



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

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO CENTRO MÉDICO
NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

TESIS TITULADA
**«FUNCIÓN HEPÁTICA ALTERADA EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" EN LA PRIMERA OLA DE
LA PANDEMIA»**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA
DRA. INDHIRA ELIZABETH SEVERINO FERRERAS

ASESOR DE TESIS
DRA. MIRIAM GABRIELA REYES ZERMEÑO

**RPI: 367.2023
CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2023.**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**FUNCIÓN HEPÁTICA ALTERADA EN PACIENTES CON COVID-19 EN EL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE EN LA PRIMERA OLA DE
LA PANDEMIA.**

Folio RPI de “Registro de Protocolo” 367.2023

Dra. Denisse Añorve Bailon

Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano

Encargado de la Coordinación de Investigación

Dr. Jose Luis Aceves Chimal

Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Dra. Mayra Virginia Ramos Gomez

Jefa del Servicio y Profesora Titular del Curso de Gastroenterología

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Médico Adscrita de Gastroenterología. Asesora de Tesis

DEDICATORIA

A mi madre, mi segunda madre y mi padre, Elizabeth, Yaquelin y Ricardo, quienes me dieron las herramientas para salir adelante, por todos sus sacrificios, encomiendas, recomendaciones, apapachos y apoyo para lograr mi desarrollo profesional y personal.

A mis amigos, amigas, compañeros y compañeras a los largo de esta carrera, de los cuales he aprendido, desaprendido y vuelto a aprender. A mis maestras y maestros de todo el mundo, desde República Dominicana, Cuba y México por impulsarme para llegar a donde estoy hoy.

Indhira E. Severino Ferreras

AGRADECIMIENTOS

Al Universo, por permitirme vivir la oportunidad de realizarme como médico y aprender de cada experiencia, por cuidarme y guiar mis pasos.

A mis compañeros de generación, Maddy, Jose y Kathe, por apoyarnos entre todos, por darnos consejos y por acompañarnos en los buenos y malos momentos.

A la Dra. Mayra Ramos, enorme corazón, experiencias y conocimiento de oro, por confiar en mí y por corregirme y enseñarme con paciencia y firmeza. A la Dra. Miriam Reyes por su entusiasmo en la enseñanza. Al Dr. Gerardo López por darnos la confianza para participar en el cuidado y toma de decisiones de sus pacientes. A la Dra. Elizabeth Buganza, gran persona, enorme dedicación al trabajo y por su paciencia y compasión hacia los pacientes y sus residentes, de quien indudablemente hemos aprendido mucho.

Gracias a mis compañeros y compañeras de residencia, Cafa, Lau, Rox, Sam, Vale, Enoc, Sebas, Karla por el respeto, los buenos momentos y el compañerismo más allá de las puertas de nuestro hospital.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

1. RESUMEN	1
2. ABREVIATURAS	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. ANTECEDENTES	5
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
6. JUSTIFICACIÓN.....	13
7. HIPÓTESIS	13
8. OBJETIVO GENERAL	13
9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	14
10.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	15
10.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	15
10.3 UNIVERSO DE TRABAJO	15
10.4 TIEMPO DE EJECUCIÓN	15
10.5 ESQUEMA DE SELECCIÓN	15
10.5.1 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL	15
10.5.2 DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR	15
10.5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
10.5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	16
10.5.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	16
10.6 TIPO DE MUESTREO	16
10.6.1 MUESTREO PROBABILÍSTICO	16
10.6.2 MUESTREO NO PROBABILÍSTICO	16
10.7 METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	16
10.8 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	17
10.9 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR	19
10.10 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO)	19

12. ASPECTOS ÉTICOS	20
12.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO	21
12.2 CONFLICTO DE INTERESES	21
13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	21
14. RECURSOS	21
14.1 RECURSOS HUMANOS	21
14.2 RECURSOS MATERIALES	21
14.3 RECURSOS FINANCIEROS	22
15. RESULTADOS	23
16. DISCUSIÓN	25
17. CONCLUSIONES	29
18. REFERENCIAS	30

1. RESUMEN

Función hepática alterada en pacientes con COVID-19 en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en la primera ola de la Pandemia.

Autores: I.E. Severino Ferreras, M.G Reyes Zermeño.

ANTECEDENTES.

La pandemia de SARS-Cov2 o COVID-19 fue declarada el 11 de marzo de 2020 por la OMS. En México fue necesario la conversión de hospitales públicos en hospitales casi exclusivos para atención de pacientes infectados por el nuevo coronavirus.

El SARS-Cov2 es un betacoronavirus ARN, con espigas de glucoproteínas S virales con capacidad de infectar células humanas mediante la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa en células alveolares tipo II (AT2) del pulmón, del epitelio intestinal, hepatocitos y colangiocitos, lo que explica los síntomas respiratorios, digestivos y hepáticos. Las alteraciones de las enzimas hepáticas en pacientes con COVID-19 varía, sin embargo todos coinciden en que son significativamente mayores en pacientes con enfermedad grave en comparación con los no graves.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar las alteraciones de las pruebas de función hepática de pacientes con diagnóstico probable o confirmados con infección por SARS-Cov2, del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, en el periodo del 15 de marzo al 31 de mayo de 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y analítico. Las variables continuas se expresaron en media y desviación estándar. La comparación entre las variables cuantitativas con distribución normal se realizarán mediante *t* de student y chi cuadrada (X^2) para variables cualitativas nominales categóricas. Se realizó análisis univariantes o multivariantes en aquellas que resulten estadísticamente significativas y se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS.

Se analizaron 351 pacientes, 233 hombres (66%) y 118 mujeres (34%), con edades entre 21 y 87 años, media de 52.9 (± 13.3) con una duración intrahospitalaria promedio de 9 días (± 7.5). Al ingreso y al momento del desenlace la ALT, AST, FA, bilirrubina total presentaron elevación > 2 veces el valor superior normal, con disminución de albúmina los cuales se

asociaron significativamente con mayor estancia hospitalaria ($p < 0,05$). La FA, AST y albúmina al ingreso, se relacionaron significativamente con mayor mortalidad ($p < 0,05$). El valor de FIB-4 ≥ 2.59 presentó asociación significativa con mayor estancia intrahospitalaria y mortalidad.

CONCLUSIÓN.

Las pruebas de función hepática de los pacientes con COVID-19 se encontraron elevadas a su ingreso y la elevación de FA y AST se asociaron con mayor mortalidad. La determinación de FIB-4 con un valor de corte ≥ 2.59 , demostró asociación positiva con enfermedad por COVID-19 grave, mayor estancia intrahospitalaria y mayor mortalidad en pacientes hospitalizados en el CMN "20 de Noviembre" en la primera ola de la pandemia.

2. ABREVIATURAS.

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

Alb: Albúmina.

ALT: Alaninoamino-transferasa.

AST: Aspartatoamino-transferasa.

BD: Bilirrubina directa.

BI: Bilirrubina indirecta.

BT: Bilirrubina total.

CMN 20 de Noviembre: Centro Medico Nacional 20 de Noviembre.

COVID-19: Coronavirus 2019.

DD: Dímero D.

FA: Fosfatasa alcalina.

FIB-4: Índice de fibrosis 4

INR: International normalized ratio (ratio internacional normalizado).

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Kb: Kilobase.OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Proteína C reactiva.

PFH: Pruebas de función hepática.

RSNA: Radiological Society of North America.

SARS-Cov2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

SIAH: Sistema de Informes Académicos de Humanidades.

TP: Tiempo de protrombina.

TPT: Tiempo de tromboplastina parcial.

3. INTRODUCCIÓN

Desde la declaración de Pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020, a solo tres meses del aviso oficial en Hubei (China), provincia identificada como origen del foco primario de la infección por el Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-Cov2) que causa la enfermedad por COVID-19, se han publicado diversas investigaciones a nivel mundial para establecer las características de este nuevo padecimiento: transmisión, síntomas y signos, factores de riesgo, factores de gravedad, prevención y tratamiento.

