



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"



**VALIDACIÓN PROSPECTIVA DE UN NUEVO ÍNDICE  
PRONÓSTICO BASADO EN DHL, AST Y ALT COMO  
MARCADOR DE RIESGO EN PACIENTES CON MAFLD  
Y COVID-19**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

**P R E S E N T A**

**JUAN MANUEL MAYORQUÍN AGUILAR**

**TUTOR:**

**DR. RICARDO ULISES MACÍAS RODRÍGUEZ  
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

Ciudad de México, octubre 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# ÍNDICE

1.- MARCO TEÓRICO .....	2
Introducción.....	2
Factores de riesgo asociados a COVID-19.....	3
Biomarcadores en pacientes con COVID-19 grave .....	6
Biomarcadores en enfermedad hepática .....	7
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
3.- JUSTIFICACIÓN.....	9
4.- HIPÓTESIS.....	9
5.- OBJETIVOS.....	10
6.- DISEÑO.....	10
7.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
9.- DISCUSIÓN.....	27
10.- CONCLUSIÓN .....	29
11. - REFERENCIAS .....	30
APÉNDICE .....	36

## **TÍTULO**

Validación prospectiva de un nuevo índice pronóstico basado en DHL, AST y ALT como marcador de riesgo en pacientes con MAFLD y COVID-19.

## **1.- MARCO TEÓRICO**

### **Introducción**

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) que inició en diciembre del 2019 en Wuhan, China, persiste como un gran problema de salud pública a nivel mundial, según datos proporcionados por la OMS, las personas infectadas por COVID-19 hasta octubre del 2021 ascienden a 237,383,711 alrededor del mundo, de las cuales 4,842,716 han fallecido por esta causa (1). En México hasta el momento se han acumulado 3,725,242 casos confirmados y 282,227 defunciones, representando el cuarto lugar en mortalidad a nivel mundial (2).

Se conoce que la enfermedad tiene un periodo de incubación de 1 a 14 días, aunque la mayoría de las personas inician los síntomas al 5to día. Posterior al periodo de incubación los síntomas más frecuentemente observados son fiebre, fatiga y tos. Otros síntomas menos frecuentes son tos productiva, cefalea, hemoptisis, diarrea, anorexia, faringodinia, dolor torácico, escalofríos, náusea y vómito(3).

De acuerdo a un reporte en China con más de 72,314 pacientes (4), el 81% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 cursaron asintomáticos o con síntomas leves, 14% presentaron un cuadro grave caracterizado por frecuencia respiratoria mayor a 30, y con una relación de presión arterial parcial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado menor a 300 y 5% presentaron un cuadro clínico crítico que se definió como insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o falla orgánica múltiple. Con una mortalidad global de los casos confirmados del 2.3%.

Aunque el virus SARS-CoV-2 es capaz de infectar a todos los grupos de edad, la media de edad de los infectados es alrededor de los 50 años (3–5), siendo los mayores de 60 años los que tuvieron más riesgo de presentar una forma grave de la enfermedad y por lo tanto mayor mortalidad. En el estudio de Zunyou y colaboradores

(4) no hubo ningún caso fatal en menores de 10 años y por el contrario en personas mayores de 80 años la mortalidad fue del 8%.

A diferencia de la tasa de casos confirmados y letalidad del 2.3% previamente comentada, la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en Estados Unidos (EU), Reino Unido, Italia y Alemania oscila entre el 10% y 26% (6–9); la cual se incrementa hasta 22 al 48% en los pacientes que requirieron una unidad de terapia intensiva (UTI). Por lo tanto, para fines de estratificación de riesgo, es crucial identificar las características clínicas que predisponen a los pacientes con infección por SARS-CoV-2 de desarrollar un curso grave de la enfermedad.

Los primeros reportes en pacientes hospitalizados demostraron que además de la edad existe otros factores de riesgo que pueden condicionar una forma grave de la enfermedad por SARS-CoV-2 como son: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, cáncer y enfermedad hepática crónica (4,10).

### **Factores de riesgo asociados a COVID-19**

En un metaanálisis (11) con 16,003 pacientes se encontró que padecer diabetes mellitus se asoció con una mayor mortalidad y prevalencia de infección grave por COVID-19 con una razón de momios de 1.9 (IC 95%: 1.37-2.64;  $p < 0.01$ ) y 2.75 (IC 95%: 2.09-3.62;  $p < 0.01$ ) respectivamente.

En un estudio reportado por Guan y colaboradores con 1590 pacientes con COVID-19 donde se analizó diferentes comorbilidades, se encontró que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tuvo una razón de momios de 2.68 (IC 95%: 1.4-5.0;  $p = 0.002$ ) para la admisión en la UTI, ventilación mecánica o muerte, incluso después del ajustarlo por edad y presencia tabaquismo (12). En este mismo estudio se encontró que la presencia de neoplasia maligna tuvo una razón de momios de 3.50 (IC 95%: 1.60-7.64;  $p = 0.002$ ) para los mismos desenlaces mencionados.

Mientras que el mal pronóstico de las infecciones respiratorias virales en pacientes con patología respiratoria crónica, cáncer activo o inmunosupresión es un hecho bien conocido, la marcada predilección de SARS-CoV-2 por los pacientes con riesgo cardiovascular e hipertensión arterial es un fenómeno que aún no ha sido bien explicado. En un metaanálisis con 46,248 pacientes se mostró una prevalencia de hipertensión arterial 17% y enfermedad cardiovascular 5% en pacientes con COVID-19 (13). En el estudio de Zunyou y colaboradores se reportó una mayor tasa de mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente 10.5% versus 2.6% de mortalidad de toda la cohorte (4). Estos desenlaces se encuentran sustentados en la fisiopatología de la infección por SARS-CoV debido a que el virus exhibe una fuerte unión a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 solubles y que se encuentra expresada en muchos órganos como son el corazón, los riñones, el intestino, el pulmón, el cerebro y el hígado (14). Por otro lado, existen reportes que COVID-19 puede inducir daño y disfunción miocárdica. En estudio con 138 pacientes en China se encontró que la elevación de los niveles de troponina y las anomalías electrocardiográficas son hallazgos frecuentes (15). Otro análisis de los pacientes en China subraya la importancia de la lesión cardíaca en COVID-19 grave (16); en alrededor del 20% de los pacientes se observó elevación de la troponina I y troponina I ultrasensible. Aquellos pacientes que presentaron con lesión miocárdica eran en promedio 10 años mayores y tenían mayor prevalencia de hipertensión arterial (59.8% vs 23.4%,  $p < 0.001$ ), diabetes (24.4% vs 12.0%,  $p = 0,008$ ), enfermedad coronaria (29.3% vs 6.0%,  $p < 0.001$ ) e insuficiencia cardíaca crónica (14.6 vs 1.5%,  $p < 0.001$ ). Sin embargo, el dato más relevante es la fuerte relación entre lesión miocárdica y mortalidad. La cual fue de hasta 51.2% en pacientes con lesión miocárdica versus 4.5% en pacientes sin ella ( $p < 0.001$ ).

La obesidad también se ha analizado como factor de riesgo de desarrollar una enfermedad grave por COVID-19. En estudio con 124 pacientes ingresados en la UTI se observó que un índice de masa corporal (IMC)  $> 35 \text{ kg/m}^2$  representó una razón de momios de 7.36 (IC 95%: 1.63-33.1) para necesidad de intubación mecánica invasiva en comparación de pacientes con IMC  $< 25$  (17). Esta asociación fue independiente de edad, sexo, y otras comorbilidades. Otro estudio en China con 383 hospitalizados por COVID-19 encontró que el sobrepeso y la obesidad se asociaron con mayor frecuencia de desarrollar neumonía grave en comparación con pacientes de peso

normal (18). Posteriormente se reportaron estudios con número mayor de pacientes que corroboraron los datos ya mencionados. De acuerdo a 2 cohortes en EU con más de 1000 pacientes cada uno, el tener obesidad con un IMC  $> 40 \text{ kg/m}^2$  se asoció con un aumento mayor al doble del riesgo de hospitalización en comparación con los pacientes de peso normal 2.45 (IC 95%: 1.78-3.36), independientemente de la edad, sexo, etnia y otras comorbilidades (19,20). Además, otros estudios apoyan que la obesidad es un factor importante que determina la gravedad del COVID-19 entre los pacientes hospitalizados. El estudio de Petrilli y colaboradores (19) se encontró una razón de momios ajustada de 1.52 (IC 95% 1.0-2.2) para enfermedad crítica en pacientes con un IMC  $\geq 40 \text{ kg / m}^2$  en comparación con pacientes de peso normal. En cuanto a la mortalidad, la relación con la obesidad parece algo menos clara. La mayoría de los estudios no pudieron confirmar asociaciones independientes estadísticamente significativas(19–21).

Otro factor de riesgo que se ha relacionado con COVID-19 es la enfermedad hepática crónica. Se ha demostrado que la enfermedad hepática avanzada (cirrosis hepática) es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19 y que los pacientes que se hospitalizan con ambas condiciones tienen una mortalidad entre el 32 y 40% (22–24) según el estudio analizado. Sin embargo, aún se mantiene en duda cual es el impacto real que tiene la enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD) en el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Se conoce que la MAFLD es muy prevalente a nivel mundial, se estima que alrededor del 20-30% de la población se encuentra afectada por esta entidad (25), incluso es más prevalente que otros factores de riesgo ya mencionados, debido a esto, se ha intentado establecer cuál es la asociación entre MAFLD y COVID-19 en diferentes estudios.

