



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA"

TÍTULO
"MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y
ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON COVID-19"

REGISTRO R-2020-3601-152

TESIS QUE PRESENTA
DR. ELMER VÁZQUEZ CRUZ

**PARA OBTENER EL
DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE:**

GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:
DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA

DRA. NAYELI XOCHQUETZAL ORTÍZ OLVERA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA

DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS
ASESOR CLÍNICO
ESPECIALIDAD: GASTROENTEROLOGÍA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNARDO SEPÚLVEDA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobación

Comité Local de Investigación en Salud 3801.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 03 013 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 03 CEI 023 2017982

FECHA: Lunes, 06 de julio de 2020

M.E. Aleida Bautista Santos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON COVID-19** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los referidos, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que al dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional:
R-2020-0604-160

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE,

Dr. Carlos Froylán Arceles García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3801

LEÍDASE

IMSS

REGISTRADO EN SEPTIEMBRE DE 2019

DATOS DE INVESTIGADORES

Director de tesis: Dra. Aleida Bautista Santos
Matricula: 98374953
Cargo: Médico adscrito.
Adscripción: Departamento de Gastroenterología.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.
Teléfono: 56276900ext. 21565
Correo: aleibauti@gmail.com

Tesista: Dr. Elmer Vázquez Cruz
Matricula: 98376152
Cargo: Médico residente
Adscripción: Departamento de Gastroenterología.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.
Teléfono: 9997389813
Correo: Elmervazquz@gmail.com

Investigador responsable: Dra. Nayeli X. Ortiz Olvera
Matricula: 99375202
Cargo: Médico adscrito.
Adscripción: Departamento de Gastroenterología.
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.
Teléfono: 55 56 27 69 00.
Correo: nayelixoortiz@gmail.com

Dra. Rosalba Moreno Alcantar
Cargo: Jefe de Servicio
Matricula: 10681690
Adscripción: Departamento de Gastroenterología
Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores.
Teléfono: 55 56 27 69 00
Correo: rosalba_moreno@yahoo.com.mx

Lugar del estudio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México.

1.- Datos del alumno	
Apellido paterno	Vázquez
Apellido materno	Cruz
Nombre (s)	Elmer
Teléfono	Teléfono cel. 9997389813
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad	Medicina.
Carrera	Especialista en Medicina (Gastroenterología).
Número de cuenta	513219032
2.- Datos del asesor	
Apellido paterno	Bautista
Apellido materno	Santos
Nombre (s)	Aleida
3.- Datos de la tesis	
Título	"manifestaciones gastrointestinales y alteraciones hepáticas en pacientes con covid-19".
Número de páginas	46 paginas
Año	2022
Número de Registro	R-2020-3601-152

ÍNDICE

RESUMEN	7
MARCO TEORICO	8
JUSTIFICACION	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTA DE INVESTIGACION	16
HIPOTESIS	16
OBJETIVOS	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	18
MATERIAL Y METODOS	18
CRITERIOS DE INCLUSION	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
VARIABLES	18
ANALISIS ESTADISTICO	24
ASPECTOS ETICOS	25
RECURSOS	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS	40
ANEXOS	42

RESUMEN: MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON COVID-19

Antecedentes: La infección por SARS-CoV-2 fue descrita en Wuhan China en diciembre de 2019 en pacientes con neumonía donde se describieron los primeros casos de neumonía, esta infección se diseminó rápidamente en el mundo y se estableció como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en febrero de 2020. En nuestro país se documentaron los primeros casos en marzo de 2020. Aunque los síntomas clásicos son respiratorios, se han descrito síntomas gastrointestinales en 17% y alteraciones hepáticas asociados a la neumonía así como síntomas de inicio en esta enfermedad. **Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la prevalencia de los síntomas gastrointestinales y alteraciones hepáticas en los pacientes con COVID-19? **Objetivo:** Describir las manifestaciones las manifestaciones gastrointestinales y alteraciones hepáticas en los pacientes con COVID-19. **Material y métodos:** Diseño: estudio transversal, prolectivo, observacional, analítico. Lugar: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS sujetos: pacientes mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19 confirmado por PCR para SARS-CoV-2 Tiempo: julio y agosto de 2020. Procedimientos: previa firma de carta de consentimiento informado se realizará el interrogatorio de datos clínicos y revisión del expediente clínico.

Análisis estadístico: Utilizaremos Se analizarán las características basales de la población se utilizarán frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión según el tipo de distribución de cada variable, utilizando medias medianas, rango intercuartilar o desviación estándar (para variables cuantitativas) y la descripción de frecuencias expresadas en números absolutos y porcentajes (para variables cualitativas). Para variables dicotómicas utilizaremos chi cuadrada; para mostrar diferencias entre grupos realizaremos t de student o U de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de las variables: normal o de libre distribución. El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para una proporción obteniendo 85 sujetos.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes.

En diciembre de 2019 se reportó un incremento de casos de infección y neumonía de causa desconocida al inicio en Wuhan China, una ciudad de 11 millones de personas en la provincia de Hubei, la cual se diseminó de manera rápida a otras ciudades del continente asiático y de todo el mundo, obligando al gobierno de China a realizar medidas de contención, al mismo tiempo la organización mundial de la salud declaró a esta nueva patología una emergencia de orden mundial (1). En enero 3 de 2020, un mes posterior al brote, el SARS-COV-2, conocido posteriormente por desarrollar un síndrome de distres respiratorio severo agudo, se identificó en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes en Wuhan, el cual se reconoció como un betacoronavirus de linaje B típico, este fue nombrado por el comité internacional de taxonomía en virología(2). Desde su brote, en diciembre de 2019, la enfermedad que causa neumonía en su forma más severa se nombró como infección por conoravirus-2019 (COVID -19), dicho virus se ha propuesto que haya sido transmitido de animales a humanos (1)(3).

Los coronavirus (CoVs) pertenecen a una familia grande de cadena única de RNA que infectan a humanos y a animales, causando manifestaciones severas respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas. Los CoVs se pueden dividir en 4 grupos: alfa coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus y Delta Coronavirus. Sin embargo había únicamente seis Covs humanos identificados, siendo el COVID-19 el séptimo identificado. Este virus contiene una envoltura, las partículas son redondas u ovaladas, a menudo polimórficas y de diámetro de 60 a 140 nm (2)(4).

Un prerrequisito para infectar es la entrada a las células del huésped, así similar a su precesor SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como un receptor viral, el ACE2 es un importante regulador de inflamación intestinal(5)(8). Liang et al, examinaron la expresión y la distribución de la ACE2 en diferentes tejidos y células, encontrando su distribución en múltiples tejidos especialmente a nivel pulmonar como causa de los síntomas respiratorios que son los mas prevalentes en los pacientes infectados reportados inicialmente, sin embargo un sitio importante de expresión de ACE2 es a nivel gastrointestinal especialmente en enterocitos de intestino delgado proximal y distal y a nivel de colangiocitos, se encontró que para que se unan de modo

satisfactorio SARS-CoV-2 no solo depende de la presencia de receptor de ACE2 a nivel celular si no también de la serina proteasa celular, la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2), es aquí donde se une la proteína S de los coronavirus humanos a la membrana celular, ambos son necesarios para la fusión viral a la membrana celular(5). Ambos TMPRSS2 y ACE2 no solo se coexpresan en células alveolares tipo 2, células epiteliales esofágicas y células glandulares si no también se expresa ampliamente en íleon y colon. En el esófago la ACE2 se encuentra expresada en células epiteliales estratificadas, dicho hallazgo puede explicar porque se puede detectar SARS-CoV-2 en erosiones esofágicas(6)(8). No está definido si la inflamación intestinal exacerba la expresión de ACE2 e incrementa el riesgo de exacerbación para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, siendo esta una población específica de riesgo que requiere de seguimiento estrecho(7).

En aproximadamente 50% de casos de COVID-19, se ha detectado SARS-CoV-2 en muestras fecales y en mucosa intestinal de pacientes infectados sugiriendo que los síntomas entéricos pueden ser causados por invasión de enterocitos con expresión de ACE2 y que el tracto gastrointestinal puede ser una ruta de infección (12). En casi la mitad de los pacientes, las muestras fecales permanecen positivas para RNA de SARS-CoV2 por una media de 11 días posterior a la desaparición en muestras respiratorias, se ha detectado RNA viral viable a nivel fecal por lo que se propone de igual modo transmisión oral-fecal como una ruta alternativa (6)(9).

Hasta inicio de junio 2020 se llevan contabilizados más de 7,000,000 de infectados a nivel mundial, en México se tiene registro de aproximadamente 120,000 casos y más de 14,000 defunciones (10).

A pesar que se han descrito manifestaciones de la enfermedad desde síntomas leves a severos el predominio hacia síntomas respiratorios ha tenido su participación más activa en el surgimiento de información hacia esta patología. Al tratarse de una enfermedad novedosa es mucha la información que se ha generado en diferentes ámbitos siendo el enfoque respiratorio el más reportado, sin embargo un creciente número de estudios han reportado síntomas gastrointestinales y de lesión hepática en pacientes con COVID-19, aunque no bien establecido se ha observado que pacientes con enfermedad severa tienden a tener un riesgo incrementado a desarrollar síntomas gastrointestinales y alteración de pruebas de función hepática. Aunque la información reciente suele ser inconsistente, con mucha heterogeneidad en los síntomas, y la magnitud exacta de involucro gastrointestinal y hepática permanece incierta. Muy

importante recalcar, el pronóstico de los pacientes con COVID -19 con síntomas digestivos dista mucho de conocerse. Algunos estudios han sugerido que los que presentan síntomas digestivos pueden tener peor pronóstico que aquellos sin involucro gastrointestinal, enfatizando que se deben considerar de modo importante incluir síntomas no respiratorios como la diarrea como diagnóstico de pacientes de forma temprana (3) (11).

Los síntomas gastrointestinales (GI) son comunes en COVID-19 y se ha demostrado que pueden estar presentes hasta en 26% de pacientes en algunas poblaciones, más importante algunos síntomas gastrointestinales pueden preceder a la presentación respiratoria y en otros casos pueden ser alteraciones GI la única presentación de infección por COVID-19 siendo de vital importancia el conocimiento para poder determinar pacientes candidatos a pruebas de detección temprana (3)(16). El síntoma más común encontrado acorde a datos de la Organización Mundial de la Salud(OMS) de presentación gastrointestinal es la diarrea de un 3.8-34%, seguido de náusea y vómitos 3.9-10-1% y dolor abdominal 1-1-2.2% (14).

En una revisión sistémica publicada en Lancet en mayo de 2020, se describen las características de 21 estudios la mayoría de población china, un estudio de Singapur, uno realizado en estados unidos y otro de carácter mundial, donde se encontró que la prevalencia estimada de comorbilidades digestivas era de 4% y la prevalencia de comorbilidad hepática era de 3%. La prevalencia de síntomas gastrointestinales fue de 10%, indicando también que los pacientes que se presentaron con síntomas gastrointestinales tuvieron mayor tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la admisión hospitalaria ($P=0.030$). Al combinar 29 estudios donde se reportaron síntomas gastrointestinales ($n=6064$) los síntomas GI tuvieron prevalencia del 15%, siendo la náusea o vómito, diarrea y pérdida de apetito los síntomas principales. La prevalencia de diarrea fue de 9%, vómito 7%, pérdida de apetito 21% y dolor abdominal 3%. En la estimación de lesión hepática se encontró una prevalencia de 19%, siendo la elevación de AST un poco más frecuente que la ALT (21% vs 18%), la bilirrubina se encontró elevada en 6% de los pacientes. La proporción de pacientes con manifestaciones gastrointestinales y enfermedad por COVID-19 fue severa o crítica comparada con aquellos sin manifestaciones GI. Sin embargo también se encontró que el riesgo de enfermedad severa no se incrementó en pacientes con comorbilidades digestivas y aquellos sin comorbilidades digestivas (3)(13).

En un estudio realizado en Italia en un centro de tercer nivel se encontraron 411 pacientes con

COVID-19. Entre estos pacientes 42 pacientes reportaron síntomas gastrointestinales incluidos náusea (4.3%), vómitos (3.8%), diarrea (3.6%) o dolor abdominal (1.2%). El inicio de síntomas gastrointestinales fue de 4.9 días aproximadamente antes de admisión hospitalaria, encontrando de igual modo que los pacientes con síntomas gastrointestinales presentaron menos síntomas como tos, aunque la presencia de fiebre fue similar. En 5 de 411 de los pacientes los síntomas gastrointestinales no se asociaron a fiebre o tos, siendo este el único síntoma que se presentó, y como hallazgo adicional se encontró que los pacientes que presentaron síntomas gastrointestinales presentaron un cuadro benigno al determinar ingreso a UCI o muertes comparados con los que no presentaron síntomas gastrointestinales, hallazgo contradictorio con otros estudios(16).

Anteriormente se habían publicado datos en relación a involucro hepático en pacientes infectados con SARS-CoV y MERS-CoV, por lo que ya se han descrito en varias series alteraciones hepáticas en pacientes con COVID-19, las cuales pueden desarrollar diferentes grados de disfunción hepática. En dichas series se han descrito incidencias de 12.8% a 78%, principalmente con presentación de niveles anormales de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) acompañadas de elevaciones leves de niveles de bilirrubina, teniendo en consideración algunos datos publicados se han encontrado alteraciones tan elevadas hasta como 78% en un estudio. Actualmente hay hipótesis sobre el mecanismo de lesión hepática, sin embargo aún permanece incierto el mecanismo exacto. El daño hepático puede ser causa directa de efectos citopáticos inducidos por el virus. El SARS-CoV-2 se une al receptor de la ACE2 para entrar a sus células diana. Los datos de dos cohortes independientes revelan un incremento de expresión de ACE2 en colangiocitos (59.7%) de las células comparada con hepatocitos (2.6%) sugiriendo que SARS-CoV-2 puede unirse directamente a los receptores ACE2 de los colangiocitos y causar disregulación a nivel hepático. Adicionalmente, la inflamación mediada por inmunidad puede contribuir a lesión hepática en pacientes con COVID-19 que se encuentran críticamente enfermos. La tormenta de citocinas produce una respuesta inflamatoria exagerada, lo que lleva a la activación persistente de linfocitos y macrófagos que secretan una cantidad muy importante de citocinas inflamatorias. Los linfocitos son un importante mecanismo inhibidor de la respuesta inmune innata sobreactivada durante las infecciones virales. Por lo que la linfopenia que típicamente se encuentra en la mayoría de los pacientes durante la infección por SARS-CoV-2 puede resultar en un incremento de los

niveles de interleucina 6(IL-6), IL-10, IL-2 e interferón Gamma y agravar la respuesta inflamatoria, con un daño no únicamente a nivel pulmonar si no también a órganos extrapulmonares incluyendo al hígado. Un estudio realizado sobre factores de riesgo para lesión hepática en pacientes con COVID-19 encontró que la linfopenia y los niveles de PCR fueron factores independientes asociados con lesión hepática, sugiriendo que la tormenta de citocinas inflamatorias puede ser el principal mecanismo. Los niveles de aminotransferasas en pacientes con COVID-19 no apoyan que el mecanismo explicado sea por hepatitis hipóxica. Otro factor importante a considerar en los pacientes es la presencia de lesión inducida por fármacos, teniendo en consideración la polifarmacia a la que la mayoría de pacientes con enfermedad son sometidos se deben de investigar de modo intencionada los fármacos administrados y su probable asociación con las alteraciones hepática, especialmente con medicamentos antivirales como lopinavir/ritonavir, paracetamol, antibióticos como macrólidos o quinolonas o esteroides, y en algunas series como en una descrita en estados unidos con 12 pacientes, de los cuales 3 pacientes se hospitalizaron y recibieron remdesivir al empeorar sus síntomas, se reportaron elevación de enzimas hepáticas proponiendo un papel en dicha asociación con el fármaco experimental en pacientes bajo algún protocolo (4)(11).

En México se tienen datos limitados sobre la pandemia y sus implicaciones en todos los ámbitos de la medicina y en especial escasos los reportes sobre manifestaciones gastrointestinales en mexicanos. En un estudio realizado por remes et al. En una población del estado de Veracruz se describieron características demográficas de 112 pacientes del que 72.3% fueron hombres, 29% contaban con hipertensión como la comorbilidad más frecuente, de dichos pacientes los síntomas más comunes fueron fiebre(86.6%) y tos (80.3%), de la población general estudiada la diarrea fue el síntoma gastrointestinal más frecuente (17.8%), seguido de dolor abdominal (9.8%) y vómitos (7.1%), en general los pacientes que se presentaron únicamente con síntomas gastrointestinales fueron 7 pacientes (6.2%) y la mortalidad de los pacientes fue de 2.6%.(15).

Por lo anterior es de vital importancia continuar generando información que nos pueda brindar herramientas necesarias para el diagnostico oportuno y tratamiento guiado en pacientes seleccionados para poder disminuir las complicaciones de esta pandemia, se requieren mas estudios en nuestro país debido a la diversidad étnica para poder determinar el comportamiento del virus y sus manifestaciones

iniciales, que como ya revisamos pueden estar condicionadas únicamente por síntomas gastrointestinales y no respiratorios, y así lograr aislar a los pacientes que cumplen con las definiciones operacionales del diagnóstico y poder evitar su diseminación hacia contactos estrechos como medida de contención, nuestro trabajo tiene como objetivo el determinar las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con PCR positiva para SARS-COV-2 y definir si dichas manifestaciones fueron aisladas o acompañadas de otros síntomas y el desarrollo de las mismas durante el curso de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad COVID-19 se manifiesta principalmente con neumonía, los síntomas clásicos son respiratorios. Sin embargo, los síntomas gastrointestinales se presentan en 17% y en muchos casos son la primera y única manifestación de la enfermedad; las alteraciones en aminotransferasas son frecuentes y se han relacionado a mal pronóstico.

Nos encontramos ante una enfermedad nueva por lo que se desconocen muchas manifestaciones de la misma y por esta razón es necesario establecer la prevalencia de los síntomas gastrointestinales y alteraciones hepáticas en los pacientes que son atendidos en nuestra unidad para contribuir al conocimiento y mejor caracterización del espectro de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por COVID-19 ha ocasionado muertes en todo el mundo y cada vez se describen más presentaciones atípicas de la enfermedad por SARS-CoV-2. Al tratarse de una enfermedad nueva hay poco conocimiento de los síntomas que no son respiratorios y se han reportado porcentajes altos de pacientes cuya única manifestación es gastrointestinal y hepática.

Determinar cuáles son los principales síntomas gastrointestinales y la prevalencia en nuestra población será útil para identificar de manera temprana pacientes con COVID-19 y poder determinar si se asocia a mal pronóstico.

El beneficio para los médicos será desarrollar la sospecha clínica de COVID-19 cuando se identifiquen las características y patrones de cada síntoma gastrointestinal y patrones de alteraciones de la función hepática.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de los síntomas gastrointestinales y alteraciones hepáticas en los pacientes con COVID-19?

HIPÓTESIS

La enfermedad por SARS-CoV-2 produce síntomas gastrointestinales y alteraciones hepáticas, además de los síntomas respiratorios.

OBJETIVOS

General:

Determinar la prevalencia de los síntomas gastrointestinales y alteraciones hepáticas en pacientes con COVID-19.

Específicos:

- 1) Describir las características generales de la población.
- 2) Analizar cuáles son las comorbilidades de la población estudiada.
- 3) Reportar el número de pacientes con síntomas gastrointestinales sin síntomas respiratorios con COVID-19
- 4) Correlacionar la presencia de los síntomas gastrointestinales con severidad de la enfermedad.
- 5) Analizar la relación entre elevación de las aminotransferasas y la severidad de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Clínico, descriptivo, observacional, analítico.

Población (Universo de trabajo).

Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el área COVID del hospital de especialidades CMN Siglo XXI con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR para SARS-CoV-2.

Ámbito geográfico.

Población atendida en el área COVID del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

Límites en el tiempo

julio 2020 y enero de 2021 .

Criterios de inclusión:

- 1.- Mayores de 18 años.
- 2.- Diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR para SARS-CoV-2
- 3.- Firma de carta de consentimiento informado.
- 4.- Cuenten con pruebas de función hepática, biometría hemática, química sanguínea, hemoglobina glucosilada, tiempos de coagulación.

Criterios de exclusión

Que no firmen carta de consentimiento informado.

Pacientes bajo ventilación mecánica.

Definición operacional de variables

Variable	Definición- conceptual	Definición- operacional	Tipo de medida	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la entrevista	Se tomará de la vigencia del paciente que se	Años	Cuantitativa

		encuentra en el expediente clínico.		
Sexo	Definido por las características fenotípicas al nacer	Se tomará del expediente clínico	Hombre – mujer	Cualitativa dicotómica.
Índice de masa corporal	Se calcula con la fórmula peso/talla al cuadrado	Se calculará con los datos del expediente clínico. Al ingreso.	Números enteros. Kg/m ²	Cuantitativa ordinal.
Obesidad	Acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo, con punto de corte de IMC ≥ 30 kg/m ²	Se tomará del expediente clínico.	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Diabetes mellitus tipo 2	Dos determinaciones de glucosa sérica >126 mg/dl, una determinación al azar >200 mg/dl	Interrogatorio directo	Presente /ausente	Cualitativa dicotómica
Cirrosis hepática	Determinada por la presencia de várices esofágicas por estudio de endoscopia	Realizado 6 meses previos, interrogatorio directo	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o aquellos pacientes con uso de medicamentos antihipertensivos al momento de la inclusión al estudio.	Interrogatorio directo	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC	Enfermedad inflamatoria caracterizada por limitación al flujo aéreo la cual se puede manifestar como: bronquitis crónica o enfisema.	Diagnóstico 3 meses previos al ingreso.	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Falla renal crónica terminal.	Depuración de creatinina <15 ml/min	Medido en los 3 meses previos. Interrogatorio directo.	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Consumo de alcohol	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 20 gr/día en mujeres ➤ >40 gr/día en hombres 	Interrogatorio directo	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Cáncer	Diagnóstico 3 meses previos, en cualquier sitio.	Interrogatorio directo	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Enfermedad inflamatoria intestinal	Diagnóstico 3 meses previos	Se tomará del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica

Tabaquismo	Consumo de tabaco interrogado por interrogatorio mediante entrevista. Se clasificará como: a) Exfumador (al menos 5 años de suspensión) y b) Activo. Se registrará además la cantidad consumida en paquetes/año.	Interrogatorio directo	Exfumador/ Fumador activo	Cualitativa dicotómica
Uso de inmunosupresores.	3 meses previos al ingreso.	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Infección crónica por VIH	6 meses previos al ingreso.	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Fiebre	Temperatura >38.3°C	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Tos	Reflejo protector que permite limpiar las vías respiratorias del exceso de secreciones o de cuerpos extraños < 3 semanas.	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Cefalea	Sensación de dolor en la bóveda craneana referida por el sujeto	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Disnea	Sensación de falta de aire	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Mialgias	Dolor de origen muscular	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Artralgias	Dolor articular	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Anosmia	Pérdida del olfato < 3 semanas	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Disgeusia	Pérdida de la percepción de los sabores < 3 semanas	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Diarrea	Cambios en la frecuencia o consistencia de las evacuaciones >4 evacuaciones/día. Menos de 4 semanas de evolución	Interrogatorio directo	4-6 evacuaciones. 6-10 evacuaciones >10 evacuaciones	Cuantitativa ordinal
Nauseas	Sensación subjetiva de necesidad de	Interrogatorio directo	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica

	vomitarse <3 semanas			
Vómito	Expulsión violenta del contenido gástrico, < 3 semanas	Interrogatorio directo	1-3-- 4-6 7-10 por día	Cuantitativa ordinal.
Dolor abdominal	Localizado en cualquier cuadrante abdominal.	Interrogatorio directo	Escala de dolor EVA	Cuantitativa ordinal
Singulto	Reflejo que se produce por irritación del diafragma	Interrogatorio directo	Presente/ausente	Cualitativa dicotómica
Hemoglobina	Proteína transportadora de oxígeno	Tomado del expediente clínico	g/dL	Cuantitativa continua
Plaquetas	Célula sanguínea que participa en la hemostasia.	Tomado del expediente clínico	10 ³ / μL	Cuantitativa continua
Leucocitos totales	Células sanguíneas en cargadas de la respuesta a infecciones.	Tomado del expediente clínico	10 ³ / μL	Cuantitativa continua
Neutrófilos	Células sanguíneas encargadas de la fagocitosis y destrucción enzimática de gérmenes infecciosos	Tomado del expediente clínico	10 ³ / μL	Cuantitativa continua
Linfocitos	Células sanguíneas que median la respuesta inmunitaria.	Tomado del expediente clínico	10 ³ / μL	Cuantitativa continua
Glucosa	Medición de la concentración sérica de glucosa libre obtenidas mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto en estudio con un ayuno mínimo de 6-8 horas.	Tomado del expediente clínico	mg/dL	Cuantitativa continua
Creatinina	Producto del metabolismo muscular, filtrada por los riñones.	Tomado del expediente clínico	mg/dL	Cuantitativa continua
Hemoglobina glucosilada	Determinación de la hemoglobina A1c estimado en cociente porcentual (estandarizado por DCCT/NGSP) en sangre completa o hemolizada mediante inmunoensayo turbidimétrico de inhibición en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).	Tomado del expediente clínico	Porcentaje	Cuantitativa continua
Bilirrubina total	Pigmento biliar producto de la degradación de la hemoglobina.	Tomado del expediente clínico	mg/dL	Cuantitativa continua
Albúmina	Proteína producida por	Tomado del	mg/dL	Cuantitativa

	el hígado.	expediente clínico		continua
Aspartato aminotransferasa	Enzima localizada en otros tejidos además del hepatocito.	Tomado del expediente clínico	U/L	Cuantitativa continua
Alaninamino transferasa	Enzima citosólica localizada principalmente en el hígado	Tomado del expediente clínico	U/L	Cuantitativa continua
Gamaglutamiltransferasa	Enzima fundamental para el metabolismo del glutatión, traduce alteración en conductos biliares y hepatocitos.	Tomado del expediente clínico	U/L	Cuantitativa continua
Fosfatasa alcalina	Enzima hidrolasa localizada en la membrana celular de hígado, placenta, hueso, riñones.	Tomado del expediente clínico	U/L	Cuantitativa continua
Tiempo de protrombina	Evalúa la vía extrínseca de la coagulación.	Tomado del expediente clínico	Segundos	Cuantitativa continua
Fibrinógeno	Precursor de fibrina	Tomado del expediente clínico	mg/dL	Cuantitativa continua
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina	Tomado del expediente clínico	µg/mL	Cuantitativa continua
Ferritina	Proteína que almacena, transporta y libera el hierro.	Tomado del expediente clínico	ng/mL	Cuantitativa continua
Proteína C reactiva	Proteína plasmática que se eleva en respuesta a la inflamación.	Tomado del expediente clínico	mg/dL	Cuantitativa continua

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previo autorización del personal directivo y aprobación del Comité de Ética e Investigación Local del IMSS, se procedió a revisar los censos de pacientes hospitalizados en área COVID y se identificaron a los pacientes con prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2, los investigadores principales fueron los encargados de la recolección de los datos; se les explicó a los participantes el estudio y se les dio la carta de consentimiento informado para poder hacer el interrogatorio y la revisión del expediente clínico.

El hospital de especialidades es un centro de referencia para pacientes con COVID 19 por lo que se cumplió con el tamaño de muestra

Se seleccionaron quienes cumplieran con los criterios de inclusión, se llenó la hoja de recolección de datos; las hojas de recolección fueron archivadas en una carpeta y resguardadas en bolsas de plástico en los archivos del departamento de gastroenterología del hospital.

Una vez obtenida la información, se realizó la base de datos y se codificó cada una de las variables

para poder realizar posteriormente el análisis estadístico.

Estadística descriptiva: se realizó con medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizaron con la prueba Chi-cuadrada.

Estadística analítica: en el modelo multivariado utilizamos regresión logística para las variables cuantitativas que hayan tenido significancia estadística en el modelo univariado.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 24. Finalmente se describieron los resultados obtenidos; posteriormente se procedió a la redacción de la discusión y resultados y finalmente se emitieron las conclusiones.

PROCEDIMIENTOS.

1. Selección de los pacientes a ingresar al estudio de manera no aleatoria por conveniencia. Se seleccionaron todos los sujetos con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR que se encontraban hospitalizados y firmaran carta de consentimiento informado.
2. Seguimiento de los pacientes. Se realizó la entrevista con el paciente donde se le explicó en qué consiste el estudio y se le dio carta de consentimiento informado para firma y poder realizar el interrogatorio y posteriormente revisión del expediente clínico físico y electrónico para obtener los datos de laboratorio.
3. Concentración y análisis de la información. Una vez obtenida la información, se realizó la base de datos y se codificó cada una de las variables para realizar el análisis estadístico mediante el paquete SPSS versión 24 para poder realizar un análisis estadístico descriptivo y analítico de las variables estudiadas. Finalmente se describieron los resultados obtenidos, donde se indicó cual fue la prevalencia de las manifestaciones gastrointestinales y alteraciones hepáticas en este grupo de pacientes; para después hacer la redacción de la discusión y resultados y finalmente se emitieron las conclusiones y recomendaciones.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Muestreo

No probabilístico.

Cálculo del tamaño de la muestra

Al ser un estudio de prevalencia utilizamos la fórmula para una proporción:

$$d = Z_{\alpha} \sqrt{\frac{p_0 \times q_0}{n}} \quad n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

- $p_0 = 17$
- $q_0 = 1 - 0.17 = 0.83$
- $d^2 = 0.0064$
- Error de 8%

Por lo que se requieren 84 pacientes para el estudio.

Análisis estadístico.

La base de datos se realizó en el programa SPSS 24 y se codificó cada una de las variables para poder realizar posteriormente el análisis estadístico descriptivo y analítico.

Estadística descriptiva: se realizó con medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizaron con la prueba Chi-cuadrada.

Para la estadística analítica: en el modelo multivariado utilizamos regresión logística para las variables cuantitativas que hayan tenido significancia estadística en el modelo univariado.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a lo que se establece en La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México en el Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo I Disposiciones comunes Art. 14 La investigación en seres humanos debe desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Art. 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, esta investigación se clasifica en la siguiente categoría: Investigación sin riesgo puesto que no se realizó intervención alguna o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes en el estudio ya que se trató de un estudio observacional descriptivo y se hizo el interrogatorio con el cual no se le generó ningún daño al participante por lo que de acuerdo al artículo 23 del Título segundo de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México. La elaboración de la carta de consentimiento informado cumple con todos los apartados éticos que se requieren.

Con bases legales y éticas vigentes, preservando el respeto a los participantes, se realizó la investigación, previamente aprobado tanto por el Comité Local del IMSS. Se realizó la entrevista para explicación del estudio y firma de la carta de consentimiento informado para iniciar el interrogatorio y la revisión del expediente clínico físico y electrónico.

De la misma forma, bajo los requisitos solicitados por el área de Dirección y La normativa internacional de ética médica, define los principios que deben guiar cualquier investigación con seres humanos, complementándose entre sí, como el código de Nuremberg que se centra principalmente en los derechos del paciente como parte de la investigación, y la Declaración de Helsinki, que pone especial énfasis en las obligaciones del propio investigador.

En lo que respecta a la normativa nacional, se realizó una revisión del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud con base a los principios básicos de bioética como la *autonomía*, con la decisión propia para elegir su participación en la investigación por medio del

procedimiento de consentimiento informado; *beneficencia*, la información generada permitirá saber cuales son las manifestaciones gastrointestinales y alteraciones hepáticas de los pacientes con COVID-19; *confidencialidad*, al salvaguardar la información recabada, la cual se manejará exclusivamente por los investigadores, de forma discreta y segura; *justicia*, porque todos los pacientes que acepten participar son elegibles inicialmente, independientemente de que después se modifiquen con los criterios de exclusión, y *no maleficencia*, ya que los datos recabados no les representa riesgo alguno.

Se dio prioridad al mantenimiento de la *privacidad*, al evitar manejar datos personales sobre los participantes; *confidencialidad* en lo referente a lo que nos permiten hacer y no hacer con sus datos; y *anonimato* al no otorgarse información alguna que permita la identificación de los participantes, lo cual queda asentado en su consentimiento. Se usó un código de números y el almacenamiento de todos los formularios y datos, particularmente la información con identificadores individuales resguardado por el investigador principal y de conocimiento al personal del Instituto Mexicano del Seguro Social, con un respaldo electrónico. Además de obtener el permiso por parte de la dirección general del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, el protocolo será sometido a valoración por parte de la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud del IMSS, bajo la normatividad institucional vigente y consistente con la Ley para la Protección de Datos Personales (diario oficial 30 de septiembre de 2005) y con lineamientos internacionales sobre documentos electrónicos.

La carta de consentimiento informado fue por escrito donde se puso la firma el participante pues se detalla: 1) el propósito del protocolo de investigación; 2) significado de cada participación en el estudio; 3) mantenimiento de su confidencialidad; 4) el derecho a rehusar su participación sin perjudicar su relación con la institución o individuos afiliados a la investigación, 6) derecho a interrumpir su participación en cualquier momento. De haber comprendido la información recibida y aclarado todas las dudas surgidas, se solicita su autorización para colaborar con el estudio. Se utilizó el formato institucional para la elaboración de la carta de consentimiento informado.

La carta de consentimiento informado se puede observar a detalle en el apartado de **Anexos**, donde se deja claro que en caso de alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, pueden comunicarse con los asesores responsables del proyecto o directamente con el Comité

de Ética del Instituto.

El manejo de resultados fue llevado a cabo por los investigadores principales. Se dio informe de ello al IMSS sobre los resultados como lo solicita la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud sin afectar los intereses de los participantes.

RECURSOS

Recursos humanos

Residente de gastroenterología

1. Tutores de tesis (2)

Recursos materiales:

Computadora personal, impresora, programa SPSS, tinta para impresora, hojas blancas.

Recursos económicos:

Este trabajo no requiere inversión extra a la que normalmente se hace en la evaluación de los pacientes con COVID-19. Los consumibles serán aportados por los investigadores; no se ocuparán recursos institucionales.

FINANCIAMIENTO

El trabajo no recibirá financiamiento extrainstitucional, ni por parte de ninguna asociación o industria farmacéutica. La unidad cuenta con las instalaciones propias para la elaboración del proyecto.

FACTIBILIDAD

El estudio cumple con criterios técnicos para su realización, ya que los datos se obtendrán por interrogatorio directo a los pacientes y de los expedientes clínicos.

En cuanto al aspecto financiero, no ocasionará gasto alguno a los derechohabientes ni al hospital más allá de los generados por la atención habitual de los pacientes.

En el aspecto político y social, es un estudio factible, ya que no aborda evaluación de programas, cuestiones políticas del instituto, y socialmente aportará información que contribuirá al conocimiento de una enfermedad nueva en el mundo.

TRASCENDENCIA

La trascendencia de este estudio radica en proporcionar información de los síntomas gastrointestinales y alteraciones hepáticas en los pacientes con COVID-19 ya que es una enfermedad que ha causado muchas muertes no solo en nuestro país, también en el mundo, con el paso del tiempo se han descrito alteraciones que en un inicio no se habían tomado en cuenta.

Es una enfermedad que llegó para quedarse por lo que debemos conocer todos los espectros de la enfermedad así como los síntomas atípicos con los que pueden debutar los pacientes, ya que un gran número de pacientes inician únicamente con síntomas gastrointestinales.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observan las características basales de los pacientes con PCR para SARS-CoV2 positiva que tuvieron síntomas gastrointestinales y/o alteración en pruebas de función hepática. Se obtuvo una muestra de 84 pacientes en total en el período de realización del estudio con una edad media 59 años. El 65% de los pacientes fueron de sexo masculino, se encontraron como comorbilidades más comunes hipertensión arterial sistémica (51%), diabetes tipo 2 (38%), obesidad (26%). No se encontraron pacientes con cirrosis u otra afección digestiva severa en la población de estudio.

Tabla 1. Características de los pacientes con COVID-19	
Total de pacientes (n=84)	
Sexo No. (%)	
Hombres	55 (65.4)
Mujeres	29 (34.6)
Edad ,años, Media \pm DE	59 (\pm 13.38)
Peso, kg, mediana	76.5 (69-86)
Talla, mt, mediana	1.68 (1.57-1.72)
Índice de masa corporal, mediana	27.48 (25.35- 31.08)
Diabetes (%)	32 (38.1)
Hipertensión arterial sistémica (%)	43 (51.2)
Obesidad (%)	22 (26.2)
EPOC (%)	1 (1.2)
Cirrosis (%)	0
Enfermedad renal crónica (%)	2 (2.4)
Neoplasias (%)	0
Tabaquismo (%)	1 (1.2)

Etilismo	23 (27.4)
Inmunosupresión (%)	1 (1.2)
Inmunodeficiencia	0
DE= Desviación estándar.	

Se recolectaron estudios de laboratorio en la población de estudio (tabla 2) donde se observó parámetros con alteraciones importantes, entre ellos el recuento total de linfocitos presentando linfopenia en 69% con una mediana de 745 linfocitos, la mayoría de los pacientes diabéticos presentaron niveles elevados de glucosa con un valor promedio de 128 mg/dl, se observó alteración en pruebas de función hepática con mayor involucro de aminotransferasas con elevación de AST en 38 pacientes 45% , ALT en 36 pacientes de 42%, elevación de GGT en 30 pacientes un 34% , FA elevada en 11 pacientes (13%) elevación de deshidrogenasa láctica en 58 pacientes en con una mediana de 396. Se observó elevación del fibrinógeno (91.6%) con una mediana de 661, Dímero D (46.42%) con una mediana de 1.04, Proteína C reactiva (89.28%) con una mediana de 9.04, ferritina 75% con una mediana de 810.

Tabla 2. Variables de laboratorio	
Total de pacientes (n=84)	
Hemoglobina, mediana g/dl	15.3 (13.6-16.27)
Plaquetas, mediana #	252,000(189,500-318,250)
Leucocitos, mediana #	9.73 (7.92-12.58)
Neutrófilos, mediana #	8.29 (6.12-11.60)
Linfocitos, mediana #	745 (520-997)
Glucosa, mediana mg/dl	128.5 (109-187)
Urea, mediana mg/l	40 (28.35-59)
Creatinina, mediana mg/dl	0.86 (0.74-1.19)
Bilirrubina Total, media mg/dl	0.75 ± 0.31
Albúmina, mediana g/dl	3.6 (3.22-3.8)
AST, mediana U/L	35 (25-52.7)
ALT, mediana U/L	35 (25-56)
GGT, mediana U/L	76 (47.75- 149)
FA, mediana U/L	85 (62.25-116)
DHL, mediana U/L	396 (324-472)
INR, mediana INR	1.09 (1.01-1.16)
Fibrinógeno, mediana mgdl	661 (564-740)
Dímero D, mediana µg/ml	1.04 (0.54-2.29)
Ferritina, mediana ng/ml	810 (456-1251)
PCR, mediana mg/dl	9.4 (4.1-15.92)

En cuanto a los síntomas generales evaluados en la hoja de recolección (tabla 3) se encontró que la fiebre se encontró en casi 80% de los pacientes, siguiendo en orden de frecuencia disnea (69%), cefalea(66.7%), mialgias (63%), tos (59%), artralgias (53%) y anosmia 33%).

Tabla 3. Síntomas generales en población estudiada	
Fiebre (%)	67 (79.8)
Tos (%)	50 (59.5)
Cefalea (%)	56 (66.7)
Disnea (%)	58 (69)
Mialgias (%)	53 (63.1)
Artralgias (%)	45 (53.6)
Anosmia (%)	28 (33.3)

Se encontró como hallazgo 12 pacientes (10.02%) que presentaron únicamente síntomas gastrointestinales iniciales, de los cuales la diarrea fue el síntoma predominante, desarrollando disnea aproximadamente 5-7 días posterior a inicio de síntomas. En cuantos a síntomas gastrointestinales (tabla 4) la prevalencia fue del 71% (60/84), la diarrea se presentó en 53% de los pacientes con un promedio de 4 evacuaciones al día referidas, seguido de disgeusia (36.9%), vómitos en (26%), singulto (20%), dolor abdominal (12%) y náuseas en (5%).

Tabla 4. Síntomas gastrointestinales	
Disgeusia (%)	31 (36.9)
Diarrea (%)	45 (53.6)
Vómito (%)	26 (31)
Dolor abdominal (%)	12 (14.3)
Singulto (%)	20 (23.8)
Náuseas (%)	5 (6)

En la tabla 5 se observan los resultados de análisis multivariado en donde se comparó la asociación de variables en pacientes que tenían alteración en pruebas de función hepática, como resultados relevantes se encontró que el sexo masculino suponía un riesgo mayor de presentar dichas alteraciones hepáticas(OR 2.33 IC: 0.93-5.84), así mismo el incremento del índice de masa corporal con IMC \geq 25

también mostró tendencia a presentar mayor riesgo de incremento en química hepática(OR 2.1 IC: 0.693-6.7) sin embargo no se encontró significancia estadística con P=0.68 y P=0.17 respectivamente, las demás variables no mostraron asociación al análisis por subgrupos.

Tabla 5. Análisis multivariado. Resultados COVID-19.

variable	Con Alteraciones hepáticas	Sin alteraciones hepáticas	OR (odds- Ratio)	IC 95%	P
Edad					
≥60 años	23(57.5%)	17 (42.5%)	1.06	0.44-2.54	0.883
<60 años	26 (59.1%)	18 (40.9%)			
Sexo (n)					
Hombres(55)	36 (65.5%)	19 (34.5%)	2.33	0.93-5.84	0.68
Mujeres(29)	13 (44.8%)	16 (55.2%)			
Índice de masa corporal (n)					
≥25 (66)	36 (54.5%)	30 (45.5%)	2.1	0.693-6.7	0.17
<25 (18)	13 (72.2%)	5 (27.8%)			
Obesidad (n)					
Sí (22)	13 (59.1%)	9 (40.9%)	1.04	0.38-2.80	0.93
No (62)	36 (58.1%)	26 (41.9%)			
Consumo de alcohol (n)					
*Sí (23)	13(56.5%)	10 (43.5%)	0.90	0.34-23	0.83
No (61)	36 (59%)	25 (41%)			
Consumo de tabaquismo (n)					
Sí (1)	1(100%)	0	1.72	1.43-2.07	0.583
No (83)	48 (57.8%)	35 (42.2%)			

Diabetes (n)					
Sí (32)	17 (53.1%)	15 (46.9%)	0.70	0.291-1.72	0.44
No (52)	32 (61.5%)	20 (38.5%)			
Hipertensión (n)					
Sí (43)	25 (58.1%)	18 (41.9%)	0.98	0.41-2.3	0.97
No (41)	24 (58.5%)	17 (41.5%)			
Neumopatía crónica (n)					
Sí (1)	0	1 (100%)	2.4	1.88-3.1	0.234
No (83)	49 (59%)	34 (41%)			
Enfermedad Renal Crónica (n)					
Sí (2)	1 (50%)	1 (50%)	0.70	0.43-11.72	0.80
No (82)	48 (58.5%)	34 (41.5%)			
*Prueba exacta de Fisher.					

DISCUSIÓN

Este estudio fue realizado con la finalidad de poder determinar cuáles son los síntomas gastrointestinales y alteración en pruebas de funcionamiento hepático que predominan en nuestra población. Se ha determinado que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como un receptor viral, el ACE2 es un importante regulador de inflamación intestinal, un sitio importante de expresión de ACE2 es a nivel gastrointestinal especialmente en enterocitos del intestino delgado proximal y distal. (5) se han determinado en múltiples estudios epidemiológicos diferentes fases de la enfermedad, la fase inicial, período inicial de infección, está marcada por carga viral elevada y actividad inflamatoria disminuida, con pocos síntomas, y en esta etapa observando síntomas gastrointestinales. (17)

Distintos meta análisis han determinado los síntomas generales que predominan en la infección por SARS-CoV-2 encontrando que la fiebre es el síntoma principal con 81% de los casos, seguido de tos 58%, fatiga 38%, disnea 26%. (5,18) En un estudio publicado de la población de nuestro país por Fernandez et al encontraron que de los síntomas predominantes para el diagnóstico por COVID-19 fueron fiebre 60%, tos 56%, cefalea en 50%, mialgias o artralgias 38% y odinofagia 36%, en nuestro estudio encontramos una prevalencia similar con fiebre en 67%, cefalea 56%, mialgias 53%, tos 50%, artralgias 45% y anosmia en 28% de los pacientes estudiados. (19)

En cuanto a los síntomas gastrointestinales se había observado mucha heterogeneidad inicial, el resultado en nuestra población estudiada arrojó una prevalencia del 71%, con un 14% de pacientes con síntomas gastrointestinales como síntomas iniciales de la enfermedad, la diarrea fue el síntoma más prevalente en 53% de la población estudiada, seguida de disgeusia y vómito. Esto se puede comparar con datos internacionales de reportes y meta análisis donde se demuestra un estimado en prevalencia global de síntomas gastrointestinales de 15-21%, siendo la diarrea igual el síntoma más prevalente con 9% y náusea y/o vómito con un 6%. (5,11,13) En México se tienen datos de dos estudios el primero Remes-troche et al encontró una prevalencia del 23%, en este reporte se observó que la diarrea se presentó en 17%, dolor abdominal en 9.8% y vómitos en 7%; (15) en el estudio de Fernández et al se encontró una prevalencia del 10%, sin embargo en este estudio epidemiológico reportan una alta prevalencia de diarrea (74%) en la población con síntomas gastrointestinales, dolor abdominal en 63% y

vómitos en 49%.(19) Estos últimos datos son más consistentes con lo encontrado en nuestro estudio, explicado de igual modo por la mayor identificación de síntomas gastrointestinales al interrogatorio dirigido más exhaustivo a los pacientes que se presentan en los servicios de urgencias que pudiesen ser manifestaciones iniciales de la enfermedad y que se han obtenido con mayor evidencia al momento de nuestro estudio. Como dato agregado de severidad se encontró desarrollo de disnea en 69% de los pacientes con un tiempo aproximado de 5-7 días desde el inicio de los síntomas gastrointestinales, sin embargo esta alta prevalencia se puede explicar por el número de pacientes atendidos en este hospital de referencia donde los casos leves eran egresados a tratamiento ambulatorio. Los síntomas gastrointestinales se han estudiado como factor de riesgo de severidad, encontrando en los últimos meta análisis que es el dolor abdominal el síntoma gastrointestinal asociado con progresión de la enfermedad y severidad de la misma, es de notar que el dolor abdominal tuvo una baja prevalencia en nuestra población, y se ha visto que esto depende de la región de la población estudiada, en nuestro estudio los pacientes con requerimiento de ventilación mecánica asistida fueron excluidos por lo que no se puede corroborar dicho dato en pacientes con enfermedad severa. (20,21)

El daño hepático en la infección por COVID-19 y la alteración en las pruebas de función hepática se presume por varios mecanismos, incluyendo la propia acción del virus en el sistema inmune de las células hepáticas y la toxicidad de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección. A nivel hepático publicaciones recientes han sugerido que el virus se puede unir a los receptores ACE-2 localizados en los hepatocitos, especialmente en colangiocitos donde su expresión es mayor (17). en nuestro estudio se tuvo como parte del objetivo principal identificar alteraciones en la química hepática y el patrón predominante, se obtuvieron datos demográficos y laboratorios al ingreso previo a la administración de medicamentos intrahospitalarios y se identificaron a pacientes que cursaban con alteraciones en la química hepática 38%, siendo este rango reportado tan amplio como de hasta un 15-65% asociado en muchos casos a los valores de cada laboratorio, de estos se identificaron elevación de ALT en 42% y de AST en 45%, lo que corresponde con los datos obtenidos en estudios publicados donde se ha estimado que ocurren incrementos leves (1-2 veces el límite superior normal) en ALT en 29-39% y 38-63% en elevación de AST, constatando en nuestra población elevaciones aproximadas a estas cifras, también se ha visto una clara tendencia a la elevación de AST comparada con ALT durante el curso de la

enfermedad por COVID-19, lo que puede ser atípico para un patrón clásico de daño hepatocelular fuera de enfermedades como alcoholismo, daño hepático inducido por fármacos, hepatitis isquémica y cirrosis. Cabe recalcar que 22% de la población estudiada correspondía con obesidad y una gran proporción con sobrepeso actualmente siendo también causa de estudio de alteración de la química hepática. Posterior a que el paciente ingresara y en seguimiento de laboratorio las pruebas de función hepática alteradas suponían un gran reto ya que se tenía el uso de medicamentos en muchos casos hepatotóxicos y que en caso de los pacientes se continuaba el uso común de antimicrobianos por lo que se tomaron valores iniciales de los estudios de laboratorio y no posterior al uso de medicamentos confusores. Se ha hipotetizado que la alteración de las pruebas de función hepática son valor pronóstico, en un estudio realizado por Wong et al, se encontró que estas alteraciones se encontraban más frecuentes y con valores más elevados en paciente con enfermedad severa por COVID-19, sin embargo esto aún continúa en debate, metaanálisis actuales han encontrado estudios con reporte de mayores desenlaces negativos como choque séptico, ingreso a UCI, requerimiento de ventilación mecánica y muerte. Sin embargo estos estudios se han encontrado con sesgos al encontrar que estos pacientes requieren monitorización mas exhaustiva de laboratorios y tratamientos que pudiesen condicionar más detección de alteraciones, otros estudios no encontraron asociación entre elevación de enzimas hepáticas y mortalidad, y otros más encontraron que elevaciones especialmente de AST y ALT por encima de 5 veces el límite superior normal se asociaban a mayor mortalidad, tomando en consideración esto último para considerar a estas alteraciones como un valor de alarma y mayor severidad. En nuestro estudio excluimos pacientes con ventilación mecánica invasiva y/o con uso de medicamentos experimentales, la primera por la falta de información para a herramienta de recolección de datos e interrogatorio directo además de probables tratamientos no mencionados y la segunda porque en algunos pacientes se utilizaron medicamentos aún experimentales sin un adecuado perfil de seguridad documentado, estos suponían factores extras no identificados que pudieran estar en relación a la alteración en química hepática, por lo anterior no se tomó el desenlace de mortalidad como un objetivo a evaluar. (20,21,22)

Así mismo en esta unidad de tercer nivel donde se realizó este estudio pudimos observar que los síntomas gastrointestinales no eran especialmente predominantes en los pacientes cirróticos o con otra afección gastrointestinal, teniendo una gran población cautiva en seguimiento de hepatopatía sin observar

tampoco mayor descompensación o gravedad, sin embargo los pacientes graves se excluyeron de este estudio, en una revisión actual por Marjot, et al, observaron en cohortes de pacientes con hepatopatía crónica mayor descompensación en pacientes cirróticos asociados a inflamación sistémica, disfunción inmune asociada a la cirrosis, coagulopatía y disbiosis intestinal. (21,22)

CONCLUSIONES

En este estudio prospectivo realizado en un centro de referencia de tercer nivel en la ciudad de México se encontró una prevalencia de síntomas gastrointestinales de 71% de la población estudiada, siendo la diarrea el síntoma más prevalente con un promedio de 4 evacuaciones al día referidas, 14% de los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales aislados como síntomas iniciales. En cuanto a alteración en las pruebas de funcionamiento hepático se encontró en el 38% de la población estudiada con mayor afectación de AST en 45% de los pacientes con respecto a ALT 42% y sin patrón colestásico significativo, que corrobora los datos obtenidos de predominio de un patrón de afección hepatocelular atípico, así mismo el 45% de los pacientes estudiados tuvieron alteración en laboratorios que fungen como predictores de severidad y progresión de la enfermedad sin embargo no se obtuvo significancia estadística como predictor de mortalidad, ya que se excluyeron pacientes con estatus de ventilación mecánica asistida como

REFERENCIAS

1. Quan L, Huang T, Wang Y, Wang Z, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 1-7.
2. Han M, Regueiro M, Sandhu D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (19): 2323-2332.
3. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020.
4. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now?. *Arab Journal of Gastroenterology* 2020; 21: 3-8.
5. Ren M, Qiu Y, Shen He J, Tan J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with covid 19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.
6. Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, Boregowda, et al. Clinical Insights into the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Digestive Diseases and Sciences* 2020.
7. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, et al. Evidence for gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158: 1831-1833.
8. Ng S, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut* 2020; 69 (6): 973-974.
9. Schmulson M, Davalos M, Berumen J. alerta: los síntomas gastrointestinales podrían ser una manifestacion de COVID-19. *Revista de Gastroenterologia de Mexico* 2020.
10. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center 2020. COVID-19 Dashboard by the center for systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University.
11. Patel K, Patel P, Vunnam R, Hewlett A, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical Virology* 2020; 128: 1-5.
12. Cheung K, Hung I, Chan P, Lung K, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and virus Load in Fecal samples from the Hong Kong Cohort and systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020.

13. Nobel Y, Phipps M, Zucker J, Lebwohl B, et al. Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the united states. *Gastroenterology* 2020.
14. Wong S, Lui R, Sung J. Covid-19 and the digestive system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2020.
15. Remes J, Ramos A, Manriquez M, Martinez L, et al. Initial Gastrointestinal Manifestations in patients with SARS-CoV-2 in 112 patients from Veracruz (Southeastern Mexico). *Gastroenterology* 2020.
16. Buscarini E, Manfredi g, Brambilla G, Menozzi F. Gastrointestinal symptoms as Covid-19 onset in hospitalized Italian patients. *Liver Int* 2020.
17. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome *Translational research* 2020; 226.
18. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *JPrev Med Hyg* 2020; 61(3):304-312.
19. Fernandez M, Luna M, Campos A, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 104: 572-579.
20. Tellez L, Martin R. COVID-19 and liver disease: an update. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 (8): 472-480.
21. Wong J, Tan M, Zheng Q, Li J, et al. A systematic review and meta analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Liver Int* 2020; 40(9): 2095-2103.
22. Marjot T, Webb G, Barritt A, Moon A, et al. Covid 19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nature* 2021: 18: 348-364.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8
Revisión de la literatura	xx							
Elaboración del protocolo	xx							
Presentación a SIRELCIS	xx							
Recolección de datos		xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Análisis de datos y elaboración de la tesis								xx
Publicación de artículo.								xx

ANEXOS
CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE RECOLECCIÓN



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
 SOCIAL
 UNIDAD DE EDUCACIÓN,
 INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
 COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
 (ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

**MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y
 ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON COVID-19**

Lugar y fecha:

Ciudad de México a ___ de _____ de 2020

Número de registro:

En trámite

Justificación y objetivo del estudio:

En diciembre de 2019 en China se descubrió un nuevo virus llamado SARS COV2 que produce problemas respiratorios severos y ha ocasionado la muerte de muchas personas en todo el mundo. Sin embargo, se ha visto que en muchas ocasiones los pacientes inician con molestias gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, nauseas o vómito.
 El objetivo es analizar las manifestaciones en el sistema digestivo y en el hígado en quienes tienen COVID-19

Procedimientos:

Se realizará un interrogatorio acerca de antecedentes como diabetes, hipertensión o medicamentos que tome previamente; los síntomas gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, nauseas y vómito; se revisarán en su expediente datos de laboratorio.

Posibles riesgos y molestias:

La participación en este estudio no tiene riesgo para usted, ya que solo se le harán preguntas y se revisarán los datos de su expediente clínico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Usted obtendrá el beneficio de que se le dé tratamiento a las molestias que presente de su sistema digestivo. Y contribuirá a obtener conocimientos que puedan ayudar en el futuro a personas que tengan esta enfermedad.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

La revisión y los resultados de los datos obtenidos del interrogatorio y de su expediente se le informarán al concluir el estudio.

Participación o retiro:

Su participación es completamente voluntaria y puede retirarse en el momento que lo decida; esto no afectará de ninguna manera la atención que recibe en el instituto.

Privacidad y confidencialidad:

Puede estar seguro de que no se mencionará su nombre ni algún otro dato personal. Los expedientes son resguardados en el archivo clínico del hospital.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Elmer Vázquez Cruz Médico Internista- Residente de Gastroenterología. **Matrícula: 98376152** **Sitio de trabajo:** Departamento de Gastroenterología. **Adscripción:** Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SigloXXI IMSS Delegación Sur D.F. **Tel: 9997389813** **e-mail:** elmervazqz@gmail.com horario: 7:30 a 14:00 hrs

Colaboradores:

Asesor: Dra. Aleida Bautista Santos Médico gastroenterólogo **Matrícula:** 98374953 **Sitio de trabajo:** Departamento de Gastroenterología **Adscripción:** Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SigloXXI IMSS Delegación Sur D.F.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la comité de ética local del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

 Nombre y firma del sujeto

Dr. Elmer Vázquez Cruz

 Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

 Testigo 1

 Testigo 2

 Nombre, dirección, relación y firma

 Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES CON COVID-19

Hoja de recolección de datos

Nombre		Registro	
Número de Seguridad Social:			
Fecha de nacimiento:			
Teléfono:		Edad:	
Sexo	Mujer	Hombre	
Ocupación:		Fecha diagnóstico:	de
Peso:	Talla:	IMC:	
Diabetes mellitus		Hipertensión arterial sistémica	
Obesidad		Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Cirrosis hepática		Enfermedad renal crónica	
Cáncer en tratamiento.		Enfermedad inflamatoria intestinal	
Tabaquismo :		Uso de inmunosupresores.	
Infección crónica por VIH		Consumo de alcohol:	
Medicamentos:			
Fiebre		Tos	
Cefalea		Disnea	
Mialgias		Artralgias	
Anosmia		Disgeusia	

Diarrea (número de evacuaciones)		Nauseas	
Vómito		Dolor abdominal	
Singulto			
Hemoglobina		Plaquetas	
Leucocitos totales		Neutrófilos totales	
Linfocitos totales		Glucosa	
Urea		Creatinina	
Hemoglobina glucosilada		Bilirrubina total	
Bilirrubina directa		Albúmina	
Aspartato aminotransferasa		Alanin aminotransferasa	
Gamaglutamiltransferasa		Fosfatasa alcalina	
TP/TPT		INR	
Fibrinógeno		Dímero D	
Ferritina		Proteína reactiva	C
Serología VIH		Serología VHB	