El nuevo coronavirus fue nombrado SARS-Cov2, debido a su alta homología con el SARS-COV, que causó el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) en el período 2002 a 2003 (1).

La infección por SARS-Cov2 afecta el sistema respiratorio, cardiovascular, el sistema nervioso central, así como el sistema digestivo provocando evacuaciones diarreicas, náusea, vómitos, disminución del apetito y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, cuya elevación puede ser persistente en pacientes graves (2).

S. Mirmohammadi y cols. reportaron que los síntomas gastrointestinales, principalmente la diarrea, pueden preceder a la fiebre o a los síntomas respiratorios (3).

Song Su y cols. reportaron que la afectación hepática se podría explicar porque el receptor del SARS-Cov2, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), se expresa en los colangiocitos y hepatocitos, lo que sugiere un daño viral directo en el hígado (2).

Diversas son las investigaciones sobre los efectos que la infección por SARS-Cov2 causa sobre órganos y sistemas, sin embargo, es poca la información del impacto sobre la función hepática en la primera ola de la Pandemia en México. De los estudios realizados en población mexicana, resalta la investigación del Dr. Remes-Troche en el estado de Veracruz, quien publicó un análisis de 112 pacientes, de los cuales el 20.5% reportaron al menos un síntoma gastrointestinal al inicio de la enfermedad, siendo el más frecuente la diarrea mientras que 19 pacientes tuvieron alteraciones de las enzimas hepáticas (4).

Existen pocas publicaciones de afectación gastrointestinal y hepática por el COVID-19 en población mexicana, lo que motiva el análisis de los pacientes ingresados con esta enfermedad en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

4. ANTECEDENTES

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios de sentido positivo con envoltura de aproximadamente 30 kilobases (kb). El coronavirus humano fue aislado por primera vez en secreciones nasales de un niño con resfriado común. En 1965, recibió el nombre de coronavirus por su morfología similar a una corona solar. La apariencia de espigas (spikes, en inglés) se debe a la glucoproteína S en la superficie del virus, responsable de la fusión a la célula y junto a la glucoproteína M transmembrana, constituyen las principales proteínas de envoltura. Esta última tiene su papel en la formación de la envoltura y el ensamblaje del virión (5). Otras proteínas estructurales son las de la envoltura (E) y la nucleocápside (N) (5).

Los coronavirus se dividen, según su estructura genómica, en cuatro subfamilias: alfa, beta, gamma y delta (1,5). El coronavirus SARS-Cov2 pertenece a la subfamilia beta, cuyo ciclo de vida consta de cinco etapas, a partir del contacto con el huésped: 1) adhesión, en la que los virus se unen a los receptores del hospedador; 2) penetración, en la que el virus ingresa a las células del hospedador por el mecanismo de endocitosis o fusión de membranas; 3) replicación, que ocurre una vez que el contenido viral se libera e ingresa al núcleo celular; 4) biosíntesis, cuando los nuevos ARN mensajero (ARNm) producen nuevas proteínas virales; 5) Maduración de las nuevas partículas virales y liberación al torrente sanguíneo y depósito en las células (1).

El SARS-Cov2 infecta las células humanas mediante la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se expresan tanto en las células alveolares tipo II (AT2) del pulmón como en las células glandulares del epitelio gastrointestinal, principalmente el intestino delgado, lo que explicaría los síntomas respiratorios y digestivos, respectivamente (6). Cuando se produce la unión al receptor de la ACE2, el virus se replica dentro de la célula, activando la vía de señalización TGF-beta, que a su vez interactúa con la proteína SMAD3 (“Mothers against decapentaplegic homolog 3”). La inducción de estas proteínas provoca inflamación, apoptosis y fibrosis tanto en pulmones como en hígado y

otros tejidos, contribuyendo significativamente a los efectos a corto y largo plazo de individuos infectados por SARS-Cov2 (7).

La infección de los enterocitos puede resultar en malabsorción, alteraciones de las secreciones y del sistema nervioso entérico, así como en elevada replicación viral en el epitelio gastrointestinal (8). Este mecanismo también sugiere que el virus puede transmitirse vía fecal-oral, incluso después de que es eliminado del tracto respiratorio sin embargo, no hay casos reportados de transmisión por esta vía (8,5). Además, el virus parece persistir en las heces en promedio 11 días hasta un mes, y mucho después de la recuperación clínica (9).

Los receptores de la ACE2 a nivel hepático se expresan en gran medida en la capa endotelial de los vasos sanguíneos pequeños, así como en la superficie de los colangiocitos, poco en la de los hepatocitos y nada en el endotelio sinusoidal, las células de Kupffer y los linfocitos T y B (10).

Es probable que los pacientes asintomáticos y sintomáticos transmitan la infección durante el período de incubación, que se estima en un promedio de 5.1 días, pero varía de 2 a 14 días. "The Center for Disease Control" identificaron como factores de riesgo el contacto cercano con pacientes infectados y el antecedente de viajes a áreas geográficas afectadas en los últimos 14 días (8).

Los síntomas y signos de origen pulmonar suelen predominar, por lo que se realizaban tomografías de torax como parte del abordaje diagnóstico en paciente con síntomas respiratorios. Por ello, en 2020 se publicó un consenso de expertos, que clasificaron los hallazgos tomográficos de la neumonía por COVID-19 en apariencia típica, apariencia indeterminada, apariencia atípica y negativo para neumonía (11).

Los síntomas y signos gastrointestinales pueden desarrollarse, incluso, antes de que aparezcan los signos y síntomas respiratorios o como única manifestación (12). En Estados Unidos se reportó un caso de COVID-19 en un hombre de 35 años que consultó por náuseas y vómitos, posteriormente acompañados de diarrea y dolor abdominal, detectándose el ARN del SARS-Cov2 mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) en las heces del paciente (13). Guan y cols. reportaron 1099 casos de 552 hospitales de 30 provincias de China continental, cuya clínica más frecuente fue fiebre (43.8%), tos (67.8%)

y diarrea (3.8%) (14). Otros síntomas comunes notificados son disnea, cefalea, mareos y debilidad general (1).

Los pacientes con síntomas gastrointestinales, definidos por la presencia de náuseas, vómitos y/o diarrea, tardan más tiempo desde el inicio de la infección por SARS-Cov2 hasta su ingreso hospitalario en comparación con pacientes sin síntomas gastrointestinales (9.0 versus 7.3 días) siendo que, su presentación clínica, particularmente la diarrea, se relaciona con la gravedad de las enfermedad (15).

La evidencia señala que la elevación de las enzimas hepáticas resulta de un daño debido a la “tormenta de citosinas” inflamatorias, observándose con mayor frecuencia en pacientes graves (10). La entrada del virus en las células epiteliales se logra a través de la unión de la glucoproteína S de la cubierta viral, a la serina proteasa celular de transmembrana 2 (TMPRSS-2) de la célula huésped (16).

Con las nuevas investigaciones, se han propuesto otras vías de lesión hepática, entre las que se incluyeron el efecto viral directo, la descompensación de la enfermedad hepática preexistente, la lesión hepática hipóxica y la congestión hepática (17). Un mecanismo adicional, es el mimetismo molecular entre los componentes virales y los péptidos humanos, que se describió en relación con la proteína de pico del SARS-CoV-2 (18). La hibridación in situ ha demostrado que los viriones del SARS-CoV-2 están presentes en la luz de los vasos y en las células endoteliales portales (19) causando una endotelitis difusa y lesión de las células sinusoidales hepáticas que lleva a hipercoagulabilidad, edema y daño por isquemia-reperusión. Dicha lesión es secundaria a la activación de especies reactivas de oxígeno, neutrófilos, células de Kupffer y plaquetas que conducen a inflamación y daño celular, agravando la deficiencia de oxígeno hepático (15). Un estudio en 49 pacientes reveló afectación vascular portal aguda caracterizada por trombosis y ectasia luminal crónicas, caracterizado por engrosamiento fibroso de la pared y una configuración anormal de los vasos intrahepáticos concluyendo que, la coagulopatía y el daño endotelial son los mecanismos principales de daño hepático en pacientes con COVID-19 (20). La anomalía en el tiempo de protrombina puede deberse a una lesión hepática o una coagulopatía, aunque es relativamente poco común a inicios de la enfermedad (21).