En un estudio reportado por Jil y colaboradores (26) con 202 pacientes hospitalizados con COVID-19 se encontró una prevalencia de MAFLD del 37%, del total de los pacientes 50% de los pacientes presentaron lesión hepática a su ingreso, definida como elevación de ALT mayor a 30 U/L para hombres y 19 para mujeres. Del total de pacientes del estudio 19% tuvieron progresión de la enfermedad por COVID-19. Los factores de riesgo relacionados y sus probabilidades en el análisis multivariado fueron tener más de 60 años 4.8 (IC 95%: 1.5-16.2), sexo masculino 3.1 (IC 95%: 1.1-9.4),

padecer alguna comorbilidad 6.3 (IC 95% 2.3-18.8) y MAFLD 6.4 (IC 95% 1.5-31.2). Los pacientes con MAFLD tuvieron un mayor riesgo de progresión de la enfermedad 44.7% versus 6.6%,  $p < 0.0001$  y con una mayor frecuencia de lesión hepática al ingreso hospitalario 70% versus 11.1%,  $p < 0.0001$ .

Otro estudio con 214 pacientes con MAFLD encontraron que los pacientes con obesidad respecto a los no obesos, tuvieron mayor probabilidad de tener una enfermedad grave con una razón de momios de 6.3 (IC 95% 1.16-34.5,  $p = 0.033$ ) ajustado para edad, sexo, tabaquismo diabetes, hipertensión y dislipidemia (27). Los autores mencionan que la interleucina-6 se encuentra muy relacionada a la tormenta de citocinas inducida por COVID-19, y que en pacientes con MAFLD y obesidad el aumento de la actividad inflamatoria en el hígado y grasa visceral se correlaciona con niveles aumentados de esta interleucina, lo que podría tener un papel sinérgico en la evolución de estos pacientes (27,28).

El grado de fibrosis en MAFLD también parece tener un papel importante en COVID-19. En un estudio con 212 pacientes con MAFLD que se clasificaron de acuerdo al puntaje de FIB-4 en bajo, moderado y alto riesgo de fibrosis. Ellos encontraron que los pacientes con MAFLD con puntajes de riesgo moderado o alto para fibrosis hepática tuvieron una mayor probabilidad de tener una enfermedad grave por COVID-19 (OR 4.6 IC 95% 2.31-9.49;  $p = 0.001$ ), y que esta fue independiente a otras comorbilidades (29). Los autores sugieren que la presencia de MAFLD con fibrosis avanzada podría exacerbar la tormenta de citocinas inducida por COVID-19, a través de la liberación de citocinas hepática pro-inflamatoria que se encuentran más activas que en pacientes sin fibrosis, contribuyendo así a desarrollar una forma grave de COVID-19.

### **Biomarcadores en pacientes con COVID-19 grave**

Los pacientes con enfermedad grave por COVID-19 pueden presentar diferentes complicaciones durante su evolución como el síndrome de insuficiencia respiratoria agudo (SIRA), lesión miocárdica, insuficiencia renal aguda, infecciones bacterianas, entre otras (30). Estas complicaciones ya mencionadas se asocian a diferentes



alteraciones en estudios de laboratorio como son leucopenia, eosinopenia y linfopenia, alteraciones en el tiempo de protrombina y elevación de los niveles séricos de dímero D, ferritina, deshidrogenasa láctica (DHL), transaminasas, creatinfosfocinasa (CPK) y troponina I (hs-Tpl) (30). Estos cambios se observan principalmente en pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (3,31). Los biomarcadores asociados con enfermedad grave que se han descrito son dímero D > 1000 ng/ml, CPK dos veces por arriba del valor superior normal, troponinas elevadas, linfocitos totales <800 mm<sup>3</sup> al momento del ingreso y ferritina >300 micro/L (32).

En pacientes con neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2 los niveles de DHL indican un incremento de la actividad y extensión del daño pulmonar (33). Asimismo, la DHL se ha encontrado como factor pronóstico de hospitalización. El grupo de Gong y colaboradores se encontró un incremento en los niveles de DHL en pacientes con COVID-19 grave en comparación con los pacientes no graves (34). Resultados similares fueron encontrados por Xiaochen Li et. al. en donde niveles de DHL mayores a 445 U/L se asociaban a una menor probabilidad de supervivencia a 30 días (35). Una revisión sistemática y meta análisis reportó que la DHL y la PCR son factores de riesgo independiente de gravedad, incrementando dicho riesgo 4 veces (36).

En el estudio de Yan L et al. se identificó a la DHL (>365 U/l), el conteo linfocitario (<14.7%) y la PCR (>41.2 mg/L) como las tres características paraclínicas que predicen riesgo de mortalidad con un 90% de precisión, presentando una forma sencilla de reconocer tempranamente casos graves (37).

### **Biomarcadores en enfermedad hepática**

Se conoce que los pacientes con lesión hepática aguda tienen incremento en los niveles de DHL, el cual se piensa que se debe a daño endotelial inducido por macrófagos activados durante la inflamación aguda, condicionando alteraciones de la microcirculación y un estado hipóxico en el hígado. De esta manera se ha sugerido que la DHL puede tener un papel discriminatorio en relación al diagnóstico de la etiología del daño hepático. En 1994 Cassidy et. al. establecieron que un corte del

cociente ALT/DHL de 1.5 podría diferenciar una hepatitis viral de una isquémica o inducida por paracetamol con una sensibilidad del 94% y especificidad del 84% (38).

Por otra parte, se debe considerar que la DHL sérica tiene una vida media más corta, lo que condiciona una normalización rápida de los niveles de DHL sérica cuando el daño hepático desaparece, de tal forma que se ha sugerido no solo como marcador diagnóstico sino también como un parámetro a evaluar durante la evolución de pacientes con lesión hepática aguda. La naturaleza ubicua de la DHL en el organismo humano, la hacen un biomarcador inespecífico pero sensible, el cual aplicado en el contexto de un daño orgánico nos puede dar información al momento del diagnóstico y para estimar un pronóstico.

En resumen y como se comentó previamente la infección por COVID-19 tiene un comportamiento clínico y desenlaces diferentes en cada persona, por la que ha sido necesario identificar factores de riesgo que se asocian a un mal pronóstico y contar con biomarcadores que tengan la capacidad de detectar tempranamente aquellos pacientes que desarrollarán una forma grave de la enfermedad, con el objetivo final de brindar un tratamiento oportuno que modifique el pronóstico en esta enfermedad.

Basado en lo anterior se han reportado algunos puntajes e índices pronósticos basados tanto en características clínicas, de laboratorios, hallazgos tomográficos o en ultrasonido pulmonar en población general y algunas subpoblaciones específicas, pero ninguno hasta el momento enfocado en la presencia de MALFD (39–44). Por lo que consideramos que debido alta prevalencia global de esta enfermedad el disponer de un índice pronóstico puede resultar útil para identificar a los individuos con riesgo de desarrollar resultados clínicos adversos.

## **2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La MAFLD tiene una prevalencia entre 10% y 30% en población general. Se ha demostrado en 2 metaanálisis que la presencia de MAFLD en pacientes con infección por COVID-19 se asocia a formas graves de la enfermedad y necesidad tanto de hospitalización, ventilación mecánica invasiva y terapia intensiva (45,46). Aunque se demostró en estudios que la obesidad y el grado de fibrosis hepática son factores de riesgo adicionales a MAFLD, hasta el momento no es posible identificar de manera temprana a los pacientes con MAFLD que progresarán a una forma grave de la enfermedad en pacientes, por lo que es necesario evaluar índices o puntajes pronósticos que faciliten la identificación oportuna de estos pacientes.

## **3.- JUSTIFICACIÓN**

Debido a la asociación entre MAFLD y desenlaces adversos en pacientes con infección por COVID-19 es necesario diseñar herramientas que identifiquen tempranamente a los pacientes que presentarán una forma grave de la enfermedad.

Hasta el momento no existe ningún puntaje o índice pronóstico descrito en la literatura mundial que logre identificar y clasificar adecuadamente a los pacientes con MAFLD y COVID-19. Por lo que en el siguiente estudio proponemos un índice pronóstico basado en DHL, AST y ALT al que denominamos índice LFN-COVID-19.

## **4.- HIPÓTESIS**

El índice LFN-COVID-19 logrará identificar adecuadamente a los pacientes con MAFLD y COVID-19 que desarrollaron desenlaces clínicos adversos.

