



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**IMPACTO DE LA COVID-19 EN LOS
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA: UN
ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GATROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. BEATRIZ ASTUDILLO ROMERO**

**TUTOR DE TESIS:
DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ**



**CIUDAD DE MÉXICO
OCTUBRE 2021**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO DE TESIS

**IMPACTO DE LA COVID-19 EN LOS PACIENTES
CON CIRROSIS HEPÁTICA: UN ESTUDIO
MULTICÉNTRICO**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Ignacio García Juárez
Profesor adscrito al departamento de Gastroenterología
Tutor de tesis

Dra. Beatriz Astudillo Romero
Residente de tercer año de Gastroenterología

ÍNDICE

ÍNDICE	ii
RELACIÓN DE ANEXOS, TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS	iii
ABREVIATURAS	iv
RESUMEN	v
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1. Introducción	1
1.2. Epidemiología	2
1.3. Características clínicas de los pacientes con cirrosis y COVID-19.....	3
1.4. Desenlaces en los pacientes con cirrosis y COVID-19.....	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. OBJETIVOS	9
4.1. Objetivo primario	9
4.2. Objetivos secundarios	9
5. HIPÓTESIS	10
6. METODOLOGÍA	11
6.1. Diseño del estudio	11
6.2. Recolección de datos	11
6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	11
6.4. Análisis estadístico	12
6.5. Definición de variables	12
7. RESULTADOS	13
7.1. Características generales	13
7.2. Desenlaces primarios.....	13
7.3. Objetivos secundarios.....	14
8. DISCUSIÓN	15
9. CONCLUSIÓN	17
10. BIBLIOGRAFÍA	18

RELACIÓN DE ANEXOS, FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICAS

11. ANEXOS.....	22
Anexo 1. Definición de las variables.....	22
12. FIGURAS	24
Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.....	24
13. TABLAS	25
Tabla 1. Características generales de los pacientes con cirrosis versus controles...	25
Tabla 2. Características generales de los pacientes con cirrosis.....	26
Tabla 3. Valores basales y máximos de ALT y AST en pacientes cirrosis y COVID-19	27
Tabla 4. Cambio en la categoría de Child-Pugh-Turcotte durante la COVID-19 en pacientes con cirrosis.....	27
14. GRÁFICAS	28
Gráfica 1. Análisis de supervivencia de los pacientes cirróticos con COVID-19 en comparación con los pacientes con COVID-19 sin cirrosis.....	28

ABREVIATURAS

COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VMI	Ventilación mecánica invasiva
EHC	Enfermedad hepática crónica
ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
FA	Fosfatasa alcalino
AUROC	Área bajo la curva ROC
HR	Cociente de riesgo
ACLF	Falla hepática aguda sobre crónica
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
CTP	Child-Pugh-Turcotte (puntaje)
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
LRA	Lesión renal aguda
SHR	Síndrome hepatorenal
VHC	Virus de la hepatitis C
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
HAS	Hipertensión arterial sistémica

RESUMEN

Objetivo: La presencia de comorbilidades se han asociado con peores desenlaces en pacientes con infección por el virus SARS-CoV2. En estudios previos se ha registrado que los pacientes con cirrosis y COVID-19 muestran tasas más altas de mortalidad que pacientes con COVID-19 sin diagnóstico de cirrosis. Por lo anterior, en este estudio se pretende analizar la mortalidad de los pacientes cirróticos con COVID-19, así como la implicaciones que esta infección tiene en la función hepática y la incidencia de descompensaciones agudas.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en 13 centros de referencia de México en donde se comparó un grupo de paciente con cirrosis y COVID-19 contra un grupo control pareado por edad y sexo de pacientes no cirróticos con COVID-19. Se determinaron las características y el desarrollo de descompensación en los pacientes con cirrosis.

Resultados: 97 pacientes con cirrosis y COVID-19 fueron pareado con 206 paciente con COVID-19 sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis y COVID-19 tuvieron una mayor mortalidad que los pacientes sin cirrosis más COVID-19 (29% versus 19%, $p = 0.05$). No hubo diferencia significativa entre el requerimiento de VMI, vasopresor y los días de hospitalización en los dos grupos. Los tipos de descompensación más frecuentes fueron el empeoramiento de la ascitis (43%), la encefalopatía (42%) y el sangrado variceal (13%). Hasta un 60% de los pacientes con cirrosis más COVID-19 presentaron LRA y 30%, síndrome hepatorenal. Se reportó progresión de la cirrosis mediante el puntaje de CTP posterior a la COVID-19.

Conclusión: En este estudio multicéntrico mexicano, los pacientes con cirrosis y COVID-19 de la misma edad y sexo tuvieron una mortalidad mayor que los pacientes con COVID-19 solo; sin embargo, el requerimiento de VMI, vasopresor y los días de hospitalización fueron similares. Se observó a través de este estudio que la COVID-19 era un detonante importante de descompensación aguda en pacientes cirróticos y que esto podría empeorar su mortalidad a largo plazo.

IMPACTO DE LA COVID-19 EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Introducción

El 31 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud de Wuhan, ciudad ubicada en la provincia china de Hubei, informó de la presencia de un grupo de paciente con neumonía. En enero de 2020, se identificó un nuevo coronavirus y fue designado en un principio como 2019-nCoV (nuevo coronavirus 2019) y posteriormente como coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2); la enfermedad causada fue denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a esta enfermedad como una pandemia¹. En México, se reportó el primer caso confirmado el 28 de febrero de 2020 en un paciente proveniente de Italia y el 24 de marzo se documentó la transmisión local². La mortalidad reportada a nivel mundial ha sido de aproximadamente el 2.02%¹, mientras que en México es más del doble (7.6%)³.

El SARS-CoV-2 es un virus RNA de cadena simple con envoltura de la familia Coronaviridae y de la subfamilia Orthocoronavirinae.⁴ En conjunto con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-COV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-Cov) es parte del género Betacoronavirus; con estos comparte el 82% y el 50% de su secuencia genética respectivamente.⁵

El período de incubación del SARS-CoV-2 puede ir de 3 a 7 días y ocasionalmente, hasta 14 días. En las cohortes más grandes de pacientes infectados por este virus, se han encontrado como parte de los síntomas iniciales principales fiebre, tos seca, fatiga y mialgia. Además, la COVID-19 puede tener afección hepática, intestinal y respiratoria, y provocar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA), falla multiorgánica e incluso la muerte en casos graves. El SIRA puede tener una gravedad variable, ameritar ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) e intubación endotraqueal, lo cual aumenta la mortalidad por cualquier causa hasta 4.7 veces en los enfermos de COVID-19⁶. Se ha observado que 5 – 32% de los pacientes con COVID-19 requiere soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva (VMI)⁷.

En cuanto a la implicación hepática, se ha detectado que un 14 – 53% de los pacientes pueden presentar alguna alteración en la bioquímica hepática, es más común que esto suceda en casos graves y tiene un buen pronóstico en la mayoría de los pacientes sin enfermedad hepática previa.⁸⁻¹⁰ En contraste, la enfermedad producida por el SARS-CoV2 en pacientes con enfermedad hepática preexistente puede resultar en mayores tasas de hospitalización y mayor mortalidad de acuerdo a las cohortes reportadas previamente a nivel mundial.¹¹⁻¹⁵

Entre los pacientes con enfermedad hepática preexistente, se ha visto que los de mayor mortalidad por COVID-10 son los pacientes que han desarrollado un grado avanzado de fibrosis hepática y entre estos, los pacientes con cirrosis descompensada¹⁶. Esto ya se había observado previamente con otro tipo de infecciones tanto virales como bacteriana y se ha acuñado el término disfunción inmune asociada a cirrosis. Esta alteración inmunológica es un fenómeno dinámico que comprende tanto un aumento de la inflamación sistémica como de la inmunodeficiencia y está asociado con un riesgo aumentado de mortalidad en pacientes cirróticos. Se asocia con una mayor permeabilidad intestinal, una motilidad intestinal reducida y una flora intestinal alterada, lo cual puede contribuir a un aumento de la translocación bacteriana y las consiguientes infecciones del torrente sanguíneo que pueden conducir a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, falla multiorgánica e incluso la muerte¹⁷.

1.2. Epidemiología

De manera global, la prevalencia documentada de pacientes con enfermedad hepática crónica y COVID-19 es variable (1 – 11%)^{7,10,18,19}. En una cohorte del norte de Italia de 1591 pacientes admitidos a la UCI por infección por SARS-CoV-2, solo el 3% tenían antecedente de EHC²⁰. En una cohorte de 309 pacientes reclutados en un centro de tercer nivel de la Ciudad de México, se reportaron solo 3 pacientes con enfermedad hepática crónica, ninguno falleció. De estos pacientes, solo 1 requirió estancia en cuidados intensivos por SIRA con requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI)¹⁹.

En estudios más recientes a gran escala, se ha visto que entre un 0.3 – 18% de los pacientes diagnosticados con COVID-19 tienen cirrosis preexistente^{21,22}. Debido a la

susceptibilidad de los pacientes cirróticos a las infecciones, se han reportado una incidencia de COVID-19 en pacientes hospitalizados de hasta un 16%²³.

1.3. Características clínicas de los pacientes con COVID-19 y cirrosis

El cuadro clínico que presentan los pacientes con cirrosis es parecido al de la población general, siendo la fiebre y la tos los síntomas más comunes, seguido de disnea y producción de esputo^{16,24,25}. En cuanto a los síntomas gastrointestinales como diarrea, náusea y vómito, estos son menos comunes en los pacientes con cirrosis que en la población general^{15,16,24}. Lo anterior podría deberse a que los pacientes con cirrosis presentan una mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales basales y el uso de medicamentos (como la lactulosa) podrían dar lugar a una subestimación de la proporción de pacientes con síntomas gastrointestinales atribuibles al COVID-19¹⁶.

En cuanto a las alteraciones a nivel de la bioquímica hepática, se ha observado que la relación AST/ALT, la bilirrubina total y el valor R (relación ALT/FA) fueron útiles para predecir la supervivencia de los cirróticos. Los no supervivientes tenían niveles de AST más altos y una relación AST/ALT mayor a 1.4 predijo la mortalidad entre los cirróticos. La bilirrubina total media se mantuvo elevada (mayor a 9 mg/dl) hasta la muerte en los no supervivientes. También tenían un valor R bajo [$p = 0.02$]. La lesión hepática se produce más hacia el final de la segunda semana o a principios de la tercera semana en pacientes no cirróticos; mientras que, en los pacientes cirróticos, la lesión hepática es evidente desde el inicio de la infección por COVID-19 o se desarrolla durante la primera semana¹¹.

Por otro lado, es común que los pacientes con cirrosis desarrollen algún tipo de descompensación o falla aguda sobre crónica (ACLF) durante el curso de una infección y la COVID-19 no es la excepción. Los estudios previos de pacientes con cirrosis y COVID-19 mostraron que la proporción de pacientes que desarrollaron descompensación aguda osciló ampliamente entre el 9% y el 62%. Los eventos de descompensación incluyeron: encefalopatía hepática (4.5 – 27%), sangrado variceal (1 – 31 %), empeoramiento de la ascitis (3 – 28 %), peritonitis bacteriana espontánea (3 – 7%), ictericia (23%) e infección secundaria (7%)^{11,13,15,16,24-27}.

A la par, el desarrollo de ACLF se informó en el 4.8% al 34.6% de los pacientes con cirrosis y COVID-19^{11,13,15,16,24-27}. La diversidad de la distribución de los eventos de descompensación y el desarrollo de ACLF podría atribuirse a la alta heterogeneidad entre estos estudios, debido a la inclusión de pacientes con diferentes etnias, etiologías de cirrosis y niveles de gravedad de la cirrosis, y al uso de diferentes definiciones de ACLF en distintos centros a nivel mundial.

1.4. Desenlaces en los pacientes con COVID-19 y cirrosis

En las cohortes previamente reportada, se ha visto que los pacientes con cirrosis tienden a tener una mayor prevalencia de COVID-19 grave que la población general²⁸, está puede ir del 19% al 35% de los casos^{11,29}. Por lo que se ha dilucidado que la cirrosis preexistente es un factor de riesgo de COVID-19 grave¹¹. Además, los pacientes cirróticos también tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones de COVID-19, que incluyen: SIRA (29% a 52%)^{21,24,26}, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica invasiva (VMI) (4% a 38%), choque (6% a 30%), insuficiencia renal con necesidad de terapia de reemplazo renal (1,5% a 19%), la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (9.5%) y la necesidad de ingreso en la UCI (3% a 43%)^{11,13,15,16,21,24,26}.

Es relevante destacar una gran proporción de pacientes con cirrosis y COVID-19 no recibió el nivel de atención correspondiente con el grado de afección que presentaron; es decir, el 52% de los pacientes tenían SIRA, pero solo el 4% de los pacientes recibieron VMI y fueron admitidos en la UCI en el estudio realizado por Lavarone y colab.²⁴. Lo anterior, marca la escasez de camas de UCI en un área con una alta carga de COVID-19. Por tanto, el número real de pacientes cirróticos que necesitaron cuidados críticos en estos estudios puede haber sido subestimado debido a la disponibilidad limitada de recursos sanitarios durante la pandemia^{15,24}.

La mortalidad a 30 días de los pacientes cirróticos con COVID-19 en el norte de Italia fue del 34%, similar a la reportada a nivel mundial y era mayor al compararla con la mortalidad de los pacientes cirróticos con infecciones bacterianas (17%) y de los pacientes con COVID-19 sin cirrosis (14%). En esta cohorte de 50 pacientes con diagnóstico de cirrosis, 48 (96%) requirieron hospitalización, 23 (46%) presentaron algún tipo de descompensación, 14 (28%) presentaron ACLF y 6 (12%) presentaron

elevación de ALT \geq 5 LSN sin presentar ACLF. La gravedad de la enfermedad pulmonar y hepática (de acuerdo con los puntajes de CLIF-C, CLIF-OF y MELD) predecía de manera independiente la mortalidad en los pacientes con cirrosis y COVID-19²⁴.

La cirrosis hepática descompensada se identificó como un factor de riesgo independiente de mortalidad; los pacientes con cirrosis también tienen un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad relacionadas con COVID-19^{14,25}. Aunque todavía existen resultados discordantes ya que en un estudio poblacional en Corea del Sur en el cual no se encontró que la cirrosis esté asociada con la mortalidad en los pacientes con COVID-19; Jeon y colab. también demostraron un riesgo sustancialmente menor de mortalidad y otras complicaciones en pacientes con cirrosis y COVID-19. No obstante, la inclusión de todos los pacientes cirróticos (incluidos los pacientes hospitalizados y no hospitalizados) y la falta de datos sobre la etiología y la gravedad de la cirrosis en ese estudio pueden limitar la extrapolación de los resultados²⁷.

Además, un estudio multicéntrico norteamericano mostró que los pacientes con cirrosis y COVID-19 tenían un riesgo de mortalidad comparable al grupo de pacientes con cirrosis no COVID-19 (30% vs 20%, $p=0.16$); también tenían una tasa similar de desarrollo de ACLF (30% vs 23%, $p=0.11$). Mientras que el grupo de cirrosis sola tuvo una peor función hepática inicial (es decir, una puntuación más alta en el MELD) en ese estudio, tuvieron más complicaciones específicas de la cirrosis (sangrado variceal, encefalopatía hepática) durante la hospitalización. Por el contrario, el grupo de cirrosis y COVID-19 tuvo más complicaciones relacionadas con COVID-19 (insuficiencia respiratoria, necesidad de VMI, choque), lo que indica posibles causas diferentes de mortalidad en los dos grupos¹⁶.

La gravedad de la cirrosis basal se correlacionó con su morbilidad y mortalidad relacionadas con COVID-19. Un estudio multinacional asiático concluyó que los pacientes cirróticos con una puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) de 9 o más en el momento de la presentación tenían un mayor riesgo de mortalidad relacionada con COVID-19¹¹. De acuerdo con estos hallazgos, un gran estudio de cohorte multinacional de cirrosis reveló que el estadio de la enfermedad hepática (es decir, la puntuación CTP y MELD) se asoció con un aumento gradual del riesgo de mortalidad relacionada con COVID-19 y la necesidad de ingreso en la UCI; mientras que los estadios B y C (por

CTP) y la puntuación MELD inicial fueron factores independientes asociados con el riesgo de mortalidad¹³.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Alrededor de 1 millón de muertes al año son atribuibles a enfermedad a la cirrosis a nivel mundial. La cirrosis es la undécima causa de muerte más común, la tercera causa principal de muerte en personas de 45 a 64 años y, junto con el cáncer de hígado, representa el 3.5% de todas las muertes en todo el mundo^{30,31}.

En México, previo a la pandemia por COVID-19, las enfermedades del hígado (incluyendo la cirrosis) eran la cuarta causa de mortalidad en hombres y mujeres de todas las edades³². La cirrosis constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud de nuestro país, con una elevada tasa de mortalidad (20.3 defunciones por 100 000 habitantes)³³.

Durante el 2020, las enfermedades del hígado pasaron a ser la sexta causa de mortalidad en México, siendo desplazadas por la COVID-19 y la neumonía³⁴. En estudios previos realizados fuera del país se ha observado que los pacientes cirróticos presentan mayor mortalidad por COVID-19 y que esta enfermedad puede ocasionar mayores tasas de descompensación; sin embargo, el impacto de esta nueva enfermedad en los pacientes cirróticos mexicanos es desconocido.

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a que se ha visto que la COVID-19 impacta de manera significativa el curso de la cirrosis hepática, en este estudio se plantea analizar la mortalidad y las descompensaciones agudas desencadenadas por esta infección viral en los pacientes mexicanos con esta enfermedad. De la misma manera se pretende conocer si los puntajes para determinar gravedad de la enfermedad con Child-Pugh-Turcott y el MELD son de utilidad en nuestra población para predecir mortalidad.

Actualmente, no existe en nuestro país un estudio multicéntrico que compare la mortalidad de los pacientes con cirrosis con pacientes sin enfermedad hepática en el contexto de la COVID-19.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo primario

Analizar la mortalidad de los pacientes con cirrosis y COVID-19 en comparación con los pacientes con COVID-19 sin enfermedad hepática.

4.2. Objetivos secundarios

- Conocer las características generales de los pacientes con cirrosis y COVID-19.
- Determinar el porcentaje y el tipo de descompensación aguda en los pacientes con cirrosis y COVID-19.
- Determinar si el porcentaje de los pacientes con cirrosis que requirieron ventilación mecánica invasiva fue mayor que el de los pacientes sin cirrosis.
- Determinar si los pacientes con cirrosis requirieron más días de estancia hospitalaria versus los pacientes sin cirrosis.
- Determinar la utilidad los puntajes de Child-Pugh-Turcotte, MELD, CLIF-OF y CLIF-C en el pronóstico de los pacientes con cirrosis y COVID-19.

5. HIPÓTESIS.

La mortalidad de los pacientes con cirrosis es mayor que los pacientes sin enfermedad hepática en el contexto de la infección por SARS-CoV-2.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño del estudio

Estudio de cohorte, prospectivo, observacional y descriptivo.

6.2. Recolección de información

A partir de marzo de 2020, se solicitó a un representante de cada centro recolectar la información sobre los pacientes con cirrosis y COVID-19 que llegaban al área de Urgencias o Admisión Continúa. Se obtuvo la participación de 13 centros ubicados en la Ciudad de México, Estado de México, Morelos y Yucatán (9 hospitales públicos y 4 hospitales privados). El reclutamiento de los pacientes finalizó en junio de 2021.

En cada centro, se realizó la revisión de los expedientes físicos, los archivos electrónicos de hospitalización, el sistema de laboratorio interno del hospital y el archivo imagenológico. Se revisaron las tomografías y los laboratorios iniciales de cada uno de los pacientes, así como los laboratorios obtenidos durante el seguimiento.

Para el grupo de controles, se solicitó una base de datos recolectada de manera prospectiva de pacientes con COVID-19 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de marzo de 2020 a junio de 2021.

6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

6.3.1. Criterios de inclusión

Pacientes que acudieron al área de Urgencias o Admisión Continúa de cada centro con diagnóstico de cirrosis y a quienes se les confirmó el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por medio RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa) para SARS-CoV.

6.3.2. Criterios de exclusión

Pacientes con cirrosis y COVID-19 que tuvieran más de 10 días de inicio de los síntomas y que no contarán con los laboratorios o estudios de imagen que permitieran el cálculo de todas las variables desde el inicio ya que estos tenían que ser ordenados por su médico tratante.

6.3.3. Criterios de eliminación

Pacientes con cirrosis y COVID-19 que no contarán con los laboratorios o estudios de imagen que permitieran el cálculo de todas las variables durante su estancia hospitalaria.

6.4. Análisis estadístico.

Se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para las variables en escala continua; frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y ordinales. Se realizaron pruebas de normalidad para las variables cuantitativas para determinar la distribución, se expresaron en medias y desviación estándar cuando la variable cumpliera con criterios paramétricos y medianas y rangos intercuartiles en caso contrario. En caso de cumplir con los supuestos de la estadística paramétrica, se realizó prueba de t-Student para comparación de media y U the Mann-Whitney para las variables no paramétricas. Se utilizó Wilcoxon para la evaluación basal y final de las variables de Child-Pugh-Turcotte, MELD y enzimas hepática (ALT y AST). Se realizó prueba de Chi cuadrada para comparar proporciones de las variables cualitativas. Se realizó un análisis de Kaplan y Meier para evaluar la supervivencia de los sujetos en estudio. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como significativo. Los datos fueron analizados utilizando el software STATA v12.

6.5. Definición de variables.

Ver Anexo 1.

7. RESULTADOS

Se incluyeron en un principio 110 pacientes cirróticos con diagnóstico de SARS-CoV-2, 8 de ellos se excluyeron por tener un inicio de síntomas mayor a 10 días y 5 de ellos no contaban con los laboratorios pertinentes para el cálculos de las variables. Se tomaron los datos de 97 pacientes que no contaban con criterios de eliminación (Figura 1).

Dicho grupo de estudio (pacientes cirróticos con COVID-19) se pareó con pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR para SARS-CoV-2

7.1. Características generales

En ambos grupos, no se encontró diferencia entre edad (56 (49 – 64) en los pacientes cirróticos versus 57 (40 – 69) en los controles, $p = 0.95$). En el grupo de los pacientes con cirrosis y COVID-19 un 64% eran hombres, mientras que, en los pacientes no cirrótico, un 62% eran hombres. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables demográficas medidas.

En cuanto al peso, un 42% de los pacientes cirróticos y un 43% de los pacientes sin cirrosis presentaban sobrepeso, sin diferencia significativa. Solo un 23% de los pacientes cirróticos presentaban algún grado de obesidad, a diferencia de un 44% en los pacientes sin cirrosis y COVID-19 ($p < 0.001$). Las comorbilidades presentes en los dos grupos se describen en la Tabla 1, no hubo diferencia significativa en el porcentaje de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar y neoplasia. Mientras que la hipertensión arterial sistémica se encontró en una mayor porcentaje en los controles (35% versus 22%, $p = 0.02$). Destacó que hubo mayor presencia de hábito tabáquico, ya sea actual o previo, en los pacientes con cirrosis (34% versus 18%, $p = 0.004$).

7.2. Desenlaces primarios

La mortalidad de los pacientes con cirrosis con COVID-19 fue significativamente mayor que en los pacientes sin cirrosis (29% versus 19%, $p = 0.05$) (Gráfica 1). No hubo diferencia significativa entre el requerimiento de VMI y los días de hospitalización en los dos grupos (Tabla 1).

7.3. Objetivos secundarios

La etiologías de los pacientes con COVID-19 y cirrosis registradas en nuestro estudio se describen en la Tabla 2. La etiología más común fue MAFLD, seguida de alcohólica e infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC).

En cuanto al desarrollo de descompensaciones agudas, la principal fue el empeoramiento de la ascitis en una 43% de los pacientes cirróticos con COVID-19, seguida de la encefalopatía y el síndrome hepatorenal (SHR). Cabe señalar que hasta un 62% de los pacientes con cirrosis y COVID-19 presentaron lesión renal aguda.

El 48% de los pacientes presentaron algún grado de ACLF, con un 14 % presentando un grado 3. La mortalidad de los pacientes con ACLF grado 3 fue del 78%. En cuanto al MELD, la mediana fue de 12 (9 – 18) al ingreso con una elevación de MELD hasta una mediana de 19 (14 – 24.5, con una tendencia hacia la mejoría en los supervivientes.

En cuanto a las enzimas hepáticas alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sí existió una elevación estadísticamente significativa durante la hospitalización (Tabla 3). El porcentaje de paciente con cirrosis descompensada representada por un CTP B o C fue mayor posterior a la COVID-19 (Tabla 4).

8. DISCUSIÓN

Nuestro estudio multicéntrico de pacientes mexicanos con cirrosis y COVID-19 pareados por edad y sexo demostró que este grupo de paciente tenía mayor mortalidad en comparación con los pacientes con COVID-19 sin enfermedad hepática como se ha descrito en la mayoría de los estudios previos. Sin embargo, no se observó diferencia entre el requerimiento de VMI y los días de estancia hospitalaria.

En este estudio, un 31% de los pacientes cirróticos con COVID-19 tenía indicación de ventilación mecánica invasiva; sin embargo, solo el 23% de ello recibieron una cama en UCI con acceso a VMI debido a la falta de disponibilidad de recursos ya que se prefería dar VMI a pacientes con mayor probabilidad de supervivencia. Se cree que no se observó diferencia en el requerimiento de VMI entre los grupos debido a que en el grupo control había una prevalencia de 44% de obesidad y se ha reportado que los pacientes obesos tienen mayor probabilidad de desarrollar SIRA grave en el curso de una infección pulmonar.

El porcentaje de descompensaciones agudas y ACLF presentes en nuestros pacientes fue mayor a lo reportado en la literatura. El cambio en el puntaje de CTP fue similar a lo reportado en estudios previos, ya que al ingreso solo el 25% de los pacientes era CTP C y en el momento del egreso o de la muerte el 47% de los pacientes mostraba CTP C. Asimismo, también se observó un cambio significativo hacia el empeoramiento en el MELD, la ALT y la AST.

Este estudio reporta una muestra significativa de pacientes mexicanos con cirrosis y COVID-19 con una mortalidad del 29% lo cual se encuentra dentro del largo reportado previamente en la literatura (9 – 42%). Las fortalezas de este estudio radican en que se pudo incluir un grupo control pareado por edad y sexo con lo que se pudo hacer una caracterización del impacto de la cirrosis en la COVID-19. De la misma forma, este fue un estudio multicéntrico de hospitales de referencia con una buena disponibilidad de recursos y de especialistas en Infectología y Hepatología por lo que se infiere que la mortalidad reflejada es a pesar del manejo óptimo de los pacientes.

Las debilidades del estudio incluyen que se desarrolló durante una época con poca disponibilidad de camas en UCI por lo que esto podría haber incrementado la mortalidad en ambos grupos.

9. CONCLUSIÓN

Concluimos en este estudio multicéntrico que los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el contexto de cirrosis tienen una tasa de mortalidad hospitalaria superior a los ingresados con COVID-19 sin cirrosis. Por lo tanto, es importante reconocer que los pacientes hospitalizados con cirrosis tienen inherentemente un alto riesgo de mortalidad independientemente del COVID-19.

Además, la mortalidad en el grupo de cirrosis y COVID-19 podría tener una tendencia a la baja conforme la disponibilidad de camas aumente ya que es probable que a estos pacientes no se les haya dado acceso a UCI por falta de infraestructura y pacientes con tendencia a tener un mejor pronóstico bajo VMI. Se observó a través de este estudio que la COVID-19 era un detonante importante de descompensación aguda en pacientes cirróticos y que esto podría empeorar su mortalidad a largo plazo; sin embargo, se necesitan estudio con mayor tiempo de seguimiento para demostrar este impacto.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. COVID-19 Situation Reports. [actualizado 19 octubre 2020; citado 10 octubre 2020] Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Dirección General de Epidemiología. Aviso Epidemiológico Enfermedad COVID-19 por SARS-CoV-2 (actualización) [actualizado 13 May 2020; citado 20 Jun 2020] Disponible: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/551936/AE_Enfermedad_COVID-19_SARS-CoV-2_2020.05.13.pdf
3. Dirección General de Epidemiología. Secretaria de Salud. COVID-19 en México. (actualización) [actualizado 9 oct 2020; citado 10 oct 2020] Disponible: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/#DOView>.
4. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and Liver [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *J Hepatol*. 2020;S0168-8278(20)30377-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.006
5. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998-1004.
6. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort *Hepatology*. 2020;10.1002/hep.31404.
7. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, et al. Liver Biochemistries in Hospitalized Patients With COVID-19. *Hepatology*. 2020;10.1002/hep.31326.
8. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, et al. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* 2020; 73: 1231-1240.
9. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* 2020; 40: 1278-1281.
10. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 428-430.
11. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, et al.; APASL COVID Task Force. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2

- infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatology* 2020; 14: 690-700.
12. Hashemi N, Viveiros K, Redd WD, et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience. *Liver Int* 2020; 40: 2515-2521.
 13. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, García-Juárez I, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2021; 74:567-577.
 14. 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* 2020; 159: 768-771.
 15. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, 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* 2020; 73: 705-708.
 16. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut* 2021;70(3):531-536.
 17. Liaskou E, Hirschfield GM. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Novel insights in impaired adaptive immunity. *EBioMedicine* 2019;50:3-4.
 18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
 19. Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):165-177.
 20. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-1581.
 21. Lee YR, Kang MK, Song JE, et al. Clinical outcomes of coronavirus disease 2019 in patients with pre-existing liver diseases: A multicenter study in South Korea. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(4):562-576. doi:10.3350/cmh.2020.0126

22. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.
23. Xiao Y, Pan H, She Q, Wang F, et al. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 528-529.
24. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol*. 2020;S0168-8278(20)30365-2.
25. Kim D, Adeniji N, Latt N, et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients with Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1469-1479.e19.
26. Qi X, Liu Y, Wang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study. *Gut*. 2021;70(2):433-436.
27. Jeon D, Son M, Choi J. Impact of liver cirrhosis on the clinical outcomes of patients with COVID-19: a nationwide cohort study of Korea. *Korean J Intern Med*. 2021;36(5):1092-1101.
28. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-1242.
29. Shalimar, Elhence A, Vaishnav M, et al. Poor outcomes in patients with cirrhosis and Corona Virus Disease-19. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(3):285-291.
30. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398(10308):1359-1376.
31. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(3):245-266.
32. INEGI. Comunicado de prensa núm. 480/20. Características de las defunciones registradas en México durante 2019. [actualizado 29 octubre 2020; citado 10

octubre

2021]

Disponible:

<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2020/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2019.pdf>

33. Campollo O, Valencia-Salinas JJ, Berumen-Arellano A, et al. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. *Salud Publica Mex.* 1997;39(3):195-200.

34. INEGI. Comunicado de prensa núm. 402/21. Características de las defunciones registradas en México durante 2020, preliminar. [actualizado 29 julio 2021; citado 10 octubre 2021] Disponible: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf

11. ANEXOS

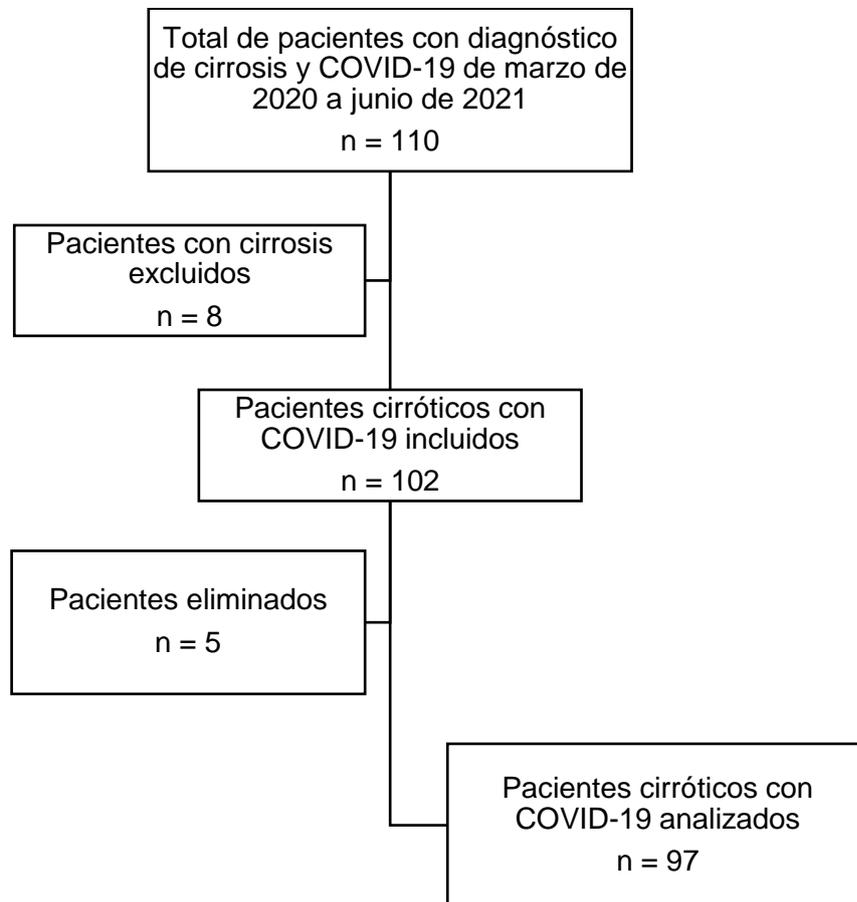
Anexo 1 Definición de las variables

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años	Cuantitativa
Sexo	Condición orgánica que define a una persona	Femenino Masculino	Categórica
Peso	Medición corporal de la masa de un sujeto	kg	Cuantitativa
Talla	Estatura de una persona	m	Cuantitativa
IMC	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	kg/m ²	Cuantitativa
Cirrosis	Grado más avanzado de fibrosis hepática	0 = No 1 = Sí	Categórica
Etiología de la cirrosis	Enfermedad que causa la fibrosis hepática avanzada	Alcohólica VHC Autoinmune Criptogénica MAFLD Otro	Categórica
MELD	Puntaje de pronóstico en cirrosis	Puntos	Cuantitativa
CTP	Puntaje de riesgo quirúrgico en cirrosis	Puntos	Cuantitativa
ACLF	Presencia de falla hepática aguda sobre crónica	0 = No 1 = Sí	Categórica
Descompensación	Aparición de complicación aguda de cirrosis en el curso de la COVID-19	Ascitis Encefalopatía Sangrado PBE LRA SHR	Categórica
ALT	Alanino aminotransferasa	U/L	Cuantitativa
AST	Aspartato aminotransferasa	U/L	Cuantitativa
Comorbilidades	Enfermedades crónicas concomitantes presentes en los pacientes del estudio	DM2 HAS Cardiovascular Pulmonar Neoplasia Tabaquismo	Categórica

Muerte	Fallecimiento del paciente por COVID-19 u otra causa derivada de la COVID-19 (ej. ACLF)	0 = No 1 = Sí	Categórica
Estancia en hospitalización	Tiempo que el paciente estuvo por COVID-19 en el hospital hasta su egreso o muerte	Días	Cuantitativa
VMI	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva durante el curso de la hospitalización por COVID-19	0 = No 1 = Sí	Categórica
Vasopresor	Uso de vasopresor durante su hospitalización por COVID-19	0 = No 1 = Sí	Categórica

12. FIGURAS

Figura 1 Flujograma de la selección de pacientes



13. TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes con cirrosis versus controles⁺

Variable	Cirróticos (n=97)	Controles (n=206)	p
Edad (años)	56 (49 – 64)	57 (49 – 69)	0.95
Mujer (n/%)	33 (34)	79 (38.3)	0.46
Hombre (n/%)	64 (66)	127 (61.7)	
Peso (kg)	70.0 (63.5 – 80.7)	80.0 (70.0 – 90.0)	<0.001
Talla (m)	1.65 (1.60 – 1.70)	1.64 (1.57-1.70)	0.76
IMC (kg/m ²)	26.7 (24.2 – 29.6)	29.7 (26.6 – 33.7)	<0.001
Comorbilidades			
Sobrepeso (n/%)	41 (42.3)	86 (41.7)	1.00
Obesidad (n/%)	22 (22.7)	90 (43.7)	<0.001
DM2 (n/%)	42 (43.3)	76 (36.9)	0.31
HAS (n/%)	21 (21.6)	71 (34.5)	0.02
Cardiovascular (n/%)	18 (8.7)	5 (5.2)	0.35
Pulmonar crónica (n/%)	0 (0)	12 (5.8)	0.01
Cáncer (n/%)	8 (8.2)	8 (3.9)	0.16
Tabaquismo (n/%)	33 (34)	38 (18.4)	0.004
Desenlaces			
Mortalidad (n/%)	28 (28.9)	39 (18.9)	0.05
VMI (n/%)	22 (22.7)	51 (24.8)	0.77
Vasopresor (n/%)	47 (22.8)	22 (22.7)	1.0
Días de hospitalización	10 (5-14)	7 (4-13)	0.13
*Cantidades expresadas en medianas (IQR) a menos de que se especifique lo contrario.			

Tabla 2. Características generales de los pacientes con cirrosis.

Demográficos	
Edad (años)	
Hombre (n/%)	64 (66)
Mujer (n/%)	33 (34)
Antropométricos (media ± DE)	
Peso (kg)	71.51±11.54
Talla (m)	1.63 ±0.07
IMC (kg/m ²)	26.66 ±4.04
Etiología de la cirrosis	
MAFLD (n/%)	34 (35.1)
Alcohólica (n/%)	32 (33)
Autoinmune (n/%)	14 (14.4)
VHC (n/%)	9 (9.3)
Criptogénica (n/%)	7 (7.2)
Otros (n/%)	1 (1)
Child-Pugh-Turcotte (CTP)	
CTP A	35 (36.1)
CTP B	38 (39.2)
CTP C	24 (24.7)
ACLF	
No presentó ACLF (n/%)	50 (51.5)
Sí presentó ACLF (n/%)	47 (48.5)
Grado 3 de ACFL (n/%)	14 (14.4)
MELD* (mediana (IQR))	
MELD ingreso	12 (9-18)
MELD máximo	19 (14-24.5)
MELD final	13 (10-24)
Descompensación	
Empeoramiento de la ascitis (n/%)	42 (43.3)
Encefalopatía (n/%)	41 (42.3)
Lesión renal agua (n/%)	60 (61.9)
Síndrome hepatorenal (n/%)	30 (30.9)
Sangrado variceal (n/%)	13 (13.4)
Peritonitis bacteriana espontánea (n/%)	6 (6.2)

Tabla 3. Valores basales y máximos de ALT y AST en pacientes cirrosis y COVID-19.

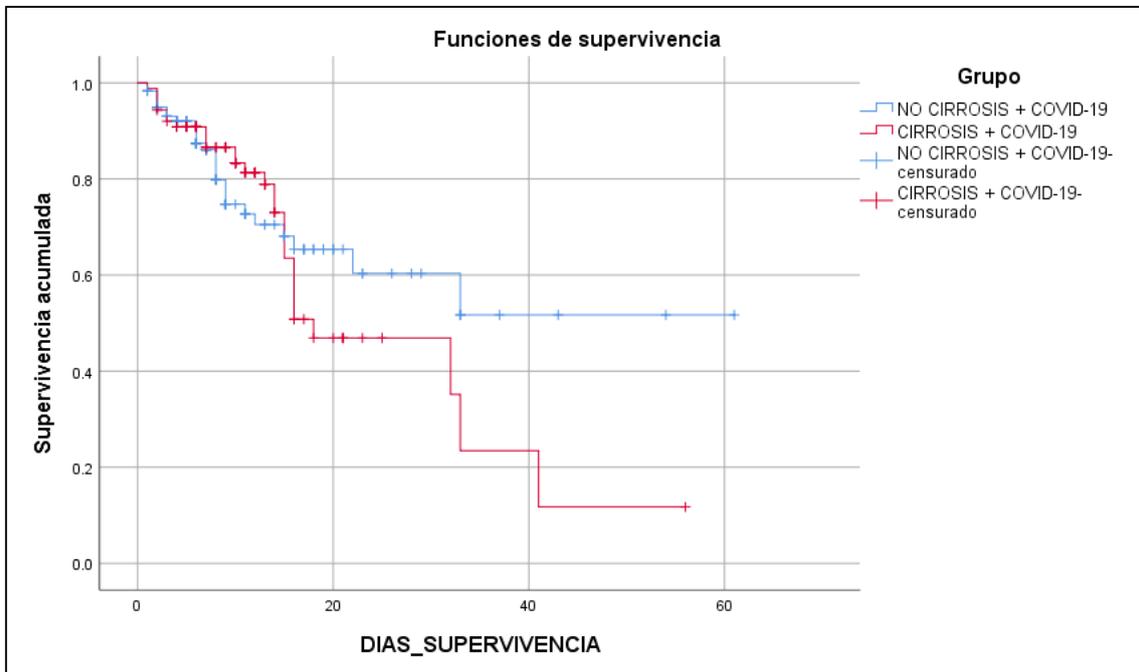
Variable	Valor basal	Valor máximo	p
ALT (U/L)	40.00 (26.25-58.50)	75.00 (42.65-120.00)	>0.001
AST (U/L)	48.25 (38.00-72.70)	82.15 (56.00-123.00)	>0.001
Wilcoxon antes y después			

Tabla 4. Cambio en la categoría de Child-Pugh-Turcotte durante la COVID-19.

Variable	Basal	Final	P
CTP A	35 (36.1)	21 (21.6)	>0.001
CTP B	38 (39.2)	31 (32.0)	
CTP C	24 (24.7)	45 (46.4)	
Chi cuadrada			

14. GRÁFICAS

Gráfica 1. Análisis de supervivencia de los pacientes cirróticos con COVID-19 en comparación con los pacientes con COVID-19 sin cirrosis.



Agradecimientos ocultos:

A mis padres Ysabella y Oscar.

A mis hermanos David y Oscar.

A Jiří Cserge, můj tučňák.

A mi amiga Fernanda García Cedillo.

A mi tutor Ignacio García Juárez por su paciencia.

A mis amigos de la residencia: Maricruz, Isael y Alfonso.

A mi nana Dora Pineda Castillo.