Otras causas documentadas de daño hepático se relacionan con los niveles altos de presión positiva al final de la espiración, que aumentan la presión auricular derecha e

impiden el retorno venoso aumentado la congestión hepática, sin embargo, muchos pacientes ingresados con COVID-19 tuvieron alteraciones bioquímicas hepáticas sin ventilación mecánica (22). Además de los hallazgos de hepatitis isquémica, la congestión hepática relacionada con la miocardiopatía (23), la estasis de sangre dentro del parénquima hepático debido al compromiso de su drenaje venoso (24) se estimó en un 34% en un estudio histopatológico (25). La liberación de transaminasas debido a la descomposición del músculo esquelético y cardíaco, así como trombosis venosa y arterial, son condiciones que pueden contribuir a elevaciones de las enzimas hepáticas (23). Los eventos cardíacos que resultan en insuficiencia cardíaca derecha y tromboembolismo pulmonar pueden contribuir a la congestión hepática en pacientes con COVID-19 (26).

Al daño por la enfermedad se agrega la terapia empírica que suelen recibir los pacientes antes de su admisión hospitalaria, y después de la misma, que pueden ser potencialmente tóxicas para el hígado como el uso de analgésicos, antipiréticos, medicina tradicional china, antivirales y antibióticos (23). Esto cobra mayor relevancia en pacientes con historia de hepatopatía crónica en los cuales el riesgo de toxicidad es mayor, así como en individuos trasplantados hepáticos por las potenciales interacciones con los fármacos inmunosupresores utilizados de forma habitual (27).

El COVID-19 afecta los colangiocitos, elevando la fosfatasa alcalina (FA) de forma moderada, pero es más frecuente la elevación de los marcadores de lesión hepatocelular (28). La lesión hepática se asocia con una infección más grave de SARS-Cov2, sobre todo cuando AST se encuentra más elevada (29). La lesión hepática grave puede llevar a inflamación extensa, con afectación de hepatocitos y edema tisular, que resulta en daño mitocondrial y eliminación defectuosa de AST. La gran actividad necroinflamatoria entre los pacientes con SARS-Cov2 aumenta la rigidez del hígado (30). El estudio de Bangash MN y col. reportó una elevación de AST 8,7% y ALT 8,9% en paciente infectados por SARS-Cov2 con enfermedad leve (26).

Se ha demostrado que el aumento de las transaminasas se correlaciona con marcadores anormales de coagulopatía, como el tiempo de protrombina (TP), el índice normalizado internacional (INR), el fibrinógeno, el dímero D (DD), los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno y el recuento de plaquetas (31). En las autopsias de pacientes infectados se ha encontrado necrosis hepática y acumulación de gotas de lípidos (esteatosis), ambos hallazgos a favor del daño hepático hipóxico-isquémico (32). La característica del daño

hipóxico-isquémico del hígado es la gran elevación de las enzimas hepáticas, sin embargo, en el contexto de la enfermedad por SARS-Cov2, esta elevación puede ser menor (33).

En un metanálisis publicado en mayo de 2020, se incluyeron estudios de pacientes con bioquímicas hepáticas al ingreso y durante la hospitalización, relacionándolas con la gravedad y pronóstico de los mismos y hallaron que las pruebas hepáticas más comúnmente alteradas al ingreso fueron la albúmina (alb, 35.8%), seguido de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT, 35.8%), AST (21.8%), ALT (20.4%), bilirrubina total (BT, 8.8%), la fosfatasa alcalina (FA, 4.7%), y los no sobrevivientes tuvieron mayor incidencia de alteraciones bioquímicas hepáticas en comparación con los sobrevivientes (34). La elevación de la GGT rara vez se informa, no obstante, se observaron mayores niveles en enfermos por COVID-19 crítico, aunque sin significación estadística (35). Se ha informado elevaciones de ALT, AST y GGT entre el 7,1 % y el 64,2 % de los pacientes, pero la prevalencia de enfermedad hepática crónica fue solo del 4% entre los pacientes con COVID-19 (36).

Song Su y cols. por su parte reportaron una incidencia de 39.6 a 43.4% de daño hepático, referido por la elevación de AST, ALT, hipoalbuminemia, y pocos pacientes con elevación de la BT (2).

En otro metanálisis, informaron una prevalencia de daño hepático de 19%, con incremento de ALT en 18% AST en 21%, elevación de BT y disminución de albúmina en 6%, respectivamente, mientras que las elevaciones de la ALT, AST y BT fueron significativamente mayores en pacientes con enfermedad grave en comparación con los no graves, no así para la albúmina (36).

Un estudio realizado en un hospital de Shenzhen, China, en un total de 417 pacientes, el 76.3% tuvo pruebas hepáticas alteradas, mientras que la mitad ya presentaban las alteraciones en los laboratorios de admisión. Los pacientes con estos resultados fueron en su mayoría hombres, con índice de masa corporal (IMC) elevado y habían negado antecedentes de contacto con enfermos por COVID-19 (37).

Sultan y cols en otro metanálisis que incluyó 47 estudios, la mayoría realizados en China, hallaron que las pruebas hepáticas anormales estuvieron presentes en el 15%, lo que aporta un idea general sobre la prevalencia de la afectación hepática en el contexto de la

enfermedad respiratoria, mencionando además la asociación positiva entre pruebas hepáticas anormales a la admisión y el alto riesgo de enfermedad grave por COVID-19 (38).

Un metaanálisis que abarcó 3,722 casos reportó asociación positiva entre función hepática anormal, gravedad y mortalidad de pacientes con COVID-19, más común en el subgrupo etario de 60 años o más, ya que tuvieron mayor prevalencia de estados de salud previa deficientes y complicaciones relacionadas con la edad, por lo que recomiendan especial atención a los cambios y causas subyacentes de anomalías bioquímicas hepáticas en esta población (39).

Estudios posteriores hechos en paciente que no requirieron unidad de cuidados intensivos durante su ingreso, mostraron elevación leve de AST y ALT, acompañada de una ligera elevación de BT (40). Otros estudios encontraron que la elevación del nivel de BT fue más significativa en pacientes graves/críticos, pero no se observaron signos evidentes de ictericia. Otras observaciones fueron hipoalbuminemia leve, sin cambios significativos en el tiempo de protrombina (41). Demás estudios arrojaron que los niveles bajos de albúmina combinada con un nivel anormal de GGT o AST en el momento del ingreso hospitalario es un factor de riesgo independiente muy significativo para el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y para el criterio de valoración de ingreso a la UCI y/o muerte relacionada con SARS-Cov2 (42).

Existen varios estudios que demuestran que las puntuaciones de fibrosis hepática no invasivas se relacionan positivamente con resultados adversos (43) lo que permite identificar a los paciente con insuficiencia hepática. Las escalas NAFLD Fibrosis Scores (NFS) (44), Índice de Fibrosis-4 (FIB-4) y la relación AST-Plaquetas (APRI) son las tres escalas que más han demostrado relación con fibrosis hepática en diferentes entornos clínicos, incluida la hepatitis viral, la enfermedad del hígado graso alcohólico y no alcohólico. La ventaja de estas escalas no invasivas es que permiten estadificar el grado de fibrosis evitando biopsias hepáticas no necesarias (45).

La ventaja de estas puntuaciones no invasivas es que detectan daño hepático relevante en pacientes con elevaciones leves de las transaminasas y pueden ahorrar una cantidad significativa de biopsia hepática innecesarias (44), además de un papel pronóstico para los eventos cardiovasculares y la mortalidad en enfermedades hepáticas y no hepáticas (46).

El FIB-4 es el que se utiliza con mayor frecuencia en la actualidad. Inicialmente fue desarrollado para estimar la fibrosis en pacientes coinfectados con VHC/VIH, posteriormente validado para otras etiologías.

