



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTEATOSIS HEPÁTICA, UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE  
ENFERMEDAD SEVERA EN PACIENTES CON COVID-19: UN ESTUDIO DE  
TOMOGRFÍA COMPUTADA**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA - IGNACIO CHÁVEZ

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN:  
IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

PRESENTA:

**DRA. IBETH MELISSA ECHEVERRY BOLAÑOS**  
CIUDAD DE MÉXICO, 2021

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA  
FERNANDEZ.**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez

**DR. SERGIO ANDRES CRIALES  
VERA.**

Profesor titular del curso de  
Imagenología Diagnóstica y  
Terapéutica  
Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez/CT Scanner - UNAM



**INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGÍA  
IGNACIO CHÁVEZ**



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.

**TESIS DE POSGRADO**  
“ESTEATOSIS HEPÁTICA, UN FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE DE  
ENFERMEDAD SEVERA EN PACIENTES CON COVID-19: UN ESTUDIO DE  
TOMOGRAFÍA COMPUTADA”

---

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

---

**DR. SERGIO ANDRÉS CRIALES VERA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
IMAGEN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”  
UNAM - GRUPO CT SCANNER

---

**DRA. IBETH MELISSA ECHEVERRY BOLAÑOS**

ASPIRANTE AL GRADO DE IMAGEN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”  
UNAM - GRUPO CT SCANNER

**CIUDAD DE MÉXICO 2021**

## **DEDICATORIA:**

*A mis padres y a mi abuela, que desde la distancia han acompañado este proceso, sin su apoyo incondicional y esfuerzo, este logro no sería posible.*

## **AGRADECIMIENTOS:**

*En primera instancia agradezco a Dios por darme esta oportunidad y acompañarme durante todo este proceso.*

*A la universidad y al instituto por abrirme sus puertas, a mis maestros, por sus enseñanzas, dedicación y apoyo permanente.*

# CONTENIDO

## PÁGINA

---

<b>RESUMEN</b>	
.....	<b>6</b>
<b>OBJETIVO</b>	
.....	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
.....	<b>8</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	
.....	<b>10</b>
<b>RESULTADOS</b>	
.....	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	
.....	<b>23</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	
.....	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	
.....	<b>27</b>

## Resumen

**Introducción.** La esteatosis hepática (EH) tiene asociación con comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM), hipertensión (HT) y obesidad; comorbilidades comúnmente identificadas en pacientes con infección por COVID-19. En este documento, evaluamos si la presencia de EH por tomografía computada (TC) representa un factor de riesgo independiente para desarrollar neumonía severa por COVID-19.

**Métodos.** Incluimos 213 pacientes con prueba positiva de RT-PCR para COVID-19 y con TC del tórax. Registramos demografía, peso, estatura, historia de tabaquismo, diabetes, HT, enfermedad cardiovascular, pulmonar o renal. Los hallazgos por TC fueron categorizados con el sistema CO-RADs (1 = normal, 2 = inconsistente, 3 = indeterminado, 4 = hallazgos probables y 5 = hallazgos típicos de neumonía por COVID-19) y por el índice de severidad tomográfico ( $\geq 20/40$  se consideró enfermedad severa). Evaluamos también la presencia de EH al valorar la relación de densidad entre el hígado y el bazo ( $TC_{H/B}$ , definiendo a la esteatosis tomográfica como un índice  $TC_{H/B} \leq 0,9$ ). Usamos estadística descriptiva para el análisis de la información, así como pruebas estadísticas  $X^2$ , t de Student y regresiones logísticas.

**Resultados.** De los pacientes evaluados, el 61% correspondieron a sexo masculino, con una media de edad de 51,2 años, 48,3% fueron CO-RADs 1 y 51,7% CO-RADs 2-5. La enfermedad tomográfica severa fue diagnosticada en

103 pacientes, todos CO-RADs 5. Este grupo (enfermedad severa) fue el de mayor edad, en su mayoría hombres, y con una mayor prevalencia de obesidad, HT, diabetes y EH (69,9% vs 29%). En el análisis multivariado, la edad (OR 1.058, CI 95% 1.03-1.086,  $p < 0.0001$ ), el género masculino (OR 1.9, CI 95% 1.03-3.8,  $p = 0.04$ ), y la EH (OR 4.9, CI 95% 2.4-9.7,  $p < 0.0001$ ) permanecieron asociados.

**Conclusión.** La EH se asocia al desarrollo de neumonía grave en pacientes infectados por COVID-19. La determinación de la  $TC_{H/B}$  es una tarea muy sencilla de realizar en la práctica clínica o radiológica cotidiana y es de utilidad como factor predictor independiente de severidad por la infección.

## **Objetivo**

Determinar si la esteatosis hepática es un factor de riesgo independiente de enfermedad severa en pacientes con COVID-19, usando para tal fin la tomografía computada como método de diagnóstico.

## **Introducción**

Desde diciembre de 2019 se identificaron reportes de cuadros neumónicos de causa no conocida con rápida progresión a síndrome de distrés respiratorio agudo (SARS) en la ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei, China; lo que finalmente se identificó como un nuevo tipo de coronavirus causante de estos cuadros respiratorios severos (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés).

El virus causal de la infección es de tipo RNA con envoltura no segmentada. Se han identificado seis tipos de coronavirus que causan enfermedades en humanos, cuatro de estos cursan con síntomas respiratorios leves, mientras que los otros dos, el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio severo (SARS-CoV-1) han dado lugar anteriormente a epidemias con altas tasas de mortalidad.<sup>1</sup> Se cree que el brote de COVID-19 tiene un origen zoonótico, que comenzó en el mercado mayorista de mariscos húmedos de Huanan en Wuhan. El virus causante de SARS-CoV-2 es 80% idéntico al del SARS-CoV-1, siendo similar al genoma de los coronavirus de murciélago (96% idéntico). El virus ha demostrado ser extremadamente contagioso y propagarse fácilmente de persona a persona,<sup>2</sup> lo que permitió su rápida expansión inicialmente por países orientales y posteriormente a otros continentes. En México

se detectó el primer caso el 28 de febrero de 2020 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020.

Desde que comenzaron a surgir los primeros casos de la pandemia por COVID-19, se reconoció que ciertos grupos tenían un mayor riesgo de complicaciones por la infección viral. Los factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de complicaciones son la edad, diabetes, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico, entre otros.<sup>3</sup> También es bien reconocido que los pacientes con estas comorbilidades tienen mayor riesgo de esteatosis hepática (EH) y otras formas de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), que al mismo tiempo pueden empeorar estas condiciones.<sup>3-5</sup>

Esto es relevante ya que la prevalencia mundial de EH ha aumentado en las últimas dos décadas, y se ha calculado que el 24% de la población la padece.<sup>6</sup> La prevalencia estimada de EHGNA en México y otras regiones de América Latina es de alrededor del 20-29,9%, y del 30,4% respectivamente.<sup>7</sup> Actualmente la EHGNA es reconocida como la causa más importante de enfermedad hepática crónica a nivel mundial, manifestada por un espectro de anomalías hepáticas en ausencia de consumo excesivo de alcohol.<sup>8</sup>

La TC simple ha demostrado ser un método no invasivo útil para diagnosticar EH y cuantificar la severidad de la grasa hepática.<sup>7-9</sup> La EH reduce la atenuación del hígado, manifestándose como una disminución de la densidad del parénquima hepático respecto a lo normalmente esperado, que se cuantifica en Unidades Hounsfield (UH). Por el contrario, dado que el bazo está desprovisto de grasa, se puede utilizar como un control interno y varios métodos han demostrado una buena correlación con la esteatosis macrovesicular en la biopsia, como el índice de

atenuación hepática y la relación hígado/bazo ( $TC_{H/B}$ ), por lo que son utilizados en la práctica cotidiana como marcadores de EH.<sup>9</sup> Aunque la TC no es precisa en la evaluación de formas leves de EH ( $\leq 5\%$  del contenido de grasa), es un método confiable con alta especificidad en el diagnóstico de EH moderada a severa ( $\geq 20\%$  de infiltración de grasa).<sup>6,10</sup> Vale la pena mencionar que las tomografías computadas torácicas son útiles en diferentes escenarios de COVID-19 (diagnóstico, valoración de severidad, seguimiento),<sup>11</sup> y el volumen de escaneo incluye rutinariamente la parte superior del abdomen, por lo tanto se visualiza la mayor parte del hígado y el bazo. Por lo tanto, la EH por  $TC_{H/B}$  se puede evaluar en el mismo conjunto de datos.

Debido a la alta prevalencia mundial de EH y su relación con muchos trastornos asociados con complicaciones relacionadas con la infección por COVID-19, el objetivo del presente estudio es definir si la EH de acuerdo con los criterios por TC podría representar un factor de riesgo independiente adicional para la enfermedad severa, determinada por la puntuación de severidad por TC en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

## **Materiales y métodos**

Realizamos un estudio transversal entre el 16 de marzo de 2020 al 26 de mayo de 2020 que incluyó 213 pacientes consecutivos de dos instituciones diferentes, un centro no hospitalario ( $n = 143$ ) y un hospital ( $n = 70$ ). Los criterios de inclusión incluyeron pacientes con una prueba positiva RT-PCR (kit de extracción PureDireX, Bio-Helix, Taiwán) para COVID-19 obtenido de un hisopado

nasofaríngeo y orofaríngeo, en quienes se obtuvo una TC del tórax. Los registros clínicos de pacientes con COVID-19 fueron revisados en búsqueda de datos relevantes (edad, sexo, peso y altura, IMC, historia del tabaquismo y comorbilidades: diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar y enfermedad renal). La aprobación del comité local de ética médica se obtuvo antes del estudio y se renunció a un consentimiento informado.

#### *Técnica de TC y post-procesado*

Los pacientes fueron escaneados en dos equipos comerciales diferentes de TC de 16 cortes (Somatom Sensation 16, Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania) y de 512 cortes (Revolution CT, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) con kV de 100-120 y mA de 200-300 (modulación de corriente automatizada), factor de pitch de 1.375 y velocidad de rotación del tubo de rayos X de 0.5 seg en una sola respiración en inspiración. Las imágenes fueron reconstruidas con una matriz de 512 x 512, un grosor de corte de 0,6-1,25 mm con un incremento de 0,6-1,25 mm, y un filtro de Kernel de pulmón o B46f. El conjunto de datos fue analizado en una estación de trabajo dedicada (AW 4.7 GE Medical Systems o AW Server GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) por 2 radiólogos experimentados y las puntuaciones finales se determinaron por consenso cuando se observó discrepancia.

La interpretación y análisis de las TC incluyeron la identificación de áreas de opacidades en vidrio despulido (GGO por sus siglas en inglés), patrón en empedrado (es decir, opacidades en vidrio despulido con engrosamiento de los septos interlobulillares), consolidaciones y bandas cicatriciales de acuerdo con la nomenclatura estándar de la sociedad Fleischner,<sup>12</sup> y clasificado según el curso en

el tiempo en 4 categorías temporales como se describió anteriormente por Pan et al.<sup>13</sup> Además, también se registró la presencia de broncograma aéreo, signo del halo inverso o atolón, crecimiento cardíaco, dilatación de la arteria pulmonar principal, agrandamiento de ganglios linfáticos mediastinales, nódulos en árbol-en-gemación, calcificación de arterias coronarias y derrame pleural.

Los hallazgos por TC se clasificaron en 5 categorías de acuerdo con los criterios del Consenso de Expertos de la RSNA,<sup>14</sup> (Tabla 1) y el sistema CO-RADS del Grupo de Trabajo COVID-19 de la Sociedad Radiológica Holandesa<sup>15</sup> (Tabla 2). En estos sistemas de puntuación, los hallazgos de TC se clasifican desde hallazgos normales o inconsistentes hasta hallazgos típicos de neumonía por COVID-19. Además, el sistema de puntuación CO-RADS incluye una sexta categoría para pacientes con una prueba de RT-PCR positiva. De acuerdo con esto, todos los pacientes en nuestro grupo de estudio fueron categorizados como CO-RADS 6 por contar con la prueba positiva como criterio de inclusión.

**Tabla(1).** Descripción general de las categorías de CO-RADS y el nivel correspondiente de sospecha de compromiso pulmonar en COVID-19

CO-RADS y probabilidad de enfermedad*	Nivel de sospecha de afectación pulmonar por COVID-19	Resumen
CO-RADS 0	Exploración no interpretable	Técnicamente insuficiente para asignar una puntuación
CO-RADS 1	Muy bajo	Normal o no infeccioso
CO-RADS 2	Bajo	Típico para otra infección pero no COVID-19
CO-RADS 3	Características equívocas / indeterminadas	Compatibles con COVID-19, pero también otras enfermedades
CO-RADS 4	Alto	Sospechoso para COVID-19
CO-RADS 5	Muy alto	Típico para COVID-19
CO-RADS 6	N/A	Positivo para RT-PCR SARS-CoV-2

**Tabla (2).** Lenguaje de informes propuesto para hallazgos de TC relacionados con COVID-19

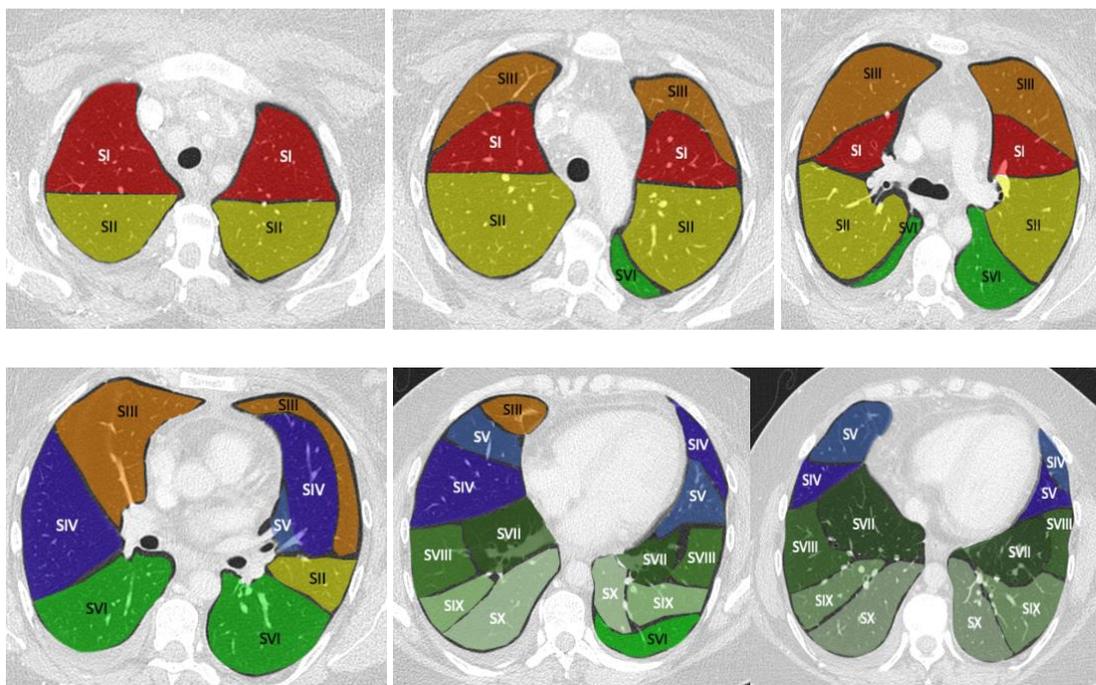
Actualmente, la mayoría de las organizaciones profesionales o los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. no recomiendan la TC de detección rutinaria para el diagnóstico o la exclusión de COVID-19			
<b>Clasificación por imágenes de neumonía COVID-19</b>	<b>Justificación</b>	<b>Hallazgos Tomográficos</b>	<b>Interpretación</b>
<b>Apariencia típica</b>	Imágenes comúnmente reportadas con características de mayor especificidad para neumonía por COVID-19	Opacidades en vidrio despulido periférico y bilateral con o sin consolidación o líneas interlobulillares visibles (empedrado)  Opacidades en vidrio despulido de morfología redondeada con o sin consolidación o líneas interlobulillares visibles  Signo del halo invertido u otros hallazgos de neumonía organizada	Comúnmente reportadas como imágenes características presentes de neumonía por COVID-19  Otros procesos como la neumonía por influenza, neumonía organizada, toxicidad de medicamentos y enfermedades del tejido conectivo puede producir un patrón de imagen similar
<b>Apariencia indeterminada</b>	Imágenes no específica de neumonía por COVID-19	Ausencia de características típicas y presencia de: Opacidades en vidrio despulido multifocal, difuso, perihiliar o unilateral con o sin consolidación que carece de distribución específica no	Las características de imagen pueden verse en neumonía (COVID-19), aunque no son específicas y pueden ocurrir con una variedad de procesos infecciosos y no infecciosos

		redondeadas no periféricas  Algunas opacidades en vidrio despulido pequeñas no redondeadas de distribución no periférica	
<b>Apariencia atípica</b>	Características poco frecuentes o no informadas de neumonía por COVID-19	Ausencia de características típicas o indeterminadas y Presencia de: consolidación aislada lobar o segmentaria sin opacidad en vidrio despulido Nódulos centrilobular “árbol en gemación” Cavitación pulmonar Engrosamiento septal interlobular con derrame pleural	Las características de imagen son atípicas o poco frecuentes para la neumonía (COVID-19). Se deben considerar diagnósticos alternativos
<b>Negativo para neumonía</b>	Sin características de neumonía	No hay características por TC que sugieran neumonía	Sin hallazgos tomográficos presentes que indiquen neumonía (Nota: la TC puede ser negativa en etapa temprana de COVID-19)

La estimación del involucro pulmonar se obtuvo mediante el cálculo del índice de severidad por TC torácica de acuerdo con la descripción original de Yang et al.<sup>16</sup> En resumen, los pulmones se dividen en 20 segmentos según la segmentación bronquial de Boyden: 10 segmentos en el pulmón derecho y 10 en el izquierdo. (Figura 1). Si el segmento es normal, se puntúa con 0, 1 si el hallazgo anormal representa menos del 50% del segmento, o 2 si involucra más del 50% del área

segmentaria. La puntuación total de la TC fue la suma de las puntuaciones de los segmentos individuales y osciló entre 0 (sin participación) y 40 (es decir, los 20 segmentos con involucro de más del 50% de su extensión). Un índice de TC  $\geq 20/40$  se consideró enfermedad severa debido a la correlación demostrada con peores desenlaces en este tipo de pacientes.<sup>15</sup>

**Figura 1. Esquema de la segmentación pulmonar de Boyden modificada.**



Número de segmento	Nombre del segmento	Número de segmento	Nombre de segmento
I	Apical	VI	Superior
II	Posterior	VII	Basal medial
III	Anterior	VIII	Basal anterior
IV	Lateral/lingular superior	IX	Basal lateral
V	Medial/lingular inferior	X	Basal posterior

La densidad hepática se midió promediando las UH de un ROI circular de 1,5 cm<sup>3</sup> en 4 áreas diferentes de ambos lóbulos, cada una separada por las venas hepáticas (segmentos 2, 4A, 8 y 7). La densidad del bazo se obtuvo a partir de un ROI de 1,5 cm<sup>3</sup> colocado en el parénquima. En ambos casos, los ROIs evitaron áreas de alta densidad (por ejemplo, calcificaciones) o de baja densidad debido a estructuras vasculares, quistes o puntos de entrada de vasos en el hilio. Se calculó la relación hígado/bazo (CT<sub>H/B</sub>) y se definió esteatosis si el índice por TC era  $\leq 0.9$ .<sup>1718</sup>

#### *Análisis estadístico*

Los datos cuantitativos se presentan como medias y desviaciones estándar, y los datos cualitativos se presentan como porcentajes. Utilizamos la prueba t-student y la prueba de Chi-cuadrada de acuerdo con la distribución variable. Realizamos análisis de regresión logística e informamos razón de momios (OR, odds ratio) con un IC del 95%.  $P \leq 0.05$  fue indicativo de una diferencia estadísticamente significativa al analizar las pruebas estadísticas. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el uso de software dedicado (SPSS, versión 24; IBM, Nueva York, NY).

#### **Resultados**

La Tabla 3 muestra las características basales de los 213 pacientes incluidos. Hubo 131 hombres y 82 mujeres, con una edad media de 51,2 años ( $\pm 14,8$  años).

Ciento ocho pacientes (50,7%) tuvieron al menos una de las comorbilidades estudiadas, siendo el sobrepeso el más prevalente en 36.6%, seguido de obesidad

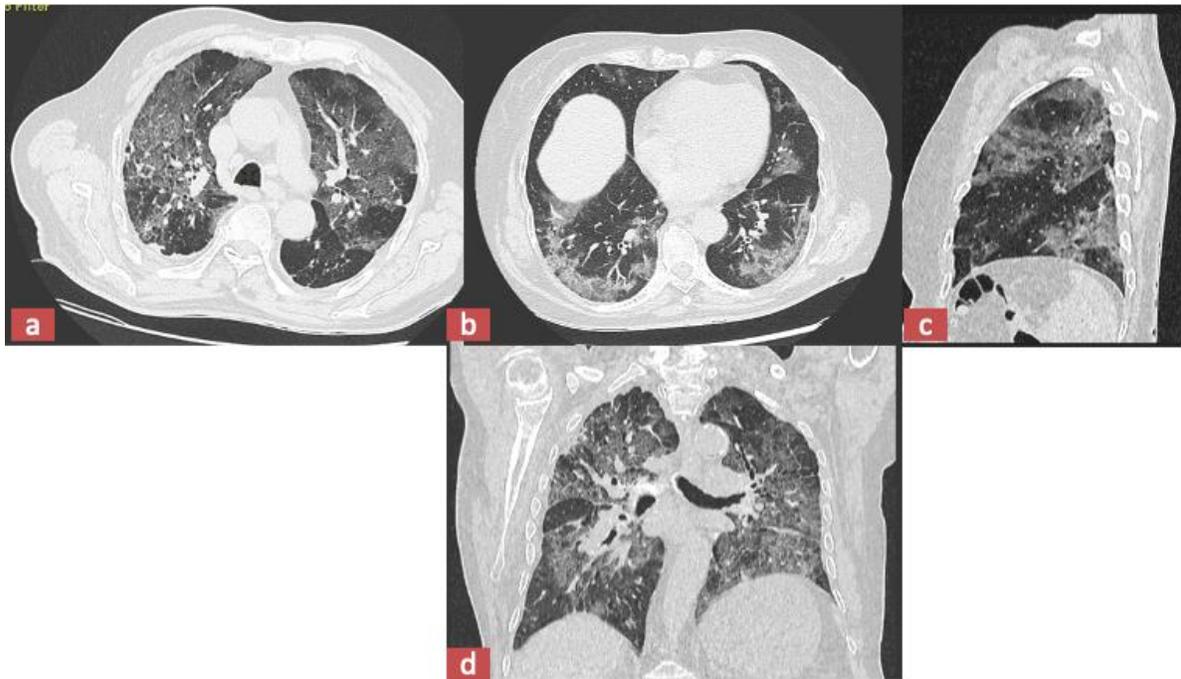
en 28.6% e hipertensión en 26,7%. Observamos esteatosis tomográfica en 104 pacientes (48,8%).

La Tabla 3 también muestra el resumen de los hallazgos tomográficos. La TC mostró hallazgos normales en el 48,3% de los casos (es decir, CO-RADs 1) y fue anormal en el 51,7% de los pacientes (es decir, CO-RADs 2-5). Las categorías CO-RADs 4 y 5 con alta y muy alta probabilidad de neumonía viral comprendieron el 48,8% de todas las exploraciones anormales (4,2% y 44,6% respectivamente), y casi la mitad de todos los pacientes tenían enfermedad grave (es decir, índice por TC  $\geq 20$ ) (48,4%), todos ellos CO-RADs 5. Casi dos tercios de los pacientes se encontraban en las fases tomográficas 1 y 3, donde predominan las opacidades en vidrio despolido y la consolidación, respectivamente.

Al comparar el grupo con enfermedad tomográfica severa (puntuación  $\geq 20$ ) frente al grupo con neumonía no grave, el primero tuvo mayor prevalencia de género masculino (71,6% vs 52,3%), obesidad (39,8% vs 18,1%), hipertensión (40,7% vs 13,6%), diabetes (29,1% vs 12,7%) y EH (69,9% vs 29%) (Tabla 2 y Figura 1). Las co-morbilidades restantes fueron similares entre los dos grupos.

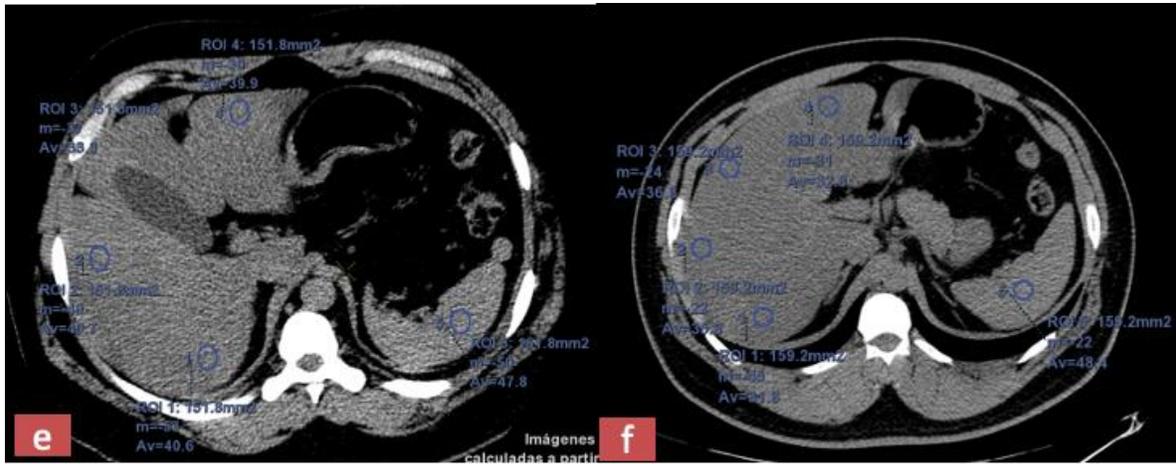
En el análisis de regresión logística, las únicas variables que permanecieron asociadas con la gravedad pulmonar por TC  $\geq 20/40$ , fueron la edad (OR 1.058, IC 95% 1.03-1.086,  $p < 0.0001$ ), el género masculino (OR 1.9, IC 95% 1.03- 3.8,  $p = 0.04$ ) y la EH (OR 4.9, IC 95% 2.4-9.7,  $p < 0.0001$ ). En otro modelo de regresión logística que consideró solo las variables edad, sexo masculino y una variable combinada de obesidad/esteatosis hepática, encontramos resultados similares para

la edad y el género; mientras que la combinación de obesidad y EH mostró un OR de 5.9 (IC 95% 2.6-13.7,  $p < 0.0001$ ).



**Figura 2. Puntuación de severidad por TC de tórax y TC<sub>H/B</sub>.**

Imágenes de TC simple de tórax en ventana para pulmón en un hombre de 55 años con neumonía por COVID-19. Imágenes en corte axial en la porción superior, media y basal del tórax (fig 2. a-c) y en reformateo coronal (fig 2. d) demuestran múltiples opacidades de vidrio despolido bilaterales que involucran más del 50% de algunos segmentos pulmonares. Estas son características por imagen típicas de neumonía por COVID-19, categorizado como CO-RADS 5. La puntuación de severidad por TC de tórax fue de 36.



**Figura 3.** Imágenes en corte axial del abdomen superior del mismo conjunto de datos (figs 3. e-f) demostración del posicionamiento y medición de ROI en el lóbulo hepático derecho, se demostró disminución en la atenuación del hígado (ROIs promedio de 33 UH) cuando se compara con el bazo (47 UH). La relación  $TC_{H/B}$  fue de 0,70.

**Tabla 3.** Características básicas de los pacientes.

Parámetro	Valor
Edad (a)	51,2 ± 14,8
Género	
M	131 (61.5%)
F	82 (28.5%)
Co-morbilidades	
Obesidad (IMC a 30 kg/m <sup>2</sup> )	61 (28.6%)
Sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )	78 (36.6%)
Diabetes mellitus	44 (20.6%)
Hipertensión	57 (26.7%)
Historial de tabaquismo	49 (23%)
Enfermedad cardíaca	13 (6.1%)
Enfermedad pulmonar	6 (2.8%)
Enfermedad renal	1 (0.4%)
Cualquier co-morbilidad*	108 (50.7%)
Esteatosis hepática por TC <sub>H/B</sub>	104 (48.8%)
Principales hallazgos de TC/fase tomográfica	
Opacidades de vidrio despolido/fase 1	61 (34.2%)
Patrón en empedrado/fase 2	31 (17.4%)
Consolidación/fase 3	54 (30.3%)
Cambios Cicatriciales/fase 4	32 (17.9%)
Hallazgos adicionales de TC	
Broncograma aéreo	73 (34.2%)
Signo de atolón	27 (12.6%)
Nódulos de árbol-en-gemación	4 (1.8%)
Agrandamiento de ganglios linfáticos	41 (19.2%)
Crecimiento cardíaco	27 /12.6%)
Dilatación de la arteria pulmonar principal	50 (23.4%)
Calcificación de las arterias coronarias	67 (31.4%)
Derrame pleural	4 (1.8%)
CO-RADS <sup>13</sup> /RSNA Consenso de Expertos <sup>14</sup>	
1 (normal)/sin neumonía	103 (48.3%)
2 (bajo riesgo)/hallazgos atípicos	2 (0.8%)
3 (indeterminado)/hallazgos indeterminados	4 (1.8%)
4 (alto riesgo)/hallazgos indeterminados	9 (4.2%)
5 (riesgo muy alto)/hallazgos típicos	95 (44.6%)
6 (RT-PCR positivo)/NA	213 (100%)
Puntuación de severidad por TC de tórax	
≤19	110 (51.6%)
≥20	103 (48.4%)

\* Incluye obesidad, sobrepeso, diabetes mellitus, hipertensión, historial de tabaquismo, enfermedades cardíacas, pulmonares y renales.

**Tabla 4.** Comparación de grupos con y sin severidad por TC torácica  $\geq 20$ .

Variable	Puntuación de severidad por TC de tórax		P
	$\leq 19$ , n = 110	$\geq 20$ , n = 103	
Edad, y $\pm$ DE	46,5 x 14,5	56,3 x 13,5	0.0001
Género masculino, n (%)	58 (52.3)	73 (71.6)	0.004
Obesidad, n (%)	20 (18.1)	41 (39.8)	<0.0005
Sobrepeso, n (%)	36 (32.7)	42 (40.7)	0.0007
Hipertensión, n (%)	15 (13.6)	42 (40.7)	<0.00001
Diabetes mellitus, n (%)	14 (12.7)	30 (29.1)	<0.003
Enfermedad pulmonar, n (%)	3 (2.7)	3 (2.5)	0.91
Enfermedad renal, n (%)	0 (0)	1 (1)	0.29
Cualquier comorbilidad, n (%)	40 (36.3)	68 (66)	0.000015
Esteatosis hepática, n (%)	32 (29)	72 (69.9)	<0.00001

## Discusión

En este estudio, fue posible demostrar que la EH se asocia de forma independiente con el desarrollo de neumonía severa por infección por COVID-19 según el puntaje de gravedad por TC de tórax. Esta asociación persiste tras ajustar para posibles comorbilidades, incluida la obesidad, con un aumento del riesgo (OR) de 4.9.

El análisis de datos derivados de la TC de tórax permite tanto la detección de la infección, la categorización de la severidad y la identificación de EH de forma rápida. Esto es relevante ya que en un estudio previo en población asiática por Zheng et al, se demostró que la obesidad incrementa la gravedad de COVID-19 y es aún mayor en personas con esteatosis asociada.<sup>19</sup> A diferencia de esos resultados, en nuestro estudio la obesidad no mostró una asociación significativa con el desarrollo de enfermedad grave; solo la edad y la EH mantuvieron significancia estadística. Esto podría ser el resultado de una definición diferente de obesidad (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> en Zheng et al frente a  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> en nuestro estudio) debido a diferentes etnias. Según un estudio de sobrepeso y obesidad en hombres de origen asiático, esta población puede desarrollar complicaciones de salud con IMC más bajos que otros grupos raciales/étnicos y tiende a tener porcentajes más altos de grasa corporal con IMC más bajos.<sup>20</sup> En efecto, los puntos de corte del IMC para el sobrepeso y la obesidad en los asiáticos se reducen a 23–27.4 kg/m<sup>2</sup> y  $\geq 27.5$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente, en comparación con los puntos de corte estándar del IMC para el sobrepeso (25–29.9 kg/m<sup>2</sup>) y la obesidad ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) en otras razas.<sup>20</sup> Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, la obesidad/EH combinada resultó en una asociación significativa con enfermedad grave con un OR 6.49, lo

que sugiere una fuerte asociación entre ellos. De acuerdo con estos hallazgos, Ji et al también informaron un mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave y un mayor tiempo de eliminación viral en pacientes con EHGNA.<sup>21</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que explican esta asociación son desconocidos y merecen investigaciones futuras. Sin embargo, hay evidencia de aumento de los niveles de interleucina-6 hepática y circulante en pacientes con EHGNA,<sup>22-24</sup> que podrían tener un papel aditivo/sinérgico en la promoción de una mayor gravedad de COVID-19. La obesidad y la NAFLD se han asociado con el incremento de la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  por células adiposas y células Kupffer.<sup>21</sup> Además, en pacientes con infección por COVID-19, la lesión hepática es la segunda en frecuencia,<sup>25</sup> después del compromiso pulmonar. Este daño podría estar asociado con la sobreactivación de las células de Kupffer, una respuesta de células T citotóxicas inducida por el virus y la inducción de una respuesta inmune innata desregulada.<sup>26</sup> Además, las biopsias de hígado post mortem en estos pacientes han mostrado esteatosis microvesicular.<sup>22</sup>

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Vale la pena mencionar que la precisión de la TC para la detección de esteatosis hepática depende del grado de infiltración grasa. Las áreas bajo la curva de la EH definidas por TC<sub>H/B</sub> en el diagnóstico de esteatosis hepática  $\geq 5\%$  y  $\geq 30\%$  son 0,732 y 0,925, respectivamente.<sup>16</sup> Por lo tanto, de acuerdo con nuestros resultados, la presencia de EH como un marcador de mayor riesgo de puntuación de gravedad por TC solo se puede aplicar a pacientes con EH moderada a grave ( $\geq 30\%$ ). Se necesitan más estudios para saber si las formas más leves de infiltración grasa imponen un mayor riesgo de formas graves de COVID-19 en esta población. No correlacionamos la

gravedad con otros marcadores. Sin embargo, las puntuaciones de severidad por TC se correlacionan con otras puntuaciones paraclínicas y clínicas, incluyendo una frecuencia respiratoria de 30/min, saturación de oxígeno en sangre en reposo  $\leq 93\%$ , o presión parcial de oxígeno en la sangre arterial ( $\text{PaO}_2$ )/concentración de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ )  $\leq 300$  mmHg. Con un valor de corte  $\geq 19.5/40$ , la puntuación de gravedad por TC tiene una sensibilidad del 83.3% y una especificidad del 94% en la identificación de infección severa, y un VPN de 96.3% para descartar formas graves.<sup>16</sup>

## **Conclusión**

La evaluación por TC de pacientes con infección aguda por COVID-19 ha constituido una práctica clínica cotidiana como parte del diagnóstico y evaluación de gravedad, sobre todo en aquellos pacientes con comorbilidades en los que se busca identificar riesgo de progresión rápida a enfermedad severa. Nuestros datos demostraron que el riesgo de gravedad de neumonía por COVID-19 medido con el puntaje de severidad por TC de tórax es mayor en aquellos con EH.

Por ello, recomendamos evaluar y reportar de forma rutinaria la TC<sub>H/B</sub> en tomografías computadas torácicas en pacientes con neumonía por COVID-19 como información añadida al médico tratante.

## Referencias

1. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(4):447-451. doi:10.1016/j.jacr.2020.02.008.
2. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications Margarita V. Revzin, Sarah Raza, Robin Warshawsky, Catherine D'Agostino, Neil C. Srivastava, Anna S. Bader, Ajay Malhotra, Ritesh D. Patel, Kan Chen, Christopher Kyriakakos, and John S. Pellerito *RadioGraphics* 2020 40:6, 1574-1599
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533
4. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic Fatty Liver Disease as a Cause and a Consequence of Metabolic Syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(11):901-10.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-23.
6. Fatiha Nassir, R. Scott Rector, Ghassan M. Hammoud, Jamal A. Ibdah. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 11, Issue 3 March 2015.
7. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018;24(7):908-922.
8. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15(1):11-20.
9. Zhang YN, Fowler KJ, Hamilton G, Cui JY, Sy EZ, Balanay M, Hooker JC, Szeverenyi N, Sirlin CB. Liver fat imaging-a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging. *Br J Radiol* 2018;91(1089):20170959.
10. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta- analysis. *Eur Radiol* 2011; 21: 87–97.
11. Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, Ghobrial RM, Busuttill R W, Lu, DSK. Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Related Liver Donors: Correlation between CT and Histologic Findings. *Radiology* 2004230(1):276–280.
12. Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med*. 2018 Nov 6;169(9):ITC65-ITC80.
13. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, Schluger NW, Volpi A, Yim JJ, Martin IBK, Anderson DJ, Kong C, Altes T, Bush A, Desai SR, Goldin J, Goo JM, Humbert M, Inoue Y, Kauczor HU, Luo F, Mazzone PJ, Prokop M, Remy-Jardin M, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM,

- Tomiyama N, Wells AU, Leung AN. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020;7:201365.
14. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246(3):697-722.
  15. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Zheng D, Wang J, Hesketh R, Yang L, Zheng, C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295(3):715-721.
  16. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko, JP, Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology*. Mar 25 2020, <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.
  17. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Jet Quarles van Ufford JT, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H, Krdzalic J, Schaefer-Prokop C, van Ginneken B, Brink M. CO-RADS - A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology* 2020;201473. doi:10.1148/radiol.2020201473.
  18. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, Luo Y, Gao C, Zeng W. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiology*. Mar 30 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>.
  19. Byun J, Lee SS, Sung YS, Shin Y, Yun J, Kim HS, Yu ES, Lee SG, Lee MG. CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images: development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with pathological reference standard. *Eur Radiol* 2019;29(8):4427-4435.
  20. Zhang Y, Wang C, Duanmu Y, Zhang C, Zhao W, Wang L, Cheng X, Veronese N, Guglielmi G. Comparison of CT and magnetic resonance mDIXON-Quant sequence in the diagnosis of mild hepatic steatosis. *Br J Radiol* 2018;91:20170587.
  21. Zheng K, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Liu WY, George J, Zheng MH. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154244.
  22. Mui P, Hill SE, Thorpe RJ. Overweight and Obesity Differences Across Ethnically Diverse Subgroups of Asian American Men. *Am J Mens Health* 2018, Vol. 12(6) 1958–1965.
  23. Jih J, Mukherjea A, Vittinghoff E, Nguyen TT, Tsoh JY, Fukuoka Y, Bender MS, Tseng W, Kanaya AM. Using appropriate body mass index cut points for overweight and obesity among Asian Americans. *Prev Med* 2014;65:1–6.
  24. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020;8:S0168-8278(20) 30206-3.

25. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, London R, Peduto T, Chisholm DJ, George J. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008;48:449-57.
26. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1372-1379.