## 5.- OBJETIVOS

- a) **Objetivo Primario:** Evaluar el desempeño pronóstico de un índice basado en DHL, AST y ALT como marcador de riesgo en pacientes con MAFLD y COVID-19 y su asociación con el desarrollo de desenlaces clínicos adversos y mortalidad.
- b) **Objetivos secundarios:**
- a. Determinar la prevalencia de MAFLD en pacientes con COVID-19 en nuestro estudio de cohorte.
  - b. Determinar la mortalidad global en nuestro estudio de cohorte
  - c. Determinar la mortalidad en pacientes con MAFLD y COVID-19 en nuestro estudio de cohorte.
  - d. Determinar los desenlaces clínicos adversos en pacientes con MAFLD y sin MAFLD.
  - e. Identificar las características clínicas asociadas a desenlaces clínicos adversos y mortalidad en pacientes con MAFLD y COVID-19.
  - f. Identificar los estudios bioquímicos relacionados a desenlaces adversos y mortalidad en pacientes con MAFLD y COVID-19.
  - g. Evaluar el desempeño pronóstico de un índice basado en DHL, AST y ALT como marcador de riesgo en pacientes sin MAFLD y COVID-19

## 6.- DISEÑO

Estudio de cohorte retrospectiva.

## 7.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en un centro de tercer nivel de atención de la Ciudad de México, que incluyó pacientes hospitalizados de marzo a mayo de 2020. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Instituto de Ética Institucional y el Comité de Investigación (Núm. Ref. 3777).

### *Pacientes*

Todos los pacientes ingresados en nuestro centro desde el 1 de marzo hasta el 19 de mayo de 2020, mayores de 18 años, de cualquier sexo, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

(RT-PCR) fueron incluidos en el estudio. Solo se incluyeron pacientes con enfermedad grave que requirieron tratamiento con oxígeno. No se incluyeron los pacientes trasladados desde o hacia otro hospital, los que solicitaron alta voluntaria o los que carecían de datos de seguimiento. El seguimiento y evaluación de los desenlaces clínicos se realizó mediante revisión del expediente electrónico.

#### *Pruebas bioquímicas*

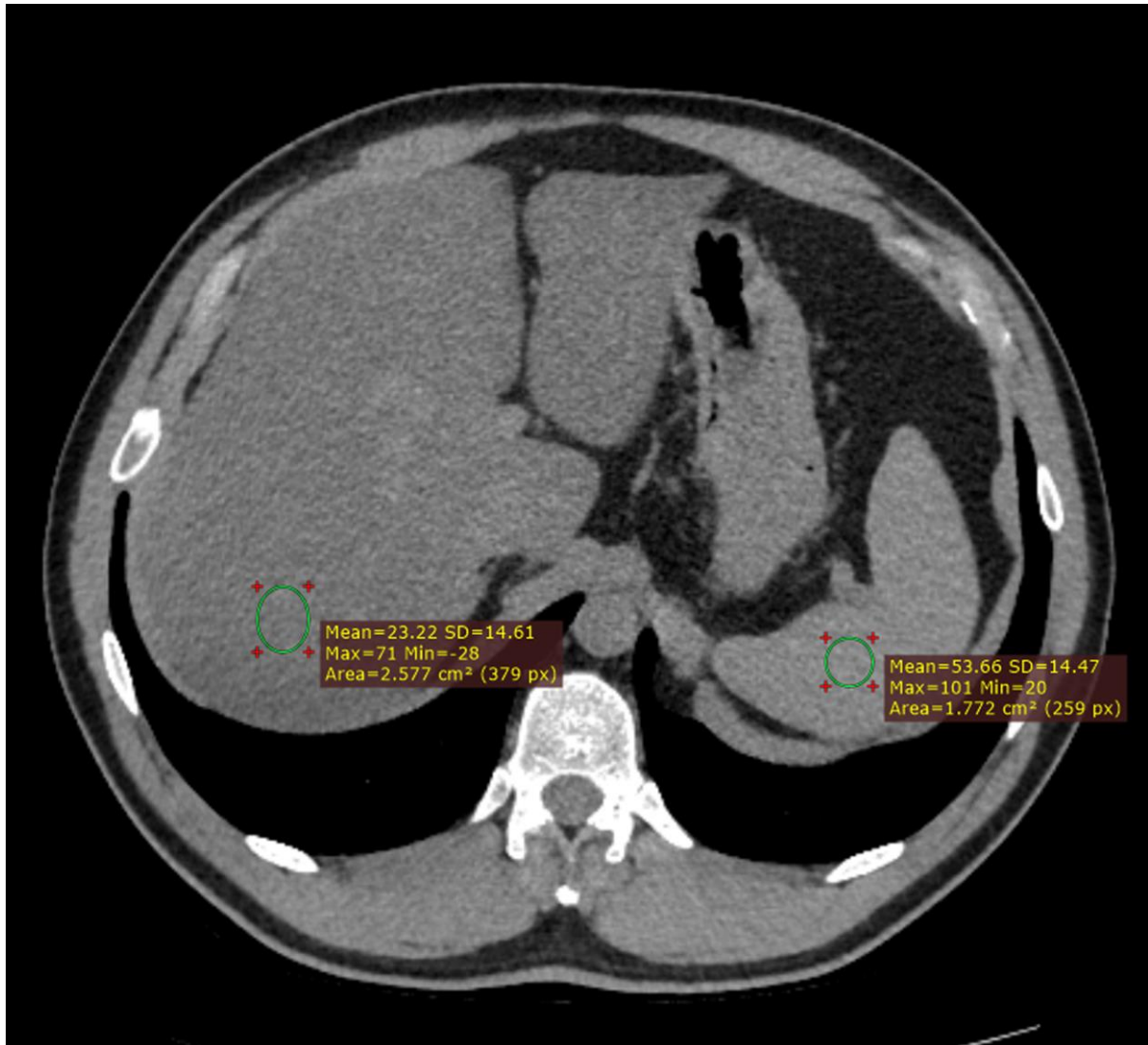
Al ingreso, a cada paciente se le tomó una muestra de sangre y se realizaron las siguientes determinaciones: biometría hemática completa, glucosa, creatinina, electrolitos séricos, reactantes de fase aguda (ferritina, proteína C reactiva, DHL), pruebas de función hepática, CPK, gasometría arterial, dímero D, hs-Tpl y fibrinógeno. También se realizaron pruebas de VIH y panel de hepatitis viral (VHB, VHC). Todas las pruebas se realizaron de acuerdo con los estándares del laboratorio central institucional que está acreditado por el Colegio Americano de Patólogos (CAP).

#### *Tomografía computada*

Al ingreso, a todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada de tórax sin contraste para evaluar la extensión del daño pulmonar. Para el propósito del estudio, sólo se incluyeron tomografías computarizadas con imágenes del hígado a nivel de la rama de la vena porta derecha y del polo superior del bazo al hilio esplénico. Todas las tomografías computarizadas se realizaron con el mismo dispositivo (CT, Revolution EVO, General Electric Healthcare, Waukesha, WI, EE. UU.). Un único radiólogo altamente capacitado y cegado al estado de los pacientes evaluó las tomografías computarizadas, con el objetivo de detectar cuantitativamente la presencia de esteatosis hepática, de acuerdo con los siguientes criterios: a) coeficiente de atenuación  $\leq 40$  unidades Hounsfield (UH), en un área de 20 cm<sup>2</sup> entre los segmentos VII y VIII en el hígado; y b) coeficiente de atenuación  $\geq 10$  HU en un área de 5 cm<sup>2</sup> en el parénquima esplénico que en el área previamente descrita en el hígado. Además, también se realizó una evaluación cualitativa, evaluando la presencia de esteatosis hepática comparando la densidad del hígado versus la del bazo; cuando la atenuación hepática fue menor, se consideró como esteatosis hepática. Para evaluar el grado de infiltración de hígado graso, se utilizó la relación

hígado/bazo (relación L/S)  $<0.70$  como valor de corte para discriminar entre pacientes con o sin esteatosis hepática grave, como se describió anteriormente (Figura 1).

**Figura 1.** Esteatosis hepática medida por tomografía computarizada de abdomen



*Diagnóstico de enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD)*

Para el diagnóstico de la enfermedad metabólica asociada a disfunción metabólica (MAFLD por sus siglas en inglés, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease), se utilizó el siguiente criterio: presencia de hígado graso mediante tomografía, como se describió previamente, más la presencia de cualquiera de los factores de riesgo

metabólico siguientes: sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus o evidencia de disfunción metabólica.

#### *Cálculo de índice LFN-COVID-19*

Este índice se calculó mediante la siguiente fórmula:

En donde para calcular la relación AST/ALT se usó el valor de las transaminasas expresado en U/L, y se multiplicó por la relación entre el valor de la deshidrogenasa láctica (DHL) en los pacientes (U/L) entre el límite superior normal (LSN) de la DHL del laboratorio de referencia, el cual es de 246 U/L. El valor final se utilizó para realizar el análisis estadístico, incluyendo la valoración de los desenlaces clínicos.

$$\text{Índice LFN} - \text{COVID} - 19 = \frac{AST}{ALT} \times \frac{DHL}{DHL_{LSN}}$$

#### *Análisis estadístico*

Para el cálculo de tamaño de muestra se tuvo como hipótesis que el área bajo la curva ROC (AUROC) para los valores del índice LFN-COVID-19 sea de 0.8 (valor de la AUROC encontrado en un análisis piloto en 68 pacientes con MAFLD y COVID-19), y considerando un valor de 0.7 como el valor de la hipótesis nula. Tomando en cuenta un valor de error alfa de 0.05 y beta de 0.20, y una relación de casos negativos/positivos de 1/1, el tamaño de muestra estimado es de 81 casos positivos y 81 casos negativos (162 pacientes en total). La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se presentan como media  $\pm$  DE, mediana (P25-P75) o frecuencias absolutas. Para las comparaciones entre grupos se utilizó la U de Mann-Whitney o la prueba T de Student. Se realizó un análisis de curva ROC (receiver operating characteristic curve), obteniendo el mejor punto de corte del valor del índice LFN-COVID-19 para pronóstico de mortalidad, a través del índice de Youden, así como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y razones de verosimilitud.

Se utilizó un análisis de regresión logística para evaluar los resultados clínicos, y se realizó un análisis de supervivencia dependiente del tiempo, incluidas las curvas de

Kaplan-Meier y mediante análisis multivariado (regresión de riesgos proporcionales de Cox) para el pronóstico a 28 días y evaluar la mortalidad general.

El análisis estadístico se realizó con el paquete de software SPSS versión 20.0 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.) y el análisis de la curva ROC con MedCalc Statistical Software version 19.4.1 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

## 8.- RESULTADOS

Durante el período señalado previamente, se detectaron 547 pacientes con diagnóstico de COVID-19, de los cuales 53 se excluyeron por falta de seguimiento completo o RT-PCR negativa. De los pacientes elegibles, 19 no tenían una tomografía computarizada adecuada (que mostraba artefactos, hallazgos postquirúrgicos o que no alcanzaban el nivel propuesto en el hígado y el bazo), por lo que incluimos y recopilamos datos de 475 pacientes. Eliminamos los registros de pacientes con diagnóstico conocido o reciente de enfermedad hepática diferente de MAFLD (enfermedades hepáticas autoinmunes, alcohol, infecciones por virus de hepatitis C o B, antecedente de trasplante de hígado) y aquellos con cáncer, VIH o uso de medicamentos que podrían causar esteatosis hepática, analizando así 472 pacientes, de los cuales 188 (39.8%) pacientes tenían esteatosis hepática diagnosticada mediante tomografía.

Las características generales de la población del estudio, con y sin MAFLD, se muestran en la **Tabla 1**, donde encontramos diferencias estadísticamente significativas, en variables sociodemográficas como edad, sexo e IMC, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, así como diferencias en los parámetros bioquímicos relacionados a un estado pro-inflamatorio como son la DHL, CPK, niveles de linfocitos, cociente de neutrófilos/linfocitos, alteraciones en los parámetros de la química hepática, glucosa, triglicéridos, y algunos puntajes pronósticos de mortalidad como lo son el SOFA y PSI/PORT.



**Tabla 1.** Características basales de la población total de acuerdo a la presencia o ausencia de MAFLD.

	Total (n=472)	Sin MAFLD (n=284)	Con MAFLD (n=188)	Valor de p
<b>Características demográficas</b>				
Edad	50.87±13.27	48.27 (± 11.8)	52.58 (± 13.9)	0.001
Sexo (%hombres/mujeres)	65/35	37/23	28/12	0.05
IMC	30.0 (24.4-35.6)	28.1(25.22-31.35)	30.45 (28.0-33.8)	0.000
<b>Comorbilidades (n/%)</b>				
Desnutrición	14 (2.9)	9 (3.6)	5 (2.6)	0.000
Peso normal	63 (13.3)	56 (22.5)	7 (3.7)	
Sobrepeso	176 (37.2)	107 (43.1)	69 (36.7)	
Obesidad G1	126 (26.6)	62 (25)	64 (34)	
Obesidad G2	48 (10.1)	26 (10.4)	22 (11.7)	
Obesidad G3	21 (4.4)	8 (2.8)	13(6.9)	
DM2	118 (25)	61 (21.6)	57 (30.3)	0.032
Hipertensión	137 (29.1)	79 (27.9)	58 (30.9)	0.492
Enfermedad renal crónica	14 (3)	11 (3.9)	3 (1.6)	0.152
EPOC	3 (0.6)	0	3 (1.6)	0.063
Enfermedad autoinmune	14 (3)	7 (2.5)	7 (3.7)	0.436
Inmunosupresión	19 (4)	15 (5.3)	4 (2.1)	0.087
Síndrome metabólico	168 (38.4)	81 (30.6)	87 (50.3)	<0.001
<b>Scores pronósticos</b>				
qSOFA (47)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0.474
SOFA (48)	2 (1-2)	2(1-2)	2(1-3)	0.014
NEWS (49)	7 (5-8)	7 (5-8)	7 (5-8)	0.548

PSI/PORT (50)	64 (51-83)	67 (51-85)	60 (49-77)	0.017
SMART COP (51)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.425
Aguilar Salinas et al. (44)	7 (6-8)	7 (6-8)	7 (6-8)	0.957
<b>Valores bioquímicos</b>				
PCR (Valor de ref: 0-1mg/dl)	14.15 ( $\pm$ 9.32)	14.92 ( $\pm$ 9.76)	13.65 ( $\pm$ 9.0)	0.150
Ferritina (Valor de ref: 11-306.8 ng/ml)	591 (286-1,001)	540 (261-955)	672 (339-1,053)	0.055
Dímero D (Valor de ref: 0-500 ng/ml)	649 (415-1105)	665 (413- 1,138)	611 (422-1,007)	0.845
DHL (Valor de ref:120-246 U/L)	348 (266-457)	342 (257-454)	363 (294-468)	0.041
Troponina I (Valor de ref: <15 pg./ml)	4.95 (3.28-9.55)	5.1 (3.3-10.8)	4.9 (3.2-7.1)	0.272
CPK (Valor de ref: 30-233 U/L)	108 (59-240)	97 (53-205)	141 (72-328)	0.000
Bilirrubina total (Valor de ref: 0.3-1 mg/dl)	0.58 (0.44-0.78)	0.56 (0.42- 0.78)	0.61 (0.48-0.78)	0.088
ALT (Valor de ref: 7-52 U/L)	36.3 (24.2-53.3)	32.3 (21.4-52)	39 (26.9-56.5)	0.000
AST (Valor de ref: 13-39 U/L)	42 (29-60)	39 (26-56)	45 (32-65)	0.002
Globulinas (Valor de ref: 1.9-3.7 g/dl)	3.2 (2.9 - 3.5)	3.2 (2.9-3.5)	3.2 (3.01-3.56)	0.001
Albúmina (Valor de ref: 3.5-5.7 g/dl)	3.6 ( $\pm$ 0.47)	3.77 ( $\pm$ 0.43)	3.64 ( $\pm$ 0.48)	0.005
Fosfatasa alcalina (Valor de ref: 34-104 U/L)	85 (69-109)	86 (70 -113)	85 (67-105)	0.247
Creatinina (Valor de ref: 0.6-1.2 mg/dl)	0.9 (0.75-1.1)	0.91 (0.75- 1.13)	0.93 (0.74-1.11)	0.654
Glucosa (Valor de ref: 70-99 mg/dl)	116 (101-145)	113 (99-134)	121.5 (105- 159.7)	<0.001
Leucocitos (Valor de ref: 4-12 x 10 <sup>3</sup> /uL)	7.25 (5.5-9.8)	7.1 (5.4-9.6)	7.8 (5.7-9.9)	0.374

Linfocitos (Valor de ref: 1-3.9 x 10 <sup>3</sup> /uL)	821 (594-1,086)	779 (568- 1,026)	869 (640-1,118)	0.029
Plaquetas (Valor de ref: 150-450 K/uL)	212 (172-272)	219 (174-280)	205 (168-265)	0.082
25 (OH) vitamina D (Valor de ref: 30-100 ng/ml)	20.8 (15.5-26.9)	21 (15.6-26.4)	20.6 (15.1-27.6)	0.999
Triglicéridos (Valor de ref: < 150 mg/dl)	152.5 (116 - 198)	149 (115.5- 190.2)	160 (116-207.6)	0.001
<b>Hallazgos tomográficos (n/%)</b>				0.658
Leve (Ref < 20%)	91 (19.2)	30 (12)	34 (18)	
Moderada (20-50%)	173 (36.6)	101 (40.7)	68 (36.1)	
Grave (>50%)	206 (43.6)	103 (41.5)	86 (45.7)	
<b>Tratamiento n (%)</b>				
Antibióticos	456 (97.2)	276 (98.2)	180 (95.7)	0.118
Antimaláricos	157 (33.3)	90 (31.7)	67 (35.6)	0.373
Tocilizumab	58 (12.3)	33 (11.6)	25 (13.3)	0.587
Remdesivir	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0.520
<b>Otros</b>				
Cociente PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	231.6(151.9- 283.2)	236.9 (168.1- 289.4)	219.4 (133.5- 274.4)	0.293
Cociente Neutrófilos/Linfocitos	7.18(4.49-12.25)	7.42 (4.55- 12.56)	6.95 (4.25- 10.87)	<0.001
Días de estancia hospitalaria	7 (5-12)	7 (4-11)	8 (5-12)	0.272
Días desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización	7 (5-10)	8 (5-10)	7 (5-10)	0.359

Posteriormente dividimos a la población con MAFLD de acuerdo al índice LFN-COVID-19 con un punto de corte que establecimos en 1.67. Las características de la población con MAFLD de acuerdo al índice LFN-COVID-19 se muestran en la **Tabla 2**. En donde se observan similitudes en relación a comorbilidades e IMC, pero con

diferencias estadísticamente significativas en las variables como la edad, sexo, scores pronósticos de gravedad, valores bioquímicos asociados a estado pro-inflamatorio, protrombótico, hallazgos tomográficos basados en afección pulmonar, así como el uso de tocilizumab.

**Tabla 2.** Características basales de la población con MAFLD de acuerdo al índice LFN.

	Total (n=188)	LFN < 1.67 (n=101)	LFN >1.67 (n=87)	Valor p
<b>Características demográficas</b>				
Edad	48 ( $\pm$ 11.8)	45.49 ( $\pm$ 10.36)	51.16 ( $\pm$ 12.53)	0.001
Sexo (%hombres/mujeres)	71/29	65/35	78/22	0.049
IMC	30.45 (28-33)	30.8 (28.1-33.7)	30.3 (27.7-34.4)	0.815
Desnutrición	5 (2.7)	4 (4.4)	1 (1.2)	0.441
Peso normal	7 (3.7)	4 (4.4)	3 (3.7)	
Sobrepeso	69 (38.3)	29 (32.2)	35(42.7)	
Obesidad G1	64 (35.6)	37 (41.1)	25 (30.5)	
Obesidad G2	22 (12.2)	11 (12.2)	11 (13.4)	
Obesidad G3	13 (6.9)	5 (5.6)	7 (8.5)	
<b>Comorbilidades (n/%)</b>				
DM2	57 (30.8)	25 (25.8)	30 (36.1)	0.132
Hipertensión	58 (30.9)	29 (29.9)	27 (32.5)	0.704
Enfermedad renal crónica	3 (1.6)	0(0)	3 (3.6)	0.059
EPOC	3 (1.6)	1 (1)	2 (2.4)	0.471
Enfermedad autoinmune	7(3.7)	3(3.1)	4(4.8)	0.706
Inmunosupresión	4 (2.1)	1 (1)	2 (2.4)	0.471
Síndrome metabólico	87 (46.3)	42 (43.3)	42 (50.6)	0.529
<b>Scores pronósticos</b>				

qSOFA (47)	1(0.00-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0.046
SOFA (48)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (2-3)	0.000
NEWS (49)	7 (5-8)	7 (5-8)	7 (6-9)	0.483
PSI/PORT (50)	60(49-77)	55 (46-69)	67 (52-85)	0.001
SMART COP (51)	3(2-4)	3 (2-4)	4 (3-4)	0.154
CURB-65 (52)	1(0-1)	0 (0-1)	1(0-1)	0.008
Aguilar Salinas et al. (44)	7 (6-8)	6 (3.5-7)	7 (6-8)	0.001
<b>Valores bioquímicos</b>				
PCR (Valor de ref: 0-1mg/dl)	14.92 +- 9.76	11.59 ( <u>±</u> 8.97)	18.22(+ <u>-</u> 9.34)	0.000
Ferritina (Valor de ref: 11-306.8 ng/ml)	672(339-1053.3)	501 (257-961)	866 (472-1,103)	0.001
Dímero D (Valor de ref: 0-500 ng/ml)	611(422.5-1007.5)	511 (387-855)	784 (488-1,390)	0.000
Fibrinógeno Valores normales:	645.5(490.25-774)	630(475-772)	653(491-774)	0.519
DHL (Valor de ref:120-246 U/L)	363(294.75-468.75)	308 (246-352)	477 (387-577)	0.000
Troponina I (Valor de ref: <15 pg./ml)	4.9(3.2-7.1)	3.9 (2.98-5.45)	6.3 (4.23-11.78)	0.000
CPK (Valor de ref: 30-233 U/L)	141(72.75-328.5)	110 (61-225)	205 (96-522)	0.000
Bilirrubina total (Valor de ref: 0.3-1 mg/dl)	0.61(0.48-0.78)	0.56 (0.46-0.73)	0.64 (0.53-0.86)	0.018
ALT (Valor de ref: 7-52 U/L)	41.95(28.37-59.27)	44.2 (30.6-61.2)	38.8 (26.3-52)	0.038
AST (Valor de ref: 13-39 U/L)	45.15(32.87-65.32)	38.1 (27.7-51.9)	52.4 (41.7-74.1)	0.000
Globulinas (Valor de ref: 1.9-3.7 g/dl)	3.29(3.01-3.56)	3.24 (2.95-3.5)	3.26 (3.06-3.61)	0.286
Albúmina (Valor de ref: 3.5-5.7 g/dl)	3.77(+0.43)	3.93 ( <u>±</u> 0.41)	3.58 ( <u>±</u> 0.4)	0.000
Fosfatasa alcalina (Valor de ref: 34-104 U/L)	85(67-105)	85 (68.5-106)	85 (66-102)	0.808

Creatinina (Valor de ref: 0.6-1.2 mg/dl)	0.93(0.74-1.11)	0.85 (0.69-1.02)	0.95 (0.79-1.17)	0.008
Glucosa (Valor de ref: 70-99 mg/dl)	121.5(105-159.75)	118 (102-141)	135 (108-193)	0.016
Leucocitos (Valor de ref: 4-12 x 10 <sup>3</sup> /uL)	7.8(5.7-9.97)	6.9 (5.4-9.2)	7.9 (6.1-10.4)	0.045
Linfocitos (Valor de ref: 1-3.9 x 10 <sup>3</sup> /uL)	883.4(623-1155.45)	969 (730-1,228)	728 (528-984)	0.000
Plaquetas (Valor de ref: 150-450 K/uL)	205.5(168-265)	203 (172-272)	207 (164-257)	0.896
25 (OH) vitamina D (Valor de ref: 30-100 ng/ml)	20.6(15.1-27.6)	21.3 (15.6-29.1)	20.6 (15.05-26.8)	0.471
Triglicéridos (Valor de ref: < 150 mg/dl)	160(116-207.25)	151 (113-189)	179 (123-234)	0.023
<b>Hallazgos tomográficos (n/%)</b>				
Leve (Ref < 20%)	34 (18.1)	27 (27.8)	6 (7.2)	0.000
Moderada (20-50%)	68 (36.2)	46 (47.4)	19 (22.99)	
Grave (>50%)	86 (45.7)	24 (24.7)	58 (69.9)	
<b>Tratamiento n (%)</b>				
Antibióticos	180 (95.7)	90 (92.8)	82 (98.8)	0.051
Antimaláricos	67(35.6)	34 (35.1)	30(36.1)	0.879
Tocilizumab	25 (13.3)	5 (5.2)	20 (24.1)	0.000
Remdesivir	0	0	0	
<b>Otros</b>				
Cociente PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	219.46(133.58-274.40)	243 (164-287)	168 (100-249)	0.000
Cociente Neutrófilos/Linfocitos	6.95(4.25-10.87)	5.7 (3.4-8.1)	8.7 (5.6-12.7)	0.000
Días de estancia hospitalaria	8 (5-12.75)	8 (4.5-11)	9 (5-17)	0.075
Días desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización	7 (5-10)	7 (4.5-9)	8 (6-10)	0.452

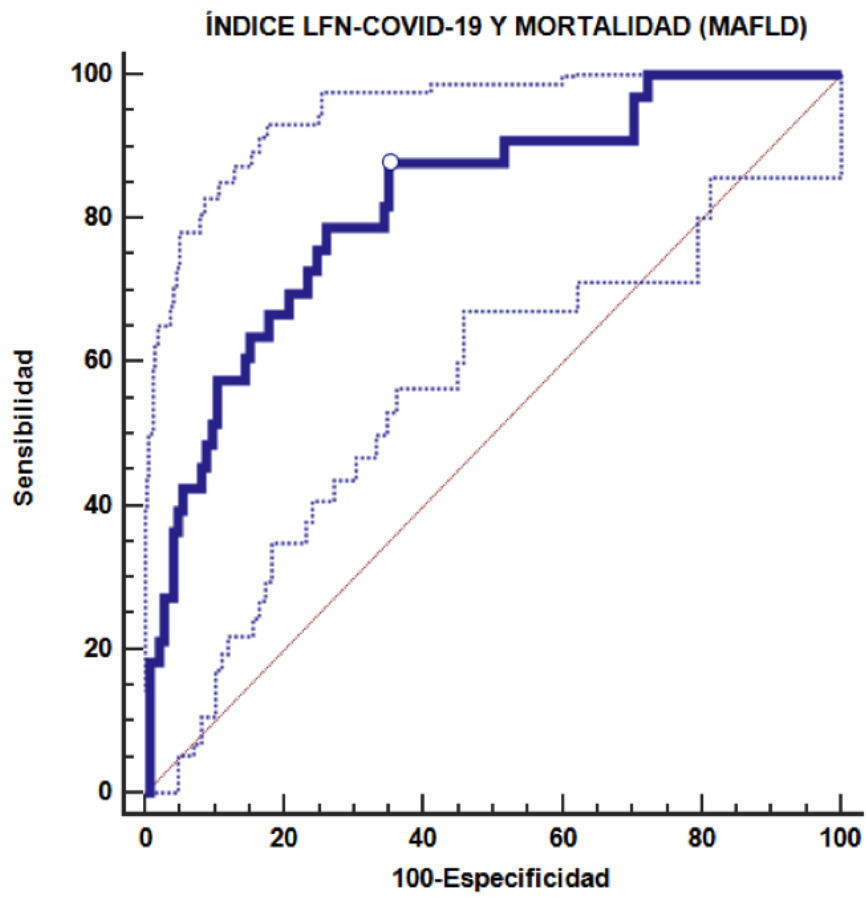
En los pacientes con esteatosis hepática (MAFLD), se evaluó el desempeño diagnóstico del índice LFN-COVID-19 (relación  $[AST/ALT] \times [DHL/LSN]$ ), mediante el análisis de la curva de características del receptor (AUROC), para establecer la utilidad del índice como marcador pronóstico en la COVID-19. Las características relacionadas con el desempeño diagnóstico de LFN-COVID-19 se muestran en la **Tabla 3**. De acuerdo al índice de Youden, el mejor punto de corte del índice LFN-COVID-19, en pacientes con MAFLD, para predecir un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos durante la hospitalización fue 1.67. Este valor de corte mostró un AUROC de 0.820 (IC 95% 0.755 - 0.873,  $p < 0.0001$ ), con una sensibilidad del 87.8% y una especificidad del 64.8% (Figura 2). De manera general, el AUROC, en este grupo, fue mejor que en el grupo de pacientes sin MAFLD (AUROC 0.740, IC 95% 0.683 - 0.794) observado en la figura 3.

**Tabla 3.** Desempeño diagnóstico del índice LFN-COVID-19 para predecir mortalidad en pacientes con MAFLD y COVID-19.

Desempeño diagnóstico	Total (n=178)
Sensibilidad	0.878 (0.718 - 0.966)
Especificidad	0.648 (0.565 - 0.726)
Valor predictivo positivo (%)	0.36 (0.258 - 0.478)
Valor predictivo negativo (%)	0.95 (0.898 - 0.989)
Razón de verosimilitud positiva	2.50 (1.9 - 3.2)
Razón de verosimilitud negativa	0.19 (0.07 - 0.5)
AUROC	0.820 (0.755 - 0.873) $p < 0.0001$
Youden Índice	0.5271

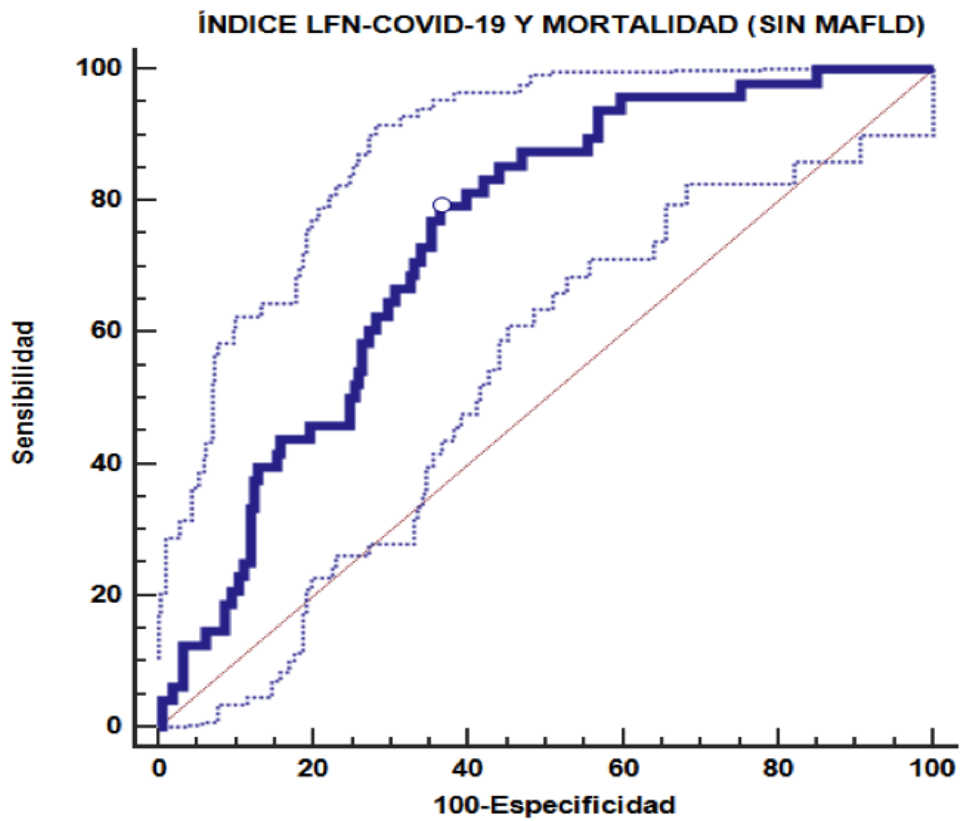
Abreviatura: AUROC = Área bajo la curva ROC

**Figura 2.** Área bajo la curva del índice LFN-COVID-19 para predecir mortalidad en pacientes con MAFLD y COVID-19.





**Figura 3.** Área bajo la curva del índice LFN-COVID-19 para predecir mortalidad en pacientes sin MAFLD y COVID-19



Para determinar si el índice LFN-COVID-19 se asocia de manera independiente con la presencia de falla renal aguda o intubación orotraqueal durante la hospitalización, se realizó un análisis de regresión logística, en el cual se encontró que un valor del índice  $>1.67$  se asocia independientemente a otras variables, incluyendo factores metabólicos, marcadores de severidad y demográficos, que se visualizan en la **Tabla 4**.

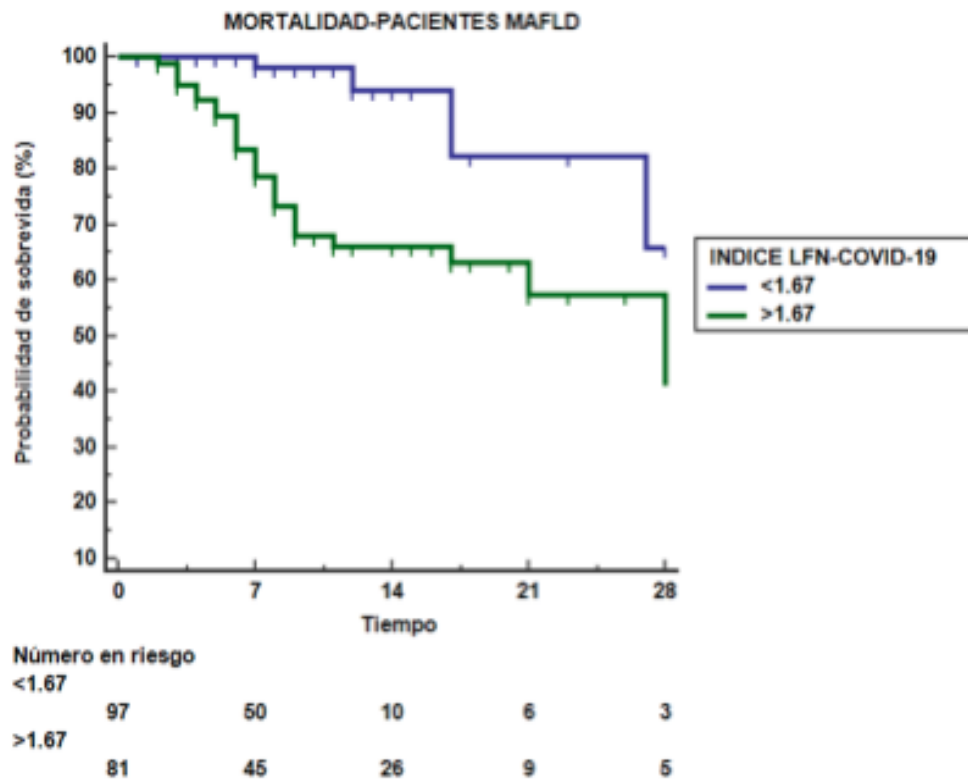
**Tabla 4.** Análisis de regresión logística para evaluar la asociación de MAFLD y desenlaces clínicos (intubación orotraqueal y Lesión renal aguda).

<i>Intubación orotraqueal</i>				
<b>Sobrevida</b>	<b>RM</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Coefficiente B</b>	<b>Valor p</b>
LFN-COVID-19	0.160	0.066 – 0.388	-1.831	0.000
Sexo	0.740	0.283 – 1.939	-0.301	0.541
Edad	0.966	0.931 – 1.001	-0.035	0.059
IMC	1.038	0.972 – 1.109	0.038	0.263
<i>Lesión renal aguda</i>				
<b>Sobrevida</b>	<b>RM</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Coefficiente B</b>	<b>Valor p</b>
LFN-COVID-19	0.278	0.115 – 0.674	-1.279	0.005
Sexo	0.297	0.094 – 0.941	-1.215	0.039
Edad	1.016	0.979 – 1.053	0.016	0.404
IMC	1.101	1.026 – 1.182	0.096	0.008

Abreviaturas: RM = razón de momios.

Finalmente, con el objetivo de estudiar el valor pronóstico del índice LFN-COVID-19, se realizó un análisis de sobrevida a 28 días mediante curvas de Kaplan Meyer (Figura 4), en la cual se observa que los pacientes con un índice  $>1.67$ , tienen una menor sobrevida comparados con aquellos con valores inferiores a este valor ( $p < 0.001$ ). La influencia de otras variables en el desarrollo de mortalidad se realizó mediante análisis univariado y multivariado de riesgos proporcionales de Cox (**Tabla 5**). En este análisis se observó que el índice LFN-COVID-19  $>1.67$  se asoció de manera independiente a otras variables con el desarrollo de mortalidad, incluyendo marcadores de severidad, puntajes pronósticos y características generales (Figura 5).

**Figura 4.** Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad a 28 días de acuerdo al valor del índice LFN-COVID-19.

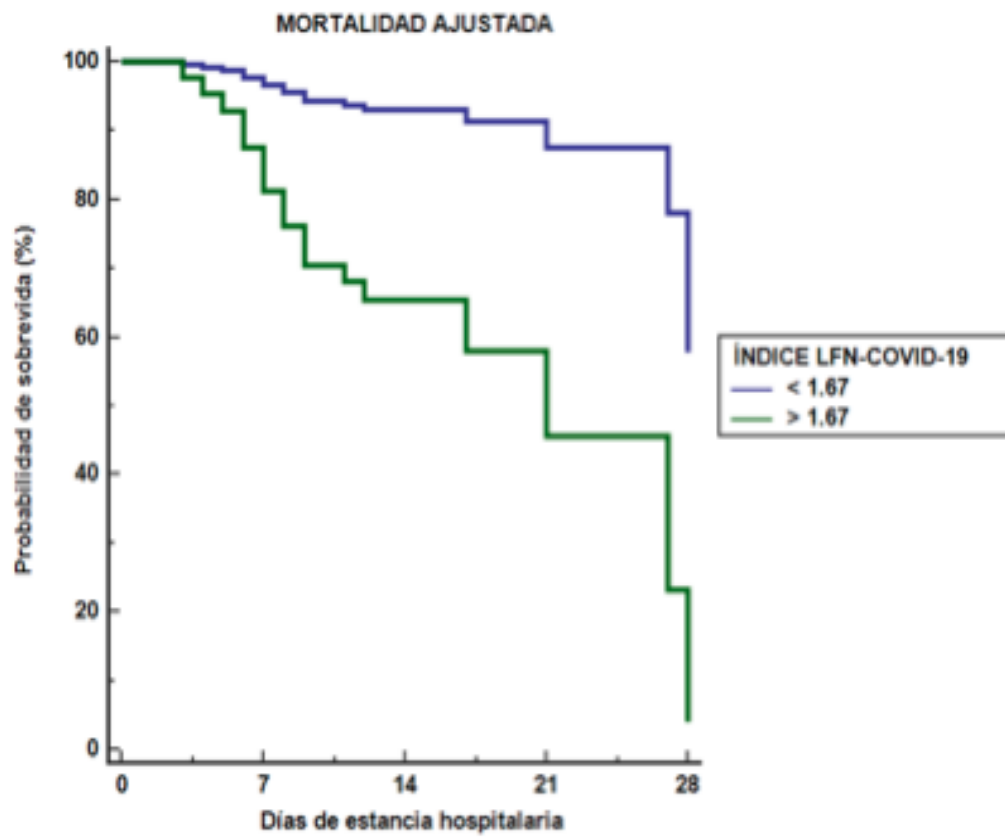


**Tabla 5.** Análisis de regresión de Cox para supervida en pacientes con MAFLD de acuerdo al índice LFN.

Características demográficas	CR	Coeficiente b	Valor p	IC 95%
Índice de masa corporal (IMC)	0.252	-1.377	0.021	.078-0.814
Deshidrogenasa láctica (DHL)	1.002	0.002	0.059	1.000-1.004
Índice de Kirby (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	1.000	0.000	0.989	.997-1.003
Relación neutrófilo/linfocito (NLR)	1.024	0.023	0.211	.987-1.062
Creatinfosfoquinasa (CPK)	1.000	0.000	0.981	.999-1.001

Abreviaturas: CR = Cociente de riesgos.

**Figura 5.** Curvas de mortalidad ajustadas (Regresión de Cox) para mortalidad a 28 días de acuerdo al valor del índice LFN-COVID-19.



## 9.- DISCUSIÓN

La enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD), tiene una prevalencia global entre el 20 y 30%, en la actualidad es la principal causa de hepatopatía crónica en países occidentales y en México. Dentro de las comorbilidades asociadas a la presencia de MAFLD se encuentran la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica.

Con la llegada de la pandemia por COVID-19, se ha estudiado cuales son los factores de riesgo asociados tanto a la presencia de la enfermedad, gravedad de la misma y mortalidad. Siendo la obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus uno de los factores de riesgo mejor identificados.

De la misma manera, la presencia de enfermedad hepática preexistente, sobre todo en etapas avanzadas, se ha asociado a peores desenlaces clínicos en pacientes con COVID-19. Aunque en este momento no está claro el papel de la MAFLD en los desenlaces adversos en pacientes con COVID-19, algunos estudios si encontraron una mayor gravedad y mortalidad en pacientes con MAFLD (26,27), mientras que, en otros estudios, solo se observó esta asociación en pacientes que ya tenían fibrosis hepática (29).

En relación a lo anterior, en un estudio de cohorte publicado por Sigh, et al. se observó que los pacientes con COVID-19 y enfermedad hepática (42% hígado graso y esteatohepatitis no-alcohólica) presentaban un riesgo de mortalidad significativamente mayor que los pacientes sin enfermedad hepática (RR, 2,8; IC del 95%, 1,9-4,0;  $p < 0,001$ ) esto independientemente de la edad, raza, IMC, presencia de hipertensión y diabetes mellitus (53).

En otro estudio informado por Dong Ji y colaboradores, demostró que los pacientes con COVID-19 y MAFLD tenían un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, una mayor probabilidad de alteración en pruebas hepáticas y un tiempo de aclaramiento viral más prolongado en comparación con los pacientes sin MAFLD (26).

La evidencia anterior se puede explicar por el estado pro-inflamatorio basal que ocurre en los pacientes con MAFLD, lo cual pudiera constituir la base fisiopatológica para desarrollar peores desenlaces clínicos una vez que ocurre la infección por SARS-CoV-2. Así mismo, se ha descrito que los niveles séricos de DHL se asocian a peores desenlaces clínicos en pacientes con COVID-19 y lesión hepática aguda de etiología hipóxica, y en general, a muerte celular de los hepatocitos.

Si bien la asociación entre una enfermedad hepática previa y el desenlace de COVID resulta esperable y ha sido evidenciada en múltiples estudios, no existe un puntaje de riesgo específico para estos pacientes, por esta razón, se decidió crear este nuevo índice, al que llamamos índice LFN-COVID-19, que toma en cuenta solo el perfil bioquímico de ingreso, y se basa en las alteraciones en los niveles del cociente AST/ALT en conjunto con alteraciones en los niveles de DHL, que tiene como fin establecer su utilidad como marcador pronóstico respecto al desenlace de mortalidad. El peor pronóstico de pacientes con MAFLD y COVID-19 puede estar dado por el estado pro inflamatorio y protrombótico más intenso, manifestado por estados de hipoxemia más severos, elevación de los parámetros bioquímicos de inflamación y daño tisular hipóxico.

En el presente estudio se encontraron diferencias significativas en los desenlaces de los pacientes hospitalizados por COVID-19 que tenían MAFLD y aquellos sin MAFLD; En el análisis multivariado se encontró que los primeros presentaban un aumento significativo en la necesidad de ventilación mecánica, lesión renal aguda y mayor mortalidad en comparación con los pacientes sin hepatopatía.

El AUC del índice LFN-COVID-19, fue de 0.820, la cual tuvo un mejor desempeño en el grupo de pacientes con MAFLD. Se encontró que un valor  $>1.67$ , predice mayor mortalidad durante la hospitalización en este grupo de pacientes.

Un hallazgo a destacar es que la duración de días en UTI entre los pacientes con MAFLD y un índice LFN mayor o menor a 1.67, no tuvo diferencias significativas. Esta aparente igual duración de estancia en UTI, se explica por la gravedad de la enfermedad, en donde aquellos con un índice bajo tenían egresos del área de

cuidados críticos más tempranos y los que contaban con un índice alto una mortalidad más temprana.

Este estudio tiene varias limitaciones, la primera es su naturaleza retrospectiva, y el hecho de que la esteatosis hepática fue diagnosticada por tomografía computarizada sin obtener datos específicos sobre el estado de fibrosis hepática. Sin embargo, esto se justifica dado el alto riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 a los trabajadores de la salud, la TAC resulta más segura, al disminuir la exposición que implica realizar un estudio como la elastografía hepática transitoria. Otro aspecto a considerar es que los pacientes con COVID-19 suelen presentar transaminasas elevadas de causa multifactorial, en donde se ha implicado el daño citotóxico directo por el virus, por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, estado de choque y/o la lesión hepática inducida por fármacos (ejemplo: tocilizumab), todos factores presentes en pacientes con mayor gravedad y que pudieran representar un sesgo para nuestro índice.

Dentro de las ventajas de este estudio es que se llevó a cabo en un centro reconvertido para atención de pacientes COVID-19, que incluyó a población general, en un país con una de las prevalencias más altas de MAFLD y características genéticas que predisponen al desarrollo de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 y la obesidad; por lo tanto, la muestra es capaz de evaluar una buena proporción de estos pacientes y el abordaje estadístico que se llevó a cabo permite obtener resultados sólidos.

## **10.- CONCLUSIÓN**

En conclusión, el índice LFN-COVID-19 identificó adecuadamente a los pacientes que desarrollaron enfermedad grave y tuvieron mayor mortalidad en pacientes con MAFLD y COVID-19. Por lo que nosotros proponemos este nuevo índice pronóstico que se basa en marcadores de daño hepático al inicio de la enfermedad y que permitiría en la práctica clínica implementar medidas terapéuticas tempranas que disminuyan los desenlaces adversos en esta población de pacientes.

## 11. - REFERENCIAS

1. WHO. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. [Website]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---5-october-2020>.
2. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt – DataLab. [Website]. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
3. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(January):497–506.
4. 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 - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–42.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
6. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369(March):1–12.
7. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345–55.
8. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;(January):19–21.
9. Parag Goyal JJ. Correspondence Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *Clin Charact Covid-19 China*. 2020;100(1):1–3.
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.



11. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):535–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
12. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Vol. 55, *European Respiratory Journal*. 2020. 2000547 p.
13. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q. *International Journal of Infectious Diseases* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2 : a systematic review and meta-analysis. 2020;94:91–5.
14. Kuba K, Imai Y, Ohto-nakanishi T, Penninger JM. *Pharmacology & Therapeutics* TrilogY of ACE2 : A peptidase in the renin – angiotensin system , a SARS receptor , and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2010;128(1):119–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>
15. Outcomes M. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. 2020;1–9.
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–10.
17. Labreuche J, Mathieu D, Pattou F. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 ( SARS-CoV-2 ) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. 2020;28(7):1195–9.
18. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in. 2020;2019(January):1–7.
19. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, Donnell LO, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City : prospective cohort study. 2019;
20. Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. 2020;1–10.
21. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among

- Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e206–14.
22. Hashemi N, Viveiros K, Redd WD, Zhou JC, McCarty TR, Bazarbashi AN, et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience. *Liver Int*. 2020;40(10):2515–21.
  23. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, Armstrong MJ, Cargill T, Mrcp P, et al. High Mortality Rates for SARS-CoV-2 Infection in Patients with Pre-existing Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Preliminary Results from an International Registry. *J Hepatol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.013>
  24. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* [Internet]. 2021;74(3):567–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>
  25. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(8):1778–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.005>
  26. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y LG. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;(vol. 73):449–473.
  27. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244.
  28. Gao F, Zheng KI, Yan H, Sun Q, Pan K, Wang T, et al. Association and Interaction Between Serum Interleukin-6 Levels and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. 2021;12(March):1–9.
  29. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut*. 2020;69(8):1545–7.
  30. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of

- current literature. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;127(April):104357. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>
31. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;127(April):104364. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>
  32. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
  33. Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yamashiro S. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2014;192(1):141–9.
  34. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (covid-19): A multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):833–40.
  35. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):110–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
  36. Madewell ZJ, Yang Y, Jr IML, Halloran ME, Dean NE. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.03.17.20037572.
  37. Yan L, Zhang H-T, Xiao YY, Wang M, Sun C, Liang J, et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.02.27.20028027.
  38. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol*. 1994 Sep;19(2):118–21.pdf.
  39. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID - 19 patients.

- Intensive Care Med [Internet]. 2020; Available from:  
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06212-1>
40. Ufuk F, Demirci M, Sagtas E, Hakkı I, Ugurlu E. The prognostic value of pneumonia severity score and pectoralis muscle Area on chest CT in adult COVID-19 patients. *Eur J Radiol* [Internet]. 2020;131(July):109271. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109271>
  41. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: Systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369.
  42. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients : correlation with disease severity and short-term prognosis. 2020;
  43. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID- 19 Pneumonia : The CALL Score. 2020;71(6):1393–9.
  44. Bello-chavolla OY, Bahena-lópez JP, Antonio-villa NE, Vargas-vázquez A, González-d A, Márquez-salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. 2020;105(August):2752–61.
  45. Tao Z, Li Y, Cheng B, Zhou T, Gao Y. Risk of severe COVID-19 increased by metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(10):830–5.
  46. Pan L, Huang P, Xie X, Xu J, Guo D, Jiang Y. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2020;(xxxx):5–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.007>
  47. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):762–74.
  48. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
  49. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability

- of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. Resuscitation [Internet]. 2013;84(4):465–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.12.016>
50. Rule P, Identify TO, With LP, Pneumonia C-A. Prediction Rule To Identify Low-Risk Patients With Community-Acquired Pneumonia. 1997;243–50.
  51. Charles P, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller A, Stirling R, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008;47(3):375–84.
  52. W L, M VDE, R L, W B, N K, G T, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. Thorax. 2003;58(5):377–82.
  53. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. Gastroenterology [Internet]. 2020;159(2):768-771.e3. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>

## APÉNDICE

### Escala qSOFA (Quick Sepsis related Organ Failure Assessment)

<b>Glasgow &lt; 15</b>	<b>Frecuencia respiratoria &gt; 22</b>	<b>Presión arterial &lt; 100</b>
1 punto	1 punto	1 punto
<b>≥ 2 puntos = Disfunción orgánica y malos desenlaces</b>		

### Escala de SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)

Criterios	0	1	2	3	4
<b>SNC</b> Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (Mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.4-4.9	> 5
<b>Hepático</b> Bilirrubinas (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6-11.9	>12
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Respiratorio</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	<400	<300	<200 y con soporte	< 100 y con soporte
<b>Cardiovascular</b> TAM (mmHg) Drogas vasoactivas (µg/kg/min)	>70	<70	Dopamina < 5 o dubutamina	Dopamina 5-15 o norepinefrina <0.1	Dopamina > 15 o norepinefrina > 0.1

SNC: Sistema nervioso central, PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno, FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno, TAM: Tensión arterial media.

### Puntaje de NEWS (National Early Warning Score)

Parámetros	3	2	1	0	1	2	3
<b>Frecuencia respiratoria</b>	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥25
<b>Saturación de oxígeno</b>	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
<b>Oxígeno suplementario</b>		Sí		No			
<b>Temperatura</b>	≤ 35		35.1- 36	36.1-38	38.1-39	≥ 39.1	
<b>Presión sistólica</b>	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
<b>Frecuencia cardíaca</b>	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
<b>Estado de conciencia</b>				Consiente			Otro estado

0-4 puntos: bajo riesgo, 5-6 puntos riesgo intermedio y ≥7 puntos alto riesgo de requerir una respuesta médica urgente.

### Puntaje PSI/PORT

Factor de riesgo	Puntos	Factor de riesgo	Puntos
Hombre	<b>Los años</b>	Cáncer	<b>+ 30</b>
Mujer	<b>Los años - 10</b>	Enfermedad hepática	<b>+ 20</b>
Vive en asilos	<b>+ 10</b>	E. Cardíaca	<b>+ 10</b>
pH arterial < 7.35	<b>+ 30</b>	ECV	<b>+ 10</b>
BUN > 35 mg/dl	<b>+ 20</b>	E. Renal	<b>+ 10</b>

Sodio < 130	<b>+ 20</b>	Alteración de Conciencia	<b>+ 20</b>
Glucosa > 250 mg/dl	<b>+ 10</b>	Frec. Respiratoria > 30	<b>+ 20</b>
Hematocrito < 30	<b>+ 10</b>	PAS > 90 mmHg	<b>+ 20</b>
PaO2 < 60 mmHg	<b>+ 10</b>	Temp < 35 o > 40	<b>+ 10</b>
Derrame pleural	<b>+ 10</b>	Frec. Cardiaca > 125	<b>+ 10</b>

Puntaje < 51 clase de riesgo I, mortalidad 0.2%, puntaje de 61-70 clase II mortalidad del 0.5%, puntaje de 71-90 clase de riesgo III mortalidad del 2.6%, puntaje de 91-130 clase de riesgo IV mortalidad del 9.3% y puntaje mayor a 130 clase de riesgo V mortalidad del 24.9%.

### Puntaje SMART-COP

> 50 años	Si /No	Frecuencia cardiaca > 125	1 punto
Afección pulmonar múltiple	<b>1 punto</b>	<b>Confusión</b>	<b>1 punto</b>
Albumina < 3.5 gr/dl	<b>1 punto</b>	<b>PaO2 &lt; 60 o SaO2 &lt; 90%</b>	<b>2 puntos</b>
Frecuencia respiratoria > 30	<b>1 punto</b>	<b>pH &lt;7.35</b>	<b>2 punto</b>
PAS < 90 mmHg	<b>2 puntos</b>		

Puntaje de 0-2 riesgo bajo de complicaciones, 3-4 riesgo moderado, 5-6 riesgo alto de complicaciones ingresar a terapia intensiva, mayor o igual a 7 riesgo muy alto de mortalidad ingresar a terapia intensiva.



## Puntuación CURB-65

Confusión	1 punto
BUN > 19 mg/dl	<b>1 punto</b>
Frecuencia respiratoria > 30	<b>1 punto</b>
Presión sistólica < 90 mmHg o presión diastólica < 60 mmHg	<b>1 punto</b>
Edad > 65 años	<b>1 punto</b>

Puntaje de 0 representa una mortalidad del 0.60%, puntaje de 1 punto 2.7% de mortalidad, 2 puntos mortalidad de 6.8%, 3 puntos mortalidad del 14% y 4 o 5 puntos mortalidad de 27.8%