Dana Crisan y col. realizaron un análisis a 370 pacientes utilizando FIB-4. Encontraron que el 11,6% (43 pacientes) con valores altos de FIB-4 fallecieron durante la hospitalización (46). En otro estudio con 342 pacientes, encontraron que el 44,2 % de los pacientes con hígado graso y COVID-19 tuvieron fibrosis hepática avanzada según la puntuación NFS, concluyendo que la NFS elevada es un factor de riesgo independiente de enfermedad grave en los pacientes con COVID-19 (47). En otro estudio con 382 pacientes que evaluó la carga de comorbilidades sobre la gravedad de la enfermedad por SARS-Cov2, reveló que el valor de FIB-4 $>1,45$ se asoció significativamente con la gravedad de la enfermedad por COVID-19. De hecho, tener un FIB-4 $<1,45$ resultó protector contra la infección grave (48).

En un gran estudio retrospectivo con 232,364 pacientes hospitalizados, en los que se analizó la asociación de un FIB-4 elevado con la necesidad de ventilación mecánica, mostró que FIB-4 >2.67 tenía 1,8 veces más probabilidades de requerir ventilación mecánica en todas las variantes de COVID-19. Además, permitió la clasificación rápida de los pacientes con menor riesgo de insuficiencia respiratoria inminente (49).

Un fenómeno interesante, es la gran cantidad de reportes de paciente aquejados de síntomas prolongados, cuyo común denominar era haber padecido la enfermedad de SARS-Cov2. Se estima que entre el 31% y el 69% de los sobrevivientes de COVID-19 experimentarán síntomas prolongados de COVID después de la recuperación inicial de la infección por SARS-Cov2 (50). Los síntomas mas comunes incluían fatiga (29%), dolor muscular, palpitaciones, deterioro cognitivo (28%), disnea (21%), ansiedad (27%), dolor en el pecho y artralgia (18%) (51) hormigueo en las extremidades, dolor en el pecho o un bulto en la garganta (52). En otra línea de pensamientos, sabiendo que el receptor ACE2 también se expresa en las células del hígado y en los conductos biliares, se ha determinado que las transaminasas elevadas, a expensas de ALT, 12 semanas después del diagnóstico de infección por SARS-Cov2, sugiere persistencia del daño hepático a largo plazo (53). El SARS-Cov2 es detectable hasta 30 días después de la desaparición de los síntomas en un 10-15% de las personas diagnosticadas, sin relevancia clínica potencial. Al mismo tiempo, los síntomas post-COVID deberían ocurrir después de un diagnóstico positivo de

infección por SARS-Cov2, aunque muchas personas nunca recibieron un diagnóstico positivo (54).

Por lo anterior, en octubre de 2021, la OMS publicó una definición formal para el síndrome post-COVID-19, definida como “enfermedad que ocurre en personas que tienen antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-Cov2; generalmente dentro de los tres meses posteriores al inicio de la enfermedad, con síntomas y efectos que duran al menos dos meses y no se pueden explicar por otras causas (55). Este fenómeno interesante también es conocido como “Long-COVID”, “secuelas post-agudas de COVID-19”, “síndrome post-COVID-19”, “condiciones post-COVID” o síndrome post-Covid-19 agudo (PACS) (55).

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde la declaración de pandemia por SARS-Cov2 en marzo del 2020, la OMS ha considerado la enfermedad como una amenaza para la salud pública internacional. Las lesiones y secuelas crónicas pulmonares han sido consideradas como las de mayor daño causado por la enfermedad, sin embargo los pacientes hospitalizados han cursado con algún grado de insuficiencia hepática en algún momento de la enfermedad e, incluso, la lesión hepática se ha relacionado con mayor riesgo de ventilación mecánica y mortalidad. En diversas investigaciones se ha comentado los diferentes mecanismos de lesión hepática, desde los propios causados por la enfermedad mediante la tormenta de citocinas, el daño hipóxico-isquémico, los medicamentos antivirales, analgésicos y antibióticos, entre otros, cuyo resultado es la elevación de las enzimas hepáticas y los marcadores de inflamación. Posteriormente, se identificó que aquellos pacientes que evolucionaron hacia la gravedad o muerte, tuvieron también marcadores no invasivos de fibrosis hepática anormalmente elevados.

En conjunto, los marcadores de daño y fibrosis hepática relacionados con la gravedad de la enfermedad por COVID-19, siguen siendo objeto de estudio hoy en día. Sin embargo, aún se desconoce el impacto del COVID-19 en los pacientes hospitalizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Por lo tanto, ¿Cuál es el impacto de la enfermedad por COVID-19 sobre las pruebas bioquímicas hepáticas, y su relación con la gravedad, muerte y estancia hospitalaria, en los pacientes hospitalizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, en la primera ola de la pandemia?

6. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de COVID-19 afecta varios órganos y sistemas, el principal de los cuales es el respiratorio, sin embargo las manifestaciones gastrointestinales pueden presentarse previa a la sintomatología respiratoria. En los pacientes que cursan con alteraciones gastrointestinales o hepáticas, se deben aplicar todas las recomendaciones de diagnóstico y seguimiento recomendados para la para la población sin antecedentes de COVID-19, debido a que pueden tener peor pronóstico e incluso, las lesiones hepáticas, probablemente, pueden predecir gravedad. Es por ello que caracterizar la expresión clínica y bioquímica del COVID-19 en el sistema gastrointestinal y hepático de los pacientes ingresados en nuestra institución puede permitir, por un lado, la detección de aquellos que requieren la referencia oportuna a centros especializados para su atención oportuna. Por el otro lado, se puede determinar la asociación con el pronóstico, traducido en la presente como el desenlace de la enfermedad, como egreso hospitalario por mejoría clínica, mayor cantidad de días estancia o muerte.

Hasta el momento, no contamos con la determinación estadística de los desenlaces clínicos y bioquímicos hepáticos de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en la primera ola de la pandemia. Tales desenlaces se expresaron como mejoría clínica y bioquímica, mayor estancia hospitalaria debido a la gravedad de la enfermedad o muerte del pacientes. El desglose estadístico de estas condiciones nos permitirá conocer las características demográficas de la población y desarrollar nuevas acciones para el seguimiento y abordaje de nuevos pacientes con infección por SARS-Cov2 o sus secuelas.

7. HIPÓTESIS

Al ser un estudio descriptivo, no requiere hipótesis.

8. OBJETIVO GENERAL

Determinar las alteraciones de las pruebas de función hepática de pacientes con diagnóstico probable o confirmados de infección por SARS-Cov2 que ingresaron en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, en el periodo del 15 de marzo al 31 de mayo de 2020.

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir las características clínicas y de laboratorios de ingreso de pacientes con diagnóstico probable o confirmado de infección por COVID-19.
2. Registrar los valores de ALT, AST, albúmina, TP, INR, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, ferritina, dímero D, de los pacientes diagnosticados con infección por COVID-19.
3. Determinar FIB-4 y la relación con el desenlace de los pacientes con SARS-Cov2.

10. OBJETIVO SECUNDARIO.

1. Determinar la asociación entre ALT, AST, albúmina, TP, INR, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, ferritina, dímero D y días estancia o muerte, de los pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19.

10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo observacional, retrospectivo y analítico. Los datos fueron obtenidos del expediente electrónico (SIAH) de los pacientes hospitalizados desde el 15 de marzo hasta el 31 de mayo del 2020, en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Además, se consignaron los días de estancia hospitalaria y desenlace de los pacientes.

10.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

Estudio descriptivo observacional, retrospectivo y analítico.

10.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes hospitalizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” desde el 15 de marzo hasta el 31 de mayo del 2020 con diagnóstico tomográfico compatible con infección por COVID-19, según el Consenso RSNA (el periodo que se seleccionó fue debido a que alcanzamos una muestra de 351 pacientes, siendo que estábamos en guardias COVID).

10.3. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de enfermedad por COVID-19 hospitalizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

10.4. TIEMPO DE EJECUCIÓN.

Diciembre de 2021 a abril del 2022.

10.5. ESQUEMA DE SELECCIÓN.

10.5.1. DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL.

No aplica.

10.5.2. DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.

Expedientes de pacientes ingresados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, del ISSSTE, desde el 15 de marzo al 31 de mayo de 2020 con infección por COVID-19, cambios radiológicos compatibles con infección o PCR positiva para COVID-19.

10.5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mayores de 18 años.
- Expediente clínico con datos demográficos, pruebas de función hepática, biometría hemática, perfil de coagulación y reactantes de fase aguda al ingreso y en el desenlace (egreso o muerte).
- Diagnóstico probable o confirmado de infección por SARS-Cov2, por tomografía o PCR positiva.

- Pacientes con patrón tomográfico compatible con neumonía por COVID-19, según el Consenso RSNA.
- Pacientes con resultados de laboratorios de pruebas de función hepática al ingreso.

10.5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que recibieron tratamiento con lopinavir-ritonavir, azitromicina, hidroxicloroquina, cloroquina, medicamentos biológicos, inmunoglobulinas o herbolaria antes del ingreso hospitalario.

10.5.5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes con estudios incompletos de laboratorio o imágenes.
- Pacientes egresados por alta voluntaria por falta de laboratorios de ingreso y seguimiento.
- Paciente con sólo un día de ingreso hospitalario, debido que falta de laboratorios de seguimiento.

10.6. TIPO DE MUESTREO.

Se realizó un muestreo a conveniencia de acuerdo a la disponibilidad de los expedientes y datos de laboratorio que fueron recolectados en el periodo de tiempo designado para el estudio.

10.6.1. MUESTREO PROBABILÍSTICO.

No aplica.

10.7. METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizará un muestreo a conveniencia de acuerdo a la disponibilidad de los expedientes y datos de laboratorio que serán recolectados en el periodo de tiempo designado para el estudio.

Se realizó el cálculo de muestra teórica con formula para una muestra finita, con una n= 111 pacientes.

CALCULO TAMAÑO DE MUESTRA FINITA

Parametro	Insertar Valor
N	492
Z	1.960
P	3.50%
Q	96.00%
e	3.00%

Tamaño de muestra
"n" = **111.22**

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

- n** = Tamaño de muestra buscado
- N** = Tamaño de la Población o Universo
- Z** = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC)
- e** = Erro de estimación máximo aceptado
- p** = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)
- q** = (1 - p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado

Nivel de confianza	Z _{alfa}
99.7%	3
99%	2,58
98%	2,33
96%	2,05
95%	1,96
90%	1,645
80%	1,28
50%	0,674

10.8. DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición operacional	Dimensión o medida	Indicador o fuente	Tipo de variable
Sexo	Conjunto de características fenotípicas sexuales primarias y secundarias de una persona en el momento de su nacimiento.	Masculino. Femenino.	Apariencia fenotípica del paciente al examen físico o datos en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal.
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del individuo hasta el momento actual.	18-43 años. 44-53 años- 54-63 años >64 años	Edad descrita en el expediente clínico o el paciente afirma tener.	Cuantitativa. Intervalo.
SARS-Cov2 (COVID-19)	Enfermedad infecciosa aguda viral, causante de la Pandemia que lleva el mismo nombre.	Positivo. Negativo.	Datos del expediente de diagnóstico confirmado al momento del ingreso a hospitalización.	Cualitativa dicotómica.
Desenlace	Final de una acción o de un suceso. En este estudio se define como "egreso" al domicilio o "muerte".	Alta hospitalaria. Muerte.	Datos del expediente clínico.	Cualitativa.
Alanino-aminotransferasa sérica (ALT)	Nivel sérico de ALT. Enzima que se encuentra	Unidades Internacionales por litro (UI/L).	Resultado en el expediente clínico, apartado de	Cuantitativa Intervalo.

	principalmente en el hígado.	Rango normal 10-49 UI/L Elevado >49 UI/L	laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización	
Aspartato-aminotransferasa sérica (AST)	Nivel sérico de AST. Enzima que se encuentra en el hígado.	Unidades Internacionales por litro (UI/L). Rango normal 0-34 UI/L Elevado >34 UI/L	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización.	Cuantitativa Intervalo.
Albúmina sérica (alb)	Nivel sérico de albúmina. Proteína cuantitativamente más importante del plasma. Permite mantener la presión oncótica del compartimiento vascular en rangos adecuados y supone un 54.3% de la proteína plasmática total.	Gramos por decilitro (g/dl) Normal 3.20-4.80 g/dl Baja <3.2 g/d	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización.	Cuantitativa continua.
INR	Nivel sérico de Tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición del factor tisular. Su resultado es una relación entre el tiempo de protrombina del paciente y un tiempo de protrombina control estandarizado.	Segundos (seg). Normal 0.8-1.1 Elevado >1.1	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización.	Cuantitativa continua.
Bilirrubina total (BT)	Nivel sérico de BT. Es el producto del catabolismo del grupo hemo de la hemoglobina.	Miligramos por decilitro (mg/dl). Normal 0.30-1.2 Elevado >1.2	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización.	Cuantitativa continua.
Fosfatasa alcalina (FA)	Nivel sérico de FA. Grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis de ésteres de fosfato orgánico a un pH alcalino óptimo.	Unidades Internacionales por litro (UI/L). Normal 46-120	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de	Cuantitativa continua.

		Elevado >120	ingreso a hospitalización.	
Proteína C reactiva (PCR)	Nivel sérico de PCR. Marcador de inflamación producido en el hígado.	Unidades Internacionales por litro (UI/L). Normal ≤3 Elevado >3	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización.	Cuantitativa continua.
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Nivel sérico de VSG. Medida en milímetro de la precipitación de los glóbulos rojos durante una hora en un tubo vertical. Es un marcador de actividad inflamatoria.	Milímetro/hora (mm/h) Normal ≤ 10 Elevada >11	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización	Cuantitativa intervalo.
Ferritina	Nivel sérico de ferritina. Es la proteína de almacenamiento celular del hierro. También, se considera un marcador de actividad inflamatoria.	Nanogramos por mililitro (ng/ml). Normal 30-300 Elevado >300	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización.	Cuantitativa Intervalo.
Dímero D (DD)	Nivel sérico de DD. Es un producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis.	Miligramos por litro (mg/dl). Normal <0.3 Elevado >0.3	Datos en el expediente clínico, apartado de laboratorios, al momento de ingreso a hospitalización.	Cuantitativa continua.
Índice de Fibrosis-4	Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas, edad, AST y ALT para la predicción de fibrosis hepática (Edad x AST)/(Plaquetas x √(ALT))	Bajo <2.59 Alto >2.59	Se realizó el cálculo con los datos de laboratorios en el expediente clínico de pacientes al ingreso y al desenlace.	Cuantitativa Intervalo.

10.9. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.

Se llevó a cabo la revisión de los expedientes electrónicos de los pacientes hospitalizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con diagnóstico probable o confirmado de enfermedad por SARS-Cov2, en el periodo de marzo a mayo de 2020.

En la hoja de recolección de datos realizada en el programa Excel, se registraron variables demográficas (sexo, edad, índice de masa corporal), comorbilidades asociadas y datos de laboratorios al ingreso, evolución y los datos de los últimos estudios de laboratorio del paciente: pruebas de función hepática, albúmina, PCR, plaquetas, INR, dímero D, ferritina APRI (según corresponda), niveles séricos de ALT, AST, plaquetas, INR. Con dichos resultados, se calculó FIB-4 al ingreso y en el desenlace.

10.10. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos se analizarán con el paquete estadístico SPSS versión 25. Se llevó a cabo la estadística descriptiva utilizando para las variables continuas media y desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentajes.

Así mismo se realizó una estadística analítica, para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada. Finalmente se realizó un análisis univariable y aquellas variables que resultaron significativas se analizaron posteriormente con un análisis multivariable. Se consideró significancia con un valor de $p < 0.05$.

11. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16,17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: de los Aspectos Éticos de la investigación en seres humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. La Tesis es un trabajo descriptivo observacional, retrospectivo, transversal de riesgo mínimo, que estrictamente no amerita del Consentimiento informado.

Se sometió a revisión en el Comité de Ética e Investigación del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", para su aprobación.

Los datos recabados se mantuvieron de manera confidencial, sólo el personal autorizado de la Coordinación de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre tuvo acceso a la información.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justificaron su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometimos a mantener un estándar científico elevado que permitió obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objeto y nos conducimos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley

General de Salud, las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Se utilizó la información del Expediente Clínico Electrónico según la NORMA Oficial Mexicana NOM-024-SSA3-2010, que establece los objetivos funcionales y funcionalidades que deberán observar los productos de Sistemas de Expediente Clínico Electrónico para garantizar la interoperabilidad, procesamiento, interpretación, confidencialidad, seguridad y uso de estándares y catálogos de la información de los registros electrónicos en salud. Al ser retrospectivo, se considera sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, última reforma DOF 02/04/2014.

12. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

No se requirió del consentimiento informado al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo. Los datos se obtuvieron del expediente del paciente, así como del archivo clínico digital del hospital, sin ser necesario entrevistar o contactar al paciente.

13. CONFLICTO DE INTERESES.

No existió conflicto de intereses para la realización del estudio.

14. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No se aplicó ningún tipo de intervención en el presente estudio.

15. RECURSOS.

15.1. RECURSOS HUMANOS.

- Dra. Indhira E Severino Ferreras, del segundo año de Gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, me encargará de la recolección de datos necesarios y su análisis, para la elaboración de este proyecto.
- Dra. Gabriela Reyes Zermeño, profesora adjunta al curso de Gastroenterología por parte de la UNAM y médico adscrito al servicio de Gastroenterología, quien realizó el análisis estadístico. Asesora del trabajo de investigación.
- Dra. Mayra V. Ramos Gómez, jefe de servicio de Gastroenterología en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Gastroenterología por parte de la UNAM y Jefe del Servicio de Gastroenterología.

15.2. RECURSOS MATERIALES.

Expedientes electrónicos de los pacientes con diagnóstico sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por Covid19, hospitalizados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Apoyo de los servicios de Imagenología Diagnóstica y Epidemiología, quienes realizaron los estudios de imagen y reportes diagnósticos. Computadora. Sistema de Informes Académicos de Humanidades (SIAH). Programa de Excel para Windows 10. Software SPSS versión 25.

15.3. RECURSOS FINANCIEROS.

Los propios de cada investigadora.

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Mayo 2021	Junio- Nov 2022	Dic- Abril 2022	Mayo- Oct 2022	Nov- Ene 2023	Feb 2023 - a la fecha
Selección del tema de investigación	x					
Búsqueda de información bibliográfica	x	x				
Elaboración, revisión y aprobación del protocolo de investigación		x				
Búsqueda y tabulación de datos			x			
Inicio de estudio y análisis de datos				x		
Elaboración de tesis					x	x

17. RESULTADOS.

Se analizaron 351 pacientes, 233 hombres (66%) y 118 mujeres (34%), con edades comprendidas entre 21 y 87 años, mediana de 52.9 años (+- 13.3) con una duración promedio de estancia intrahospitalaria de 8 días (+-7.5).

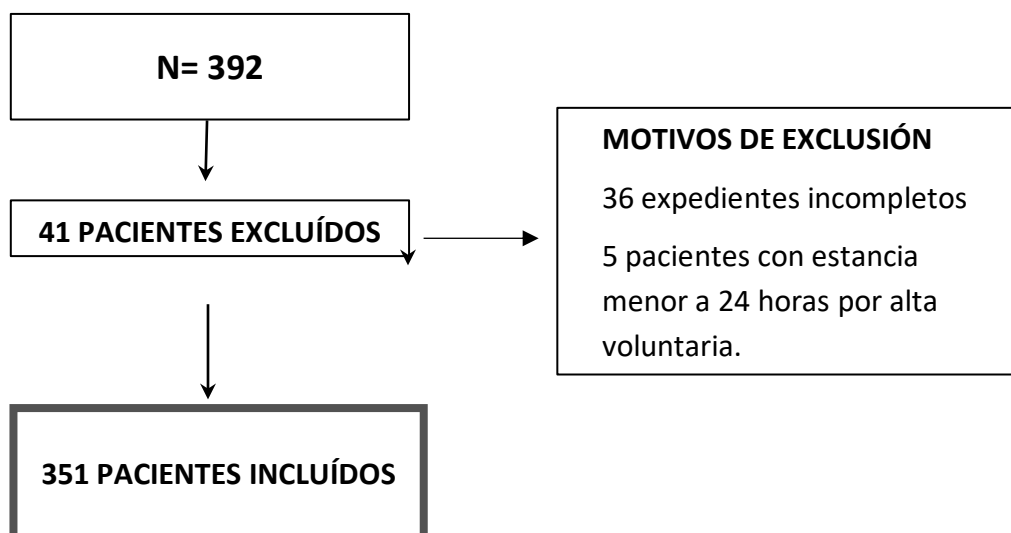


Figura 1. Selección de la muestra.

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio.

	n= 351
Edad (±)	52.9 ± 13.3
Género	
Hombres (%)	233 (66)
Mujeres (%)	118 (34)
Estancia intrahospitalaria	9 ± 7.5
Laboratorios al ingreso	
ALT (UI/L)	59.1 ± 117.1
AST (UI/L)	68.0 ± 158.3
Fosfatasa alcalina (UI/L)	98.3 ± 55.0
Bilirrubina total (mg/dl)	0.7 ± 0.4
GGT (mg/dl)	80.8 ± 85.9
Albúmina (g/dl)	3.8 ± 0.56

INR (seg)	1.1 ± 0.1
Dímero D (mg/dl)	2.5 ± 6.05
Ferritina (UI/L)	998 ± 869.2
Proteína C reactiva (mg/dl)	120 ± 86.3
Velocidad de sedimentación globular (UI/L)	35 ± 13.5
Plaquetas (10 ⁹ /L)	230.9 ± 85.7
Laboratorios al desenlace	
ALT (UI/L)	80.9 ± 147.5
AST (UI/L)	98.8 ± 443.4
Fosfatasa alcalina (UI/L)	112 ± 66.8
Bilirrubina total (mg/dl)	0.7 ± 0.6
GGT (mg/dl)	137.4 ± 132.7
Albúmina (g/dl)	3.3 ± 0.6
INR (seg)	1.0 ± 0.7
Dímero D (mg/dl)	5.8 ± 15.1
Ferritina (UI/L)	1294 ± 1890
Proteína C reactiva (mg/dl)	78.1 ± 103.4
Velocidad de sedimentación globular (UI/L)	38.6 ± 13.6
Plaquetas (10 ⁹ /L)	306 ± 128

(±): desviación estándar; UI/L: unidades Internacionales por litro; mg/dl: miligramos por decilitro; g/dl: gramos por decilitro; seg: segundos.

En este estudio, se definió la alteración de las pruebas de función hepática como un aumento de la AST, ALT, FA leve > 2 veces el nivel superior normal, moderada si fue > 5 veces y severa si fue > 15 veces, según los rangos de normalidad de nuestro laboratorio. Las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, al ingreso y al momento del desenlace, presentaron valores >2 veces el valor superior normal de ALT y AST, FA >2 veces el nivel superior normal, bilirrubina total >2 veces el nivel superior normal y disminución de la albúmina. Los niveles altos de ALT, AST, FA, bilirrubina total y la disminución de la albumina se asociaron con mayor número de días estancia pero no con mortalidad ($p > 0,05$). La FA y AST al ingreso, se asociaron significativamente con

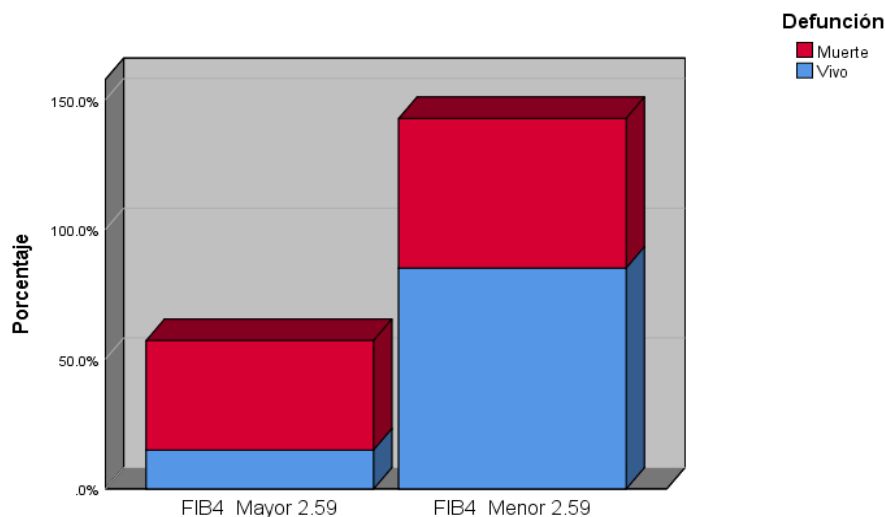
mortalidad ($p < 0,05$). La mayor mortalidad se asoció con una edad mayor de 64 años, y un valor de AST superior a 511 UI/L ($p < 0.009$).

El número promedio de días estancia en pacientes con enzimas hepáticas normales fue de 10.24 (+- 8.85) con un mínimo de 2 días y un máximo de 65 días estancia, en contraste con los pacientes con enzimas hepáticas elevadas con un promedio de días estancia de 9.24 (+- 6.86), con un mínimo de 2 días y máximo de 41 días estancia. En relación con los valores elevados de enzimas hepática no presentaron asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

Al ser un estudio descriptivo, observacional dará pie a futuras investigaciones donde serán contempladas otras variables confusoras como son el uso de medicamentos hepatotóxicos y falla multiorgánica.

El 22.2% de los pacientes presentaron un valor de FIB-4 ≥ 2.59 , con una asociación significativa con mayor número de días de hospitalización y mortalidad. Un valor de FIB-4 < 2.58 no demostró asociación significativa con estas variables.

Fig. 2. Mortalidad en pacientes con FIB-4 ≥ 2.59 .



X

16. DISCUSIÓN.

Es este estudio se analizaron un total de 351 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 que requirieron ingreso en un hospital de tercer nivel. El diagnóstico de la enfermedad se determinó por síntomas, signos, tomografía computarizada de tórax y/o PCR positiva para COVID-19. Se tomaron muestras de sangre para estudios de laboratorios, incluidas las pruebas de función hepática, de los cuales se tomaron en cuenta

los resultados al ingreso y el desenlace de la enfermedad (alta a domicilio o muerte). Se realizó una estratificación por cuartiles de la edad. El primer cuartil comprendió las edades entre 18 a 43, el segundo cuartil de 44 a 53 años, el tercer de 54 a 63 años y el último grupo, pacientes de 64 años y mas. La edad promedio fue de 52 años, siendo hombres más de la mitad de los casos, lo que es consistente con los resultados de algunas investigaciones, que han resaltado que la mayoría de los pacientes que han requerido hospitalización por COVID-19 son hombres, quienes tienen más probabilidades de tener síntomas graves y, por lo tanto, necesitar ingreso hospitalario (56). Mohamed S. y col. encontraron que la mayor prevalencia de la enfermedad en los hombres se debe a las acciones mediadas por TMRSS2 de los andrógenos, convirtiéndose en un factor crítico para determinar la gravedad de la enfermedad por COVID19 (57). En nuestra muestra, el grupo de edad de 64 años y mas tuvieron la mayor mortalidad. En un estudio con 2,959 pacientes, Seon-Rye-Kim y col. encontraron que la edad es un factor de riesgo de progresión a la gravedad y COVID-19 grave, que se incrementa el doble a medida que la edad aumenta (58). El aumento de la edad se asocia con una respuesta inmune debilitadas, lo que se asocia a mayor mortalidad y riesgo de descompensación hepática en pacientes con COVID-19 (59). Jie Li y col. en un metanálisis, encontraron que la edad avanzada y el sexo masculino, se asocian con mayor mortalidad (60).

En nuestro estudio, se clasificó la alteración de las pruebas de función hepática según la guía clínicas de la ACG 2017 (61) en leve, moderada y severa. La elevación leve se refiere al aumento de ALT y AST >2 , moderada a la elevación >5 y severa >15 veces el valor superior normal. El 32% de los pacientes tuvieron ALT y AST al ingreso por encima de 2 veces el nivel superior normal, mientras que, al egreso, este porcentaje aumentó a 41%. La FA tuvo un valor >2 veces el nivel superior normal al ingreso en el 2% de los casos y aumentó al 5% al momento del desenlace, y la bilirrubina total presentó solo aumentos discretos por encima de 1.3mg/dl en el 4%, aumentando al 7% en el desenlace. La elevacion >15 veces el valor superior normal de AST se asoció significativamente con mayor defunción y la bilirrubina total se asoció, además, con mayor número de días estancia. En este contexto, Chen y col. en su estudio con 799 pacientes, 113 de los cuales murieron, observaron que las concentraciones al momento del desenlace de FA, bilirrubina total, ALT, AST y GGT, fueron significativamente más altas en comparación con los

sobrevivientes (62). En nuestros resultados, el valor de albúmina disminuyó al ingreso y en el desenlace en 14% y 41%, respectivamente. En comparación, un estudio monocéntrico en Italia, con 864 pacientes, se detectó hipoalbuminemia en 68% de todos los pacientes, y un valor de albúmina <3.2 g/dl, fue predictor independiente de riesgo de mortalidad (63). En otro estudio retrospectivo multicéntrico con 228 pacientes sin enfermedad hepática crónica, el 29,4% tuvo una función hepática anormal al ingreso; la tasa aumentó 26% en el desenlace (64). Ding y col. (65) demostraron alteración de la función hepática al ingreso en el 46% de 2,073 pacientes y, durante la hospitalización, la incidencia aumentó al 61%. Huang y col. (66) en su estudio con 675 pacientes, afirmaron que los cambios dinámicos de los niveles de ALT y AST en pacientes con COVID-19 fueron más pronunciados en los que murieron, así como se presentó en nuestra población. Lei y col. (67) en su estudio multicéntrico con 5,771 pacientes diagnosticados con SARS-Cov2, informaron que los niveles elevados de ALT, FA, bilirrubina total y, predominantemente, de AST, se asociaron con mayor mortalidad. En el estudio de Guan y col. con 1099 pacientes documentaron niveles séricos elevados de AST y ALT en 18 y 20%, respectivamente, de los pacientes con COVID-19 no grave, así como en 56 y 28%, respectivamente, de los pacientes con enfermedad por COVID-19 grave (14).

FIB-4, es un índice que se utilizó originalmente en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas para determinar de manera no invasiva el grado de fibrosis, sin embargo durante la pandemia de COVID-19 fue utilizado para poder predecir mayor tasa de mortalidad, estancia hospitalaria más prolongada y mayor necesidad de ventilación mecánica (68). En nuestro estudio, estratificamos el FIB-4 en cuartiles, el primero de menos de 0.57, el segundo con valores entre 0.58 a 1.07, el tercer grupo de 1.08 a 1.97, y el último cuartil con valor mayor a 1.97. Determinamos que los pacientes con FIB-4 estratificado mayor de 1.97, se asociaron con mayor defunción. Luego, en un segundo análisis de la muestra, determinamos un valor de corte de FIB-4 ≥ 2.59 , en el 22.2% de los pacientes al ingreso, con una asociación significativa de mayor días estancia y mortalidad. Estos resultados contrastan con un trabajo realizado con 155 pacientes, por Mendez-Lopez y col. determinaron un

FIB-4 >3.25 , encontrando una asociación significativa con ingreso a Unidad de Cuidado Intensivos (UCI) y mortalidad (69). Samaniego y col, reportaron en 160 pacientes, un valor de FIB-4 >2.67 en 28.1% de los casos, lo cual se asoció con mayor riesgo de ventilación mecánica (70).

Un metanálisis reveló que los valores altos de FIB-4 se asocian con mayor mortalidad en pacientes con COVID-19, lo que refuerza la idea de que este cálculo no invasivo utilizado para la detección de fibrosis hepática puede utilizarse para predecir el resultado clínico en pacientes con COVID-19 (71). Crisan y col. en su estudio con 370 pacientes, encontraron un valor de corte de FIB-4 >3.25 , con asociación positiva y mayor riesgo de muerte (46). Los valores altos de FIB-4, en algunos trabajos siendo >2.67 en enfermos con COVID-19, se asoció con hospitalización prolongada y mayor riesgo de muerte (39,72).

Este estudio fue realizado durante la pandemia, donde el acceso a los expedientes fue limitado, así como el tiempo para poder recabar la información debido a que nos encontrábamos realizando guardias COVID. Por lo que las áreas de oportunidad de esta presente investigación se pueden mejorar en futuros protocolos, como son los factores confusores que pudieron contribuir a los resultados arriba mencionados.

La principal limitante, es ser un estudio observacional retrospectivo que solo reporta una pequeña muestra en el primer año de la pandemia, sin restarle su valor histórico de poder describir qué sucedió en los pacientes que tuvieron afectación de la función hepática debido a la infección del SARS-Cov2. En el primer año los pacientes recibieron tratamientos no especificados antes de llegar al hospital (herbolaria, medicina alternativa) que pudieron contribuir a la alteración de las pruebas de función hepática.

17. CONCLUSIONES.

En este estudio observacional y descriptivo al inicio de la pandemia, los pacientes con COVID-19 presentaron al ingreso AST más de 2 veces el nivel superior normal y la elevación de FA y AST se asociaron con mayor mortalidad. La determinación de FIB-4 con un valor de corte ≥ 2.59 , en pacientes hospitalizados en el CMN "20 de Noviembre" en la primera ola de la pandemia, demostró asociación positiva con enfermedad por COVID-19 grave, mayor estancia intrahospitalaria y mayor mortalidad, como se ha reportado en todas las publicaciones recientes.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215(108427):1–7.
2. Su S, Shen J, Zhu L, Qiu Y, He J, Tan J, et al. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;13(April):1–12.
3. Mirmohammadi S, Kianmehr A, Arefi M, Mahrooz A. Biochemical parameters and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection in vital organs: COVID-19 outbreak in Iran. *New Microbe New Infect.* 2020;38:1–9.
4. Remes-Troche JM, Ramos-de-la-Medina A, Manríquez-Reyes M, Martínez-Pérez-Maldonado L, Lagunes Lara E, Solís-González MA. Initial Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in 112 Patients From Veracruz in Southeastern Mexico. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1179–81.
5. Esakandari H, Nabi-afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online.* 2020;2:1–10.
6. Guo J-Y, Chen C-Y. How is the digestive system affected by coronavirus disease? *J Chinese Med Assoc.* 2020;83:795–6.
7. F. Roy Carlson, Dattatreyamurty Bosukonda, Peter C. Keck, William D. Carlson, MD. Multiorgan Damage in Patients With COVID-19. Is the TGF- β /BMP Pathway the Missing Link? *JACC: Basic to Translational Science* 2020;5(11):1145-8.
8. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med [Internet].* 2020;77(June):18–24.
9. Cheong J, Bartell N, Peeraphatdit T, Mosli M, Al-Judaibi B. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(5):226–32.
10. Aroniadis OC, DiMaio CJ, Dixon RE, Elmunzer BJ, Kolb JM, Mendelsohn R, et al. Current Knowledge and Research Priorities in the Digestive Manifestations of COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1682–4.
11. Simpson S., Kay F.U., Abbara S., Bhalla S., Chung J.H., Chung M. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2:e200152.
12. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020;73(June):1231–40.
13. Sanz Segura P, Arguedas Lázaro Y, Mostacero Tapia S, Cabrera Chaves T, Sebastian Domingo JJ. Involvement of the digestive system in COVID-19. A review. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(Junio):464–71.
14. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720.
15. Richard H. Hunt, James E. East et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis.* 2020:1-21.

16. Ali N, Hossain K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 14: 879-884.
17. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021 Feb;19:102792.
18. A. Sonzogni, G. Prevalenti, M. Seghezzi, M. Grazia Alessio, A. Gianatti, L. Licini, D. Morotti, P. Zerbi, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations, *Liver Int.* 2020; 40(9):2110–2116.
19. Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury : clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther [Internet]*. 2020;5(October):1–8.
20. Metaweia MI, Yousif WI, Moheb I. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. *Dig Liver Dis.* 2021;53(2):146–52.
21. Lei P, Zhang L, Han P, Zheng C, Tong Q, Shang H, et al. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol Int.* 2020;14:733–42.
22. Thomas Marjot, Gwilym J. Webb et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Gastroenterology & hepatology.*2021;18:348-364.
23. Gore RM, Levine MS. Liver in Cardiac Disease. High-Yield Imaging: Gastrointestinal. Elsevier Health Sciences. 2010; 668-670.
24. Díaz LA, Idalsoaga F, Cannistra M, Candia R, Cabrera D, Barrera F, Soza A, Graham R, et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta- analysis of autopsy data. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7693-7706.
25. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021;41:20-32.
26. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2020;5(6):529–30.
27. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease- what we know on 1st May 2020. *AP&T Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):267–75.
28. Wijarnpreecha K, Ungprasert P et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(7):990–995).
29. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47: 380-384.
30. D'Ardes D, Boccacatonda A, Cocco G, Fabiani S, Rossi I, Bucci M, Guagnano MT, Schiavone C, Cipollone F. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 1102-1112.
31. Fassan M, Mescoli C, Sbaraglia M, Guzzardo V, Russo FP, Fabris R, Trevenzoli M, Pelizzaro F, et al. Liver histopathology in COVID-19 patients: A mono-Institutional series of liver biopsies and autopsy specimens. *Pathol Res Pract.* 2021;221:153451.
32. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4:263-268.
33. Téllez L, Martín R. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(8):472–80.

34. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. *medRxiv*. 2020;1–21.
35. Yadav DK, Singh A, Zhang Q, Bai X, Zhang W, Yadav RK, et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta- analysis. *Gut*. 2021;70(4):807e9.
36. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. Covid-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. Vol. 8, *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2020. p. 18–24.
37. Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM, Mendez N, Levi G, et al. Incidence, risk factors , and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int [Internet]*. 2020;1–17.
38. Shahnaz Sultan, Osama Altayar, Shazia M. Siddique, Perica Davitkov, Joseph D. Feuerstein, Joseph K. Lim, Yngve Falck-Ytter and Hashem B. El-Serag, on behalf of the AGA Institute. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020;159:320–334.
39. Zhang J, Liu F, Song T, Li Z, Xia P, Tang X, Xu M, Shen Y, Ma J, Liu X and Yu P Liver Fibrosis Scores and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *Front. Med*. 2022.9:829423.
40. A.D. Nardo, M. Schneeweiss-Gleixner, M. Bakail, E.D. Dixon, S.F. Lax, M. Trauner, Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19, *Liver Int*. 41 (1) (2021) 20–32.
41. Penghui Li, Ying Liu, Ziqi Cheng, Xiaorui Yu, Yinxiong Li. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;154:113568.
42. S. Weber, J.C. Hellmuth, C. Scherer, M. Muenchhoff, J. Mayerle, A.L. Gerbes. Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *Gut*. 2021;70(10):1925-1932.
43. Mirela Loredana Grigoras, Ioana Mihaela Citu et al. Evaluation of FIB-4, NFS, APRI and Liver Function Tests as Predictors for SARS-CoV-2 Infection in the Elderly Population: A Matched Case-Control Analysis. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 5149.
44. Tommaso Bucci, Giocchino Galardo et al. Fibrosis-4 (FIB-4) Index and mortality in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Internal and Emergency Medicine* (2022) 17:1777–1784.
45. Baratta F, Pastori D, Angelico F, Balla A, Paganini AