima que afecta a un 25% de la población mundial. En México, en una reciente publicación se estimó una prevalencia de 41.3% y de esta población a través de elastografía (Fibroscan) el 40% de los pacientes presentaba fibrosis avanzada.¹²

La relación entre Fib-4 y MAFLD en pacientes con COVID-19.

Algunas investigaciones han encontrado una asociación entre Fib-4 y MAFLD en pacientes con COVID-19. Se ha observado que los pacientes con MAFLD tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática grave cuando se infectan con el virus SARS-CoV-2.¹¹ Además, se ha informado que los niveles de Fib-4 están relacionados con la gravedad de la enfermedad hepática en pacientes con COVID-19. En un estudio, se encontró que los pacientes con MAFLD tenían una mayor

incidencia de enfermedad hepática grave y una evolución más desfavorable durante la infección por COVID-19.⁹ También se ha informado que los pacientes con MAFLD y niveles de Fib-4 altos tienen un mayor riesgo de progresión a enfermedad hepática grave, como la cirrosis y la insuficiencia hepática, durante la infección por COVID-19.⁶

Pronóstico y severidad de la COVID-19:

Evaluación de Fib-4 y MAFLD puede contribuir a predecir la gravedad y el resultado de la enfermedad en estos pacientes. La evaluación de Fib-4 y MAFLD puede proporcionar información relevante para predecir la gravedad y el resultado de la enfermedad en pacientes con COVID-19.¹¹

1. Fib-4 como factor pronóstico: Varios estudios han investigado la utilidad de Fib-4 como factor pronóstico en pacientes con COVID-19. Se ha encontrado que niveles elevados de Fib-4 están asociados con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad grave, necesidad de hospitalización, ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) e incluso mayor mortalidad. Además, se han relacionado con una mayor carga viral, mayor inflamación sistémica y mayor daño hepático en pacientes con COVID-19. El Fib-4 significativo (≥ 2.67), predice un grado de fibrosis avanzada y un valor por encima de este rango se ha utilizado en diversos estudios como pronóstico de severidad y mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2.⁵

2. MAFLD como factor pronóstico: La presencia de MAFLD se ha considerado un factor pronóstico de peor resultado en pacientes con COVID-19⁸. Los estudios han demostrado que los pacientes con MAFLD tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad más grave, incluyendo neumonía severa, insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad. La presencia de MAFLD también ha sido asociada con un mayor riesgo de complicaciones hepáticas en pacientes con COVID-19.¹³

3. Evaluación combinada de Fib-4 y MAFLD: Algunos estudios han explorado la utilidad de combinar la evaluación de Fib-4 y MAFLD como factores pronósticos en pacientes con COVID-19. Se ha observado que la combinación de estos

marcadores puede proporcionar una mejor predicción de la gravedad de la enfermedad y del pronóstico. Altos niveles de Fib-4 en pacientes con MAFLD se han asociado con un mayor riesgo de progresión y complicaciones. Sin embargo, es importante destacar que la evaluación de Fib-4 y MAFLD debe considerarse en conjunto con otros factores pronósticos establecidos de COVID-19, como la edad, comorbilidades, niveles de oxígeno en sangre y biomarcadores inflamatorios. Estos factores se deben considerar en un contexto clínico completo y no se debe confiar únicamente en la evaluación de Fib-4 y MAFLD para predecir la gravedad y el resultado de la enfermedad.³

Sugiere que la evaluación de Fib-4 y MAFLD puede proporcionar información valiosa en la predicción de la gravedad y el pronóstico de la COVID-19.

Posibles mecanismos biológicos por los cuales la asociación de Fib-4 significativo y MAFLD puede influir en el pronóstico en los pacientes con COVID-19.

La asociación de Fib-4 significativo y MAFLD con el pronóstico en pacientes con COVID-19 puede estar relacionada con varios mecanismos biológicos subyacentes

1. Inflamación sistémica: Tanto Fib-4 significativo como MAFLD se asocian con una mayor inflamación sistémica. En pacientes con COVID-19, la inflamación desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones. La presencia de inflamación crónica y exacerbada en pacientes con Fib-4 significativo y MAFLD puede contribuir al empeoramiento de la respuesta inflamatoria frente a la infección por COVID-19 y a una mayor gravedad de la enfermedad.⁹

2. Respuesta inmunológica alterada: Tanto Fib-4 significativo como MAFLD se han asociado con alteraciones en la respuesta inmunológica. En pacientes con Fib-4 alto, se ha observado una mayor actividad del sistema inmunológico, lo que puede desencadenar una respuesta inflamatoria exacerbada en presencia de la infección por COVID-19. Por otro lado, se ha encontrado que MAFLD está asociada con una respuesta inmunológica alterada, incluyendo un estado proinflamatorio y una

disminución en la respuesta inmune antiviral. Estas alteraciones pueden predisponer a una mayor replicación viral y a una peor respuesta frente a la infección por COVID-19.¹⁰

3. Disfunción hepática: La presencia de Fib-4 significativo y MAFLD indica una disfunción hepática subyacente. El hígado desempeña un papel crucial en la respuesta inmune y la eliminación de patógenos, incluyendo el virus SARS-CoV-2. La disfunción hepática en pacientes con Fib-4 alto y MAFLD puede comprometer la capacidad del hígado para combatir la infección por COVID-19 y contribuir al desarrollo de complicaciones graves. Además, la disfunción hepática puede afectar la respuesta inflamatoria y la coagulación, contribuyendo a un peor pronóstico en pacientes con COVID-19.¹⁴

Implicaciones clínicas y futuras investigaciones:

Las implicaciones clínicas de la asociación de Fib-4 y MAFLD en pacientes con COVID-19 son significativas y pueden tener un impacto en la práctica médica de varias maneras:

1. Estratificación del riesgo: El Fib-4 y la presencia de MAFLD pueden ayudar a los médicos a estratificar el riesgo de los pacientes afectados por COVID-19. Aquellos con valores elevados de Fib-4 y presencia de MAFLD pueden estar en mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves, lo que permite una intervención preventiva y un seguimiento más estrecho.

2. Personalización del tratamiento: La identificación de Fib-4 alto y MAFLD en pacientes con COVID-19 puede guiar la elección y personalización del tratamiento. Estos pacientes podrían beneficiarse de una intervención más agresiva y de estrategias terapéuticas dirigidas a mitigar la inflamación sistémica, optimizar la función hepática y modular la respuesta inmunológica.

3. Importancia del manejo hepático: La presencia de MAFLD y Fib-4 alto resalta la importancia del manejo hepático en pacientes con COVID-19. Es crucial monitorear la función hepática y considerar el impacto de la enfermedad hepática crónica preexistente en la evolución y pronóstico de la infección por COVID-19.

En términos de futuras investigaciones, se sugieren las siguientes áreas de estudio:

1. Estudios prospectivos: Se necesitan estudios prospectivos y de seguimiento a largo plazo para comprender mejor la asociación entre Fib-4 y MAFLD con el pronóstico de COVID-19. Estos estudios pueden ayudar a establecer relaciones causales más sólidas y proporcionar información sobre la evolución a largo plazo de los pacientes afectados.

2. Mecanismos subyacentes: Se necesitan investigaciones adicionales para investigar en detalle los mecanismos biológicos subyacentes que relacionan Fib-4 y MAFLD con la gravedad de COVID-19. Esto incluye un mayor entendimiento de la interacción entre la inflamación, la respuesta inmunológica y la disfunción hepática en pacientes con estas condiciones.

3. Intervenciones terapéuticas: Futuros estudios pueden evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas específicas dirigidas a mitigar los efectos negativos de Fib-4 y MAFLD en el pronóstico de COVID-19. Esto puede incluir estrategias farmacológicas para reducir la inflamación, moduladores inmunológicos y enfoques terapéuticos dirigidos a la salud hepática.

3. Planteamiento del problema:

La pandemia de COVID-19 ha generado una crisis sanitaria a nivel mundial, impactando negativamente en la salud y bienestar de millones de personas. Si bien en la literatura internacional se ha identificado a la enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica (MAFLD) y al índice Fib-4 significativo (≥ 2.67) como predictores de complicaciones graves y peores desenlaces, tenemos pocos reportes de la identificación de pacientes con MAFLD y el cálculo del Fib-4 para la evaluación de pronóstico en cohortes mexicanas.

Por lo tanto, es crucial abordar el siguiente problema de investigación: ¿Existe una asociación significativa entre la presencia de MAFLD y/o un FIB-4 significativo con un mayor riesgo de complicaciones graves, necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad en pacientes con COVID-19?

La respuesta a esta pregunta proporcionará información vital para comprender la relación entre la enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica y los marcadores de fibrosis hepática con el pronóstico de COVID-19, permitiendo la implementación de estrategias de manejo clínico y tratamiento más eficaces, así como medidas preventivas específicas para pacientes con MAFLD y un FIB-4 significativo, lo que contribuirá a reducir la carga de la enfermedad y mejorar los resultados clínicos en esta población.

4. Justificación e hipótesis:

Justificación:

La realización de este estudio es importante debido a la falta de información sobre la asociación entre la enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica (MAFLD) y el pronóstico de COVID-19 en la población mexicana. Dado que la pandemia de COVID-19 continúa afectando a nivel mundial y el MAFLD es una comorbilidad común en pacientes con COVID-19, es fundamental comprender si la presencia de MAFLD y un FIB-4 elevado están relacionados con un mayor riesgo de complicaciones graves, necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad en estos pacientes.

Esta investigación proporcionará información valiosa sobre cómo el MAFLD y el FIB-4 pueden influir en el curso clínico de COVID-19, lo que ayudará a los profesionales de la salud a identificar y gestionar mejor a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones y peores resultados. Además, puede ayudar a guiar el desarrollo de tratamientos y estrategias de manejo específicas para esta población, lo que podría tener un impacto significativo en la reducción de la carga de la enfermedad y en la mejora de los resultados clínicos.

Hipótesis:

Basado en la literatura previa y considerando los efectos negativos de MAFLD en la función hepática y el sistema inmunológico, se plantea la siguiente hipótesis: La presencia de MAFLD y un FIB-4 elevado están asociados con un mayor riesgo de complicaciones graves, necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad en pacientes con COVID-19.

5. Objetivos generales y específico:

Objetivos generales:

- Investigar la posible asociación entre la presencia de enfermedad del hígado graso asociada con la disfunción metabólica (MAFLD) y un FIB-4 elevado con el pronóstico de COVID-19.
- Determinar si la presencia de MAFLD y un FIB-4 elevado se asocian con un mayor riesgo de complicaciones graves, necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad en pacientes con COVID-19.

Objetivos específicos:

- Analizar la prevalencia de MAFLD en pacientes con COVID-19.
- Evaluar el FIB-4 en pacientes con MAFLD y COVID-19.
- Comparar los resultados clínicos, incluyendo complicaciones graves, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad, entre pacientes con y sin MAFLD y un FIB-4 elevado.
- Identificar factores de riesgo adicionales que puedan influir en el pronóstico de COVID-19 en pacientes con MAFLD y un FIB-4 elevado.
- Proponer recomendaciones basadas en los hallazgos para mejorar el manejo clínico y los resultados en pacientes con MAFLD y COVID-19.

6. Materiales y métodos:

Materiales:

- Base de datos de pacientes de un hospital de Tercer nivel del Estado de México (Centro Médico ISSEMyM “Arturo Montiel Rojas”) reconvertido para la atención de SARS-CoV-2.
- Historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Datos de laboratorio, incluyendo pruebas de función hepática y marcadores de inflamación.
- Instrumentos para medir el índice FIB-4.

- Software estadístico para el análisis de datos.

Métodos:

Diseño de estudio: Estudio descriptivo, retrospectivo, y observacional.

1. Selección de la muestra: Se seleccionaron retrospectivamente pacientes adultos (>18 años) con diagnóstico confirmado de COVID-19, que tengan información disponible sobre la presencia de MAFLD y los resultados clínicos relevantes.

- Criterios de inclusión: Adultos > 18 años, confirmación de COVID-19 por PCR, estudio tomográfico al ingreso para la evaluación de afección pulmonar y posibilidad de medición de las unidades Housfield <40 y laboratorio incompleto.

- Criterios de exclusión: Edad <18 años, RNA por PCR negativa para COVID-19, expediente y variables incompletas.

2. Recopilación de datos: Se extrajeron los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes incluidos en el estudio, incluyendo edad, sexo, comorbilidades, pruebas de función hepática, marcadores de inflamación y resultados clínicos, como complicaciones graves, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad.

3. Evaluación de MAFLD: Se determinó la presencia de MAFLD en base a criterios clínicos establecidos, como la presencia de esteatosis hepática y/o evidencia de disfunción metabólica.

4. Cálculo del índice FIB-4: Se utilizó una fórmula específica para calcular el índice FIB-4, que se basa en los niveles de AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa) y la relación plaquetas.

- Los desenlaces fueron: a) SARS-COV 2 grave: asistencia mecánica ventilatoria secundaria a insuficiencia respiratoria grave; b) muerte por cualquier causa durante la estancia hospitalaria.

5. Análisis estadístico: Se realizó un análisis de los datos recopilados utilizando software estadístico. Se llevaron a cabo pruebas estadísticas adecuadas para evaluar la asociación entre la presencia de MAFLD, el FIB-4 y los resultados clínicos, ajustando por factores de confusión.

6. Interpretación de los resultados: Se interpretaron los resultados obtenidos y se discutirá su relevancia clínica. Se realizaron conclusiones en base a los hallazgos y se propondrán recomendaciones o hipótesis futuras en función de los resultados obtenidos.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Categoría	Nivel de medición
Edad	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta un momento concreto	Número de años registrado en el expediente al momento de la última evaluación de laboratorio	Continua cuantitativa	Expresado en años
Género	Conjunto de características biológicas, física, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Sexo del paciente registrado en el expediente	Categórica	Hombre: 1 Mujer: 2
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la altura. Se calcula dividiendo el peso por la altura al cuadrado	De acuerdo con último registro de peso y altura en última visita médica. Se calculará mediante la fórmula: $\text{Peso (kg)/altura}^2 \text{ (m)}$	Cuantitativa	Normal: 0 Sobrepeso: 1 Obesidad G1 : 2 Obesidad G2: 3 Obesidad G3: 4
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica que se caracteriza por hiperglucemia en ayuno mayor a 126 mg/dl, hiperglucemia aislada mayor a 200 mg/dl, después de una carga oral de glucosa de 75 mg a las 2 horas o hemoglobina glucosilada mayor a 6.5% en consecuencia a resistencia la insulina	De acuerdo con el registro por el médico en expediente clínico	Categórica	Presente: 1 Ausente: 2
ALT	Alanina aminotransferasa: Enzima citoplasmática más específica de daño hepático debido a que se localiza en el citosol del hepatocito	Expresado como número entero. Rango normal: < 30 U/L	Cuantitativa	Normal: 1 Alterada: 2
AST	Aspartato aminotransferasa: Enzima que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. También conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y que puede ser	Expresado como número entero. Rango normal: 8 a 33 U/L	Cuantitativa	Normal: 1 Alterado: 2

	utilizada para identificar el daño hepático y cardiaco (No tan específica para tejido hepático)			
Plaquetas	Se originan en la fragmentación citoplasmática del megacariocito	Expresado como número entero. Rango normal: 150 a 400 células x 10 ⁹ /L	Cuantitativa	Normal: 1 Alterado: 2
Triglicéridos	Son una clase de lípidos que se forman por una <u>molécula</u> de glicerina. Su síntesis se realiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y el tejido adiposo	Expresado como número entero. Rango normal: < 150 mg/dl	Cuantitativa	Normal: 1 Alterado: 2
Colesterol	Alcohol esteroide, presente en grasas animales, aceites, bilis, sangre. Es precursor de los ácidos biliares y constituye la materia prima para la síntesis de las hormonas esteroideas	Expresado como número entero. Rango normal: < 200 mg/dl	Cuantitativa	Normal: 1 Alterado: 2
Glucosa	Es un monosacárido con fórmula molecular C ₆ H ₁₂ O ₆ . Es el principal monosacárido en la naturaleza que proporciona energía a las células	Expresado como número entero. Rango Normal: < 99 mg/dl	Cuantitativa	Normal: 1 Alterado: 2
Hemoglobina glucosilada	La condensación de la glucosa en la porción N-terminal (grupo valinaterminal) de la cadena beta de la hemoglobina A, de tal forma que el organismo se encuentra expuesto a la modificación de su hemoglobina por la adición de residuos de glucosa	Expresado como número entero. Rango Normal: 6.5 – 7%	Cuantitativa	Normal: 1 Alterado: 2
Índice de Fibrosis-4	Un índice para estimar el riesgo de fibrosis hepática calculado a partir del cómputo de la edad, las aminotransferasas plasmáticas (AST y ALT) y el recuento de plaquetas	Se calculará con la fórmula: (Edad* x AST) (Plaquetas x √(ALT))	Cuantitativa	< 1.3: 0 1.45- 2.6: 1 > 2.6: 2
Riesgo de Fibrosis significativa	Riesgo determinado por índice Fib-4 ≥1.67	Se determina por score FIB-4	Cuantitativa	Presente: 1 Ausente: 0
MAFLD	Definición para la enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica	Criterios propuestos en 2020 para la definición de MAFLD	Cuantitativa	Presente: 1 Ausente: 0

Hígado graso	Esteatosis hepática evaluada por tomografía, midiendo las unidades Hounsfield < 40	Criterios por la asociación de America de Radiología	Cuantitativa	Presente: 1 Ausente: 0
---------------------	--	--	--------------	---------------------------

7. Implicaciones éticas:

El presente protocolo de investigación se realizó con respeto a las normas institucionales, nacionales e internacionales, que rigen la investigación en seres humanos en México incluyendo la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki publicada desde el año 1969. Se consideró un estudio sin riesgo para el paciente, ya que solo se toman datos de los expedientes clínicos. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los pacientes incluidos en el protocolo de estudio.

8. Organización:

En el presente protocolo están involucrados:

- Dr. Néstor Adair Urdiales Morán, tesista, que, en caso de publicación del presente trabajo, presentación en congresos o foros de cualquier índole, aparecerá invariablemente como primer autor. Se encargó de la elaboración de protocolo, sometimiento, recolección de datos, análisis y elaboración de informe.
- Dra. María Saraí González Huevo quien fungió como directora de tesis, y se encargó de la elaboración protocolo y elaboración de informe.

9. Presupuesto y financiamiento:

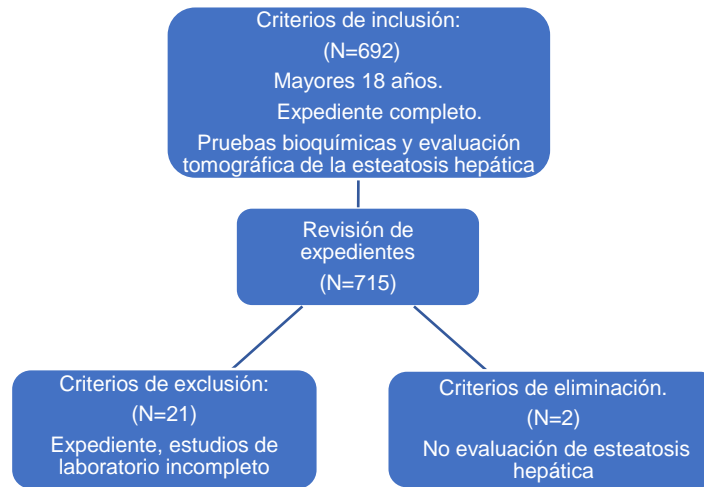
El presente protocolo no contó con presupuesto o financiamiento para su realización, ya que no se requirió ningún tipo de inversión ni implicó gastos extras para la institución.

10. Resultados:

De un total de 715 pacientes, se incluyeron para el análisis 692 que cumplieron con los criterios de inclusión. El promedio de edad fue de 55 años, predominando el

género masculino en un 68%, destacando que el 69.8% (483/692) tuvo sobrepeso u obesidad, el 35.9% (249/692) eran diabéticos y el 37.3% (258/692) eran hipertensos. Con respecto a la evaluación de esteatosis hepática el 21.2% (147/692) presentó infiltración grasa por tomografía, y al ajustar los criterios de MAFLD solo el 15.02% (104/692) cumplieron con el diagnóstico. En la evaluación global el 27.8% (193/692) cumplieron para fibrosis significativa por índice de FIB-4.

Figura 1. Diagrama de flujo población de estudio.



Con relación a desenlace, de forma general el 40.7% desarrolló insuficiencia respiratoria severa que requirió asistencia mecánica ventilatoria (AMV) y el 35.2% murió en el hospital. En la asociación de riesgo, se calculó inicialmente el Fib-4 significativo, teniendo un OR de 1.42 para requerir AMV y OR 2.01 para mortalidad.

Tabla 1: Características basales del total de la población.

	Todo (n=692)	No MAFLD (n=588)	MAFLD (N=104)	Valor de P
Características demográficas				
Sexo (% Mujer/Hombre)	(33.2/66.8)	(31.6/68.49)	(42.3/57.7)	0.049
Edad	55 +/- 14	56 +/- 14	52 +/- 12	0.021
Comorbilidades (n/%)				
Peso normal	209 (30.2)	198 (33.3)	11(10.6)	0.000
Sobrepeso	229(33.1)	196 (37.8)	33(31.7)	
Obesidad G1	179(25.9)	143 (20.4)	36(34.6)	
Obesidad G2	65 (9.4)	44 (7.5)	21 (20.2)	
Obesidad G3	10 (1.4)	7 (1.0)	3 (2.9)	
DM2	249 (35.9)	211 (35.9)	38 (36.5)	0.936
HAS	258 (37.3)	223 (37.9)	35 (33.7)	0.826

Dislipidemia	87 (12.1%)			
ERC	79 (11.4)	74 (12.5)	4 (3.8)	0.530
EPOC	54 (7.8)	47 (7.9)	7 (6.7)	0.840
VIH	19 (2.7)	17 (2.9)	2 (1.9)	0.569
Uso de esteroides	487 (70.3)	412 (70.1)	75 (72.1)	0.817
Valores bioquímicos.				
PCR (Valor de ref. 0-1 mg/dl)	137.1 (73.4-243.7)	136.9(72.5-245.1)	143.5(85.7-213.8)	0.933
Ferritina (Valor de ref. 11-306.8 ng/ml)	1033.1 (552.0-1703.4)	975 (536.4-1703.5)	1139.7 (644.3-1697.2)	0.198
Dimero D (Valor de ref 0-500ng/ml)	402.5(257.0-709.8)	405.5(257.0-707.7)	407(245-759.5)	0.797
DHL (Valor de ref 120-246)	652.4 (491.0-878.9)	651.2 (485.4-870.6)	694.2 (521.8-884.1)	0.282
Bilirrubina (Valor de ref. 0/3-1mg/dl)	0.52 (0.39-0.80)	0.51 (0.38-0.78)	0.57 (0.42-0.84)	0.134
ALT (Valor de ref. 7.52U/L)	34.8 (23.1-57.4)	34.3 (22.9-56.9)	38.4 (26.0-60.1)	0.113
AST (Valor de ref. 13-39U/L)	41.5 (28.3-60.6)	41.1 (28.2-59.7)	44.9 (31.4-63.7)	0.108
Albumina (Valor de ref. 3.5-5.7)	3.3 +/- 0.52	3.33 +/- 0.52	3.5+/-0.42	0.00
FA (Valor de ref. 34-104 U/L)	94.3 (74.5-123.9)	97.2 (75.6-126)	88.2 (69.6-110.2)	0.015
Creatinina (Valor de ref 0.6 -1.2 mg/dl)	0.95 (0.75-1.23)	0.95 (0.75-1.23)	0.89 (0.73-1.22)	0.256
Leucocitos (Valor de ref. 4-12x10³)	9.1 (6.4-12.7)	9.3 (6.4-12.9)	8.9 (6.7-12.1)	0.581
Plaquetas (Valor de ref. 150-450 k/uL)	211 (163-276)	213 (165-278)	196.5 (150.7-259.8)	0.065
Tratamiento n (%)				
Antibióticos.	621 (89.7)	527 (89.6)	94 (90.3)	0.895
Tocilizumab	91 (13.2)	78 (13.3)	13 (12.5)	0.832
Antimalaricos	106 (15.3)	94 (16)	12 (11.5)	0.451

Respecto a esteatosis hepática, inicialmente se calculó el riesgo por la presencia de esteatosis reportada por tomografía, teniendo un OR 1.1 para la AMV y OR para mortalidad. Sin embargo, al ajustarse el cálculo con MALFD se tuvo una OR de 1.3 para AMV y 1.2 para mortalidad, lo que traduce la importancia de redefinición de MAFLD.

En la evaluación de pacientes con MAFLD y Fib-4 significativo, solo el 7.3% (51/692) cumplió con ambos factores de riesgo, de los cuales tuvo un mayor rango de alteración bioquímica en la deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina sérica y proteína C reactiva. En los desenlaces se observó mayor porcentaje de desarrollo de insuficiencia respiratoria severa, el uso de AMV y mortalidad que el grupo sin MAFLD y Fib-4 significativo. En la evaluación de asociación de riesgos, la expresión de ambos marcadores tuvo mayor asociación de ventilación mecánica con OR 2.38 (1.6-3.3 IC 95%; $p=0.001$) y una asociación de mortalidad con OR 2.6 (1.6-4.5 IC 95%; $p=0.001$).

Tabla 2: Evaluación y desenlace en porcentaje

Total 692	Número / porcentaje
FIB 4 significativo	193 (27.8%)
Esteatosis por TC	147 (21.2%)
MALFD	104 (15.02%)
Asistencia mecánica ventilatoria	282 (40.7%)
Mortalidad global	244 (35.2%)

Tabla 3. Asociación de riesgo Hígado graso con severidad y muerte

	Riesgo relativo		
Hígado graso	OR	1.1	AMV
	OR	1.0	Muerte

Tabla 4: Asociación de riesgo de MAFLD con severidad y muerte

	Riesgo relativo		
MAFLD	OR	1.3	AMV
	OR	1.2	Muerte

Tabla 5: Asociación de riesgo FIB-4 con severidad y muerte

	Riesgo relativo		
FIB - 4	OR	1.42	AMV
	OR	2.01	Muerte

Tabla 6: Características y resultados en pacientes con MAFLD de acuerdo con el FIB-4 significativo

	<1.67 (n=53)	>1.67 (n=51)	Valor de P.
Características demográficas			
Edad (años)	51.8±11.2	52.7±10.1	0.695
Valores bioquímicos			
PCR (ref: 0-1mg/dl)	111.0 (65.4-196.71)	169.8 (108.0-248.5)	0.023
Ferritina (ref: 11-306.8ng/ml)	1138.5 (623.9-1619.0)	1143.5 (774.2-1963.2)	0.251
Dimero D(ref: 0-500ng/ml)	310 (212-549)	541.0 (295-1026)	0.004
DHL (ref: 120 - 246u/l)	532.1 (386.2-613.0)	884. (735.1-1157.5)	<0.001
Bilirubina (ref: 0.3-1mg/dl)	0.61 (0.47-0.82)	0.54 (0.40-0.85)	0.632
ALT (ref: 7-52u/l)	39.6 (26.3-63.2)	38.0 (25.7-47.0)	0.337
AST (ref:13-39u/l)	35.6 (24.9-54.7)	56.8 (40.3-82.3)	<0.001
Albumina (ref:3.5 - 5.7g/dl)	3.7±0.4	3.4±0.4	0.001
FA (Ref. 34-104U/L)	87.9 (70.0-102.4)	90.6 (67.6-113.1)	0.738
Creatinina (Ref. 0.6 0 1.2mg/dL)	0.87 (0.70-1.10)	0.98 (0.73-1.40)	0.066
Leucocitos (Ref. 4-12X 10 ³ /uL)	8.5 (6.1-11.70)	9.2 (7.0-12.3)	0.341
Plaquetas (Ref. 150 - 450K/uL)	199 (159-277)	142 (111-225)	0.083
Otros (n / %)			
Ventilación mecánica	21 (39.6)	31 (60.8)	0.030
SIRA severo.	18 (34.0)	30 (58.8)	0.010
Muerte	15 (28.3)	29 (56.9)	0.005

Tabla 7: Análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre el Fib-4 significativo/ MAFLD con COVID 19 y ventilación mecánica - muerte.

Ventilación mecánica.				
	OR	IC 95%	Coefficiente B	Valor de P
Índice Fib-4/MAFLD.	2.387	1.675 – 3.346	0.862	0.001
Sexo.	0.638	0.442-1.063	-0.449	0.037
Edad	1.035	1.021 – 1.049	0.035	0.000
IMC	1.131	1.121 – 1.580	0.285	0.001
Muerte				
	OR	IC 95%	Coefficiente B	Valor de P
Índice Fib-4/MAFLD.	2.640	1.663 – 4.514	1.357	0.001
Sexo.	0.726	0.489-1.078	-0.320	0.112
Edad	1.054	1.038– 1.070	0.052	0.000
IMC	1.250	1.039-1.503	0.223	0.018

11. Discusión de resultados:

La asociación entre la presencia de enfermedad del hígado graso asociado con la disfunción metabólica (MAFLD) y un índice de Fibrosis-4 (FIB-4) significativo con el pronóstico de COVID-19 ha sido objeto de investigación en varios estudios. Estos estudios se centran en examinar si la presencia de MAFLD y un FIB-4 significativo están asociados con un mayor riesgo de complicaciones graves y una peor evolución clínica en pacientes con COVID-19. Un estudio publicado en la revista *Clinical Gastroenterology and Hepatology* en 2020 evaluó a 202 pacientes con COVID-19 y enfermedad hepática crónica, incluyendo MAFLD. Los resultados mostraron que los pacientes con MAFLD tenían un mayor riesgo de progresión a una enfermedad más grave, como insuficiencia respiratoria y muerte en comparación con aquellos sin MAFLD. Además, aquellos con un FIB-4 alto, indicativo de una fibrosis hepática significativa, también tenían un mayor riesgo de complicaciones graves y muerte. Otros estudios han encontrado resultados similares. Un estudio retrospectivo realizado en China incluyó a 338 pacientes con COVID-19 y MAFLD, y encontró que aquellos con MAFLD tenían un mayor riesgo

de enfermedad grave y mortalidad en comparación con aquellos sin MAFLD. Además, se observó que los pacientes con un FIB-4 alto tenían un mayor riesgo de progresión a insuficiencia respiratoria y otros desenlaces adversos. Estos hallazgos sugieren que tanto la presencia de MAFLD como un FIB-4 alto podrían ser factores de riesgo independientes para un peor pronóstico en pacientes con COVID-19. La MAFLD se ha asociado con la inflamación crónica de bajo grado y la disfunción metabólica, lo que podría contribuir al empeoramiento de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Por otro lado, un FIB-4 alto indica una mayor fibrosis hepática, lo que también podría estar relacionado con una mayor susceptibilidad a complicaciones graves. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos estudios tienen limitaciones y son necesarias más investigaciones para confirmar y comprender mejor esta asociación. Además, se requiere una evaluación individualizada de cada paciente, considerando otros factores de riesgo y comorbilidades, para determinar el impacto de la MAFLD y un FIB-4 alto en el pronóstico de COVID-19.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que, de los 692 pacientes incluidos en el análisis, el 15.02% cumplió con el diagnóstico de MAFLD y el 27.8% presentó fibrosis hepática significativa según el índice de FIB-4.

En cuanto a los desenlaces, se observó que el 40.7% de los pacientes desarrolló insuficiencia respiratoria severa que requirió asistencia mecánica ventilatoria (AMV) y el 35.2% falleció durante su estancia en el hospital. Al analizar la asociación de riesgo, se encontró que los pacientes con un índice de FIB-4 significativo tenían un 1.42 veces probabilidad de requerir AMV y un 2.01 veces más probabilidad de fallecer en comparación con aquellos sin este factor de riesgo. Por otro lado, la presencia de esteatosis hepática reportada por tomografía también se asoció con un mayor riesgo de AMV y mortalidad, con un incremento de 1.1 veces y 1.2 veces respectivamente. Sin embargo, al ajustar los cálculos considerando el diagnóstico de MAFLD, se observó que la asociación se fortaleció, con un riesgo de 1.3 veces para AMV y 1.2 veces para mortalidad. En la evaluación específica de pacientes con MAFLD y un índice de FIB-4 significativo, solo el 7.3% (51/692) cumplió con ambos

factores de riesgo. Además, se observó que estos pacientes tuvieron un mayor porcentaje de desarrollo de insuficiencia respiratoria severa, necesidad de AMV y una mayor tasa de mortalidad en comparación con aquellos sin esta combinación de factores de riesgo.

La puntuación de Fib-4 es utilizado para la evaluación de fibrosis hepática con enfermedades hepáticas crónicas, a mayor índice traduce a incremento en la probabilidad de fibrosis avanzada en el hígado.

Algunos estudios han investigado la asociación entre el resultado de Fib-4 y la evolución clínica de los pacientes con COVID-19, encontrando que un Fib-4 significativo se asocia con una mayor riesgo de desarrollar formas más graves de COVID-19 y una mayor probabilidad de complicaciones. Por ejemplo, en China en un estudio retrospectivo son 221 pacientes hospitalizados por COVID-19 encontró que aquellos con un resultados de Fib-4 ≥ 3.25 , tenía un mayor riesgo de desarrollar enfermedades graves, como la necesidad de ventilación mecánica, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mayor mortalidad. En Francia, con análisis de 206 pacientes hospitalizados por COVID-19 informó resultados similares, observando que los pacientes con un Fib-4 ≥ 2.67 tenían un mayor riesgo de ingreso a UCI, necesidad de AMV y mayor mortalidad. Estos resultados indican que la presencia aislada de fibrosis hepática condiciona incremento de riesgo en complicaciones, y en el presente estudio existió una correlación con un Fib-4 significativo como mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad, con resultados similares reportados en otros países.

En este estudio se observó que un porcentaje significativo, aunque menor que en la literatura internacional reportada, de los pacientes incluidos cumplieron con los criterios para el diagnóstico de MAFLD, lo que resalta la alta prevalencia de esta condición en la población estudiada. Esto es importante, ya que se ha establecido que la MAFLD está estrechamente relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico, y los resultados respaldan la evidencia existente que sugiere que la MAFLD puede tener un impacto sistémico en el organismo y contribuir a la inflamación crónica de bajo grado, lo cual puede desempeñar un papel en la

progresión de la enfermedad y el empeoramiento de los desenlaces en pacientes con COVID-19. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la prevalencia de MAFLD en pacientes con COVID-19 puede variar según la población estudiada y las características de los pacientes incluidos. Además, algunos estudios han sugerido que la presencia de MAFLD puede estar subestimada debido a la falta de evaluación sistemática del hígado graso en pacientes con COVID-19.

Estos hallazgos respaldan la necesidad de una mayor atención y monitorización de la salud hepática en pacientes con MAFLD y COVID-19, ya que pueden requerir un manejo especializado y una intervención temprana para prevenir complicaciones graves.

Llamó la atención que los pacientes con MAFLD y un índice de FIB-4 significativo también presentaron alteraciones en los marcadores bioquímicos pro-inflamatorios, como la deshidrogenasa láctica, albúmina sérica y proteína C reactiva. Siendo la DHL la que mayor asociación tuvo como variable independiente lo que sugiere ser un marcador útil para la evaluación de severidad en el paciente con enfermedad hepática crónica por MAFLD.¹⁶

La presencia de enfermedad hepática crónica como el MAFLD y la asociación de un resultado significativo en índice de Fib-4, sugiere mayor gravedad relacionado a la infección por SARS-CoV-2, probablemente debido a un sistema inmunológico comprometido, a la presencia de comorbilidades asociadas, y una mayor inflamación sistémica. Esto visto en el estudio, donde los pacientes con MAFLD/Fib-4 significativo presentaron mayor número de componentes del síndrome metabólico, así como una mayor respuesta inflamatoria medida por los marcadores bioquímicos (DHL, PCR y albúmina).

Dentro de las fortalezas del estudio, destaca el ser una cohorte mexicana con cerca de 700 personas que se analizó y evaluaron los desenlaces acordes a factores de riesgo conocidos como MALFD y un Fib-4 significativo, teniendo resultados consistentes y similares a lo reportado en otros países.

Es importante tener en cuenta algunas limitaciones de este estudio, como el tamaño de la muestra y el posible sesgo de selección, así como la necesidad de futuros

estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos y evaluar otros posibles factores de riesgo y desenlaces en pacientes con COVID-19 y enfermedad del hígado graso asociado con la disfunción metabólica.

12. Conclusiones:

En conclusión, los hallazgos de este estudio indican que la asociación de la enfermedad del hígado graso asociado con la disfunción metabólica (MAFLD) y un índice de fibrosis FIB-4 significativo tiene un impacto pronóstico relevante en pacientes con COVID-19. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves, como la insuficiencia respiratoria severa y una mayor tasa de mortalidad. Por lo tanto, es crucial considerar la presencia de MAFLD y evaluar la fibrosis hepática mediante el índice de FIB-4 en pacientes con COVID-19, ya que esto puede ayudar en la estratificación del riesgo y en la toma de decisiones clínicas. Además, subrayan la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el manejo de pacientes con COVID-19 que también presentan MAFLD, con el objetivo de mejorar los resultados y reducir la morbimortalidad en esta población específica.

13. Recomendaciones:

Se sugiere la necesidad de realizar mayores estudios para validar estos hallazgos y comprender mejor los mecanismos subyacentes.

14. Bibliografía

- 1.- Lopez-Mendez, I., Aquino-Matus, J., Gall, S. M., Prieto-Nava, J. D., Juarez-Hernandez, E., Uribe, M., & Castro-Narro, G. (2021). Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Annals of hepatology*, 20, 100271.
- 2.- Zhou, Y. J., Zheng, K. I., Wang, X. B., Sun, Q. F., Pan, K. H., Wang, T. Y., Ma, H. L., Chen, Y. P., George, J., & Zheng, M. H. (2020). Metabolic-associated fatty liver disease is associated with severity of COVID-19. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(9), 2160–2163.
- 3.- Campos-Murguía, A., Román-Calleja, B. M., González-Regueiro, J. A., Hurtado-Díaz-de-León, I., Solís-Ortega, A. A., Flores-García, N. C., García-Juárez, I., Ruiz-Margáin, A., & Macías-Rodríguez, R. U. (2021). Clinical perspectives, assessment, and mechanisms of metabolic-associated fatty liver disease in patients with COVID-19. *World journal of gastroenterology*, 27(33), 5502–5519.
- 4.- Xiang, F., Sun, J., Chen, P. H., Han, P., Zheng, H., Cai, S., & Kirk, G. D. (2021). Early Elevation of Fibrosis-4 Liver Fibrosis Score Is Associated With Adverse Outcomes Among Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), e594–e601.
- 5.- Sterling, R. K., Oakes, T., Gal, T. S., Stevens, M. P., Dewitt, M., & Sanyal, A. J. (2020). The Fibrosis-4 Index Is Associated with Need for Mechanical Ventilation and 30-Day Mortality in Patients Admitted with Coronavirus Disease 2019. *The Journal of infectious diseases*, 222(11), 1794–1797.
- 6.- Ibáñez-Samaniego, L., Bighelli, F., Usón, C., Caravaca, C., Fernández Carrillo, C., Romero, M., Barreales, M., Perelló, C., Madejón, A., Marcos, A. C., Albillos, A., Fernández, I., García-Samaniego, J., Calleja, J. L., & Bañares, R. (2020). Elevation of Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *The Journal of infectious diseases*, 222(5), 726–733.

- 7.- Lee, I. C., Huo, T. I., & Huang, Y. H. (2020). Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 83(6), 521–523.
- 8.- Roca-Fernández, A., Dennis, A., Nicholls, R., McGonigle, J., Kelly, M., Banerjee, R., Banerjee, A., & Sanyal, A. J. (2021). Hepatic Steatosis, Rather Than Underlying Obesity, Increases the Risk of Infection and Hospitalization for COVID-19. *Frontiers in medicine*, 8, 636637.
- 9.- Chakraborty, R., Sharma, D., Kapoor, D. U., Dwivedi, A., Khabiya, R., & Sen, S. (2023). Implications of metabolic dysfunction associated fatty liver disease in COVID-19. *World journal of clinical cases*, 11(6), 1275–1286.
- 10.- Zhang, C., Shi, L., & Wang, F. S. (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(5), 428–430.
- 11.- Dongiovanni, P., Meroni, M., Longo, M., & Fracanzani, A. L. (2020). MAFLD in COVID-19 patients: an insidious enemy. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 14(10), 867–872.
- 12.- Bernal-Reyes, R., Icaza-Chávez, M. E., Chi-Cervera, L. A., Remes-Troche, J. M., Amieva-Balmori, M., Priego-Parra, B. A., Martínez-Vázquez, S., Méndez-Guerrero, I. O., Martínez-Rodríguez, L., Barranca-Enríquez, A., Palmeros-Exsome, C., Cano-Contreras, A. D., & Triana-Romero, A. (2023). Prevalence and clinical-epidemiologic characteristics of a Mexican population with metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease: An open population study. *Revista de gastroenterología de Mexico (English)*, 88(3), 199–207.
- 13.- Gao, F., Zheng, K. I., Wang, X. B., Yan, H. D., Sun, Q. F., Pan, K. H., Wang, T. Y., Chen, Y. P., George, J., & Zheng, M. H. (2021). Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 36(1), 204–207.
- 14.- Dietrich, C. G., Geier, A., & Merle, U. (2023). Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: Harmless companions or disease intensifier? *World journal of gastroenterology*, 29(2), 367–377.

15.- Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanigan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in medical virology*, 31(1), 1–10.

16.- Macías-Rodríguez, R. U., Solís-Ortega, A. A., Ornelas-Arroyo, V. J., Ruiz-Margáin, A., González-Huezo, M. S., Urdiales-Morán, N. A., Román-Calleja, B. M., Mayorquín-Aguilar, J. M., González-Regueiro, J. A., Campos-Murguía, A., Toledo-Coronado, I. V., Chapa-Ibargüengoitia, M., Valencia-Peña, B., Martínez-Cabrera, C. F., & Flores-García, N. C. (2022). Prognostic performance of an index based on lactic dehydrogenase and transaminases for patients with liver steatosis and COVID-19. *World journal of gastroenterology*, 28(37), 5444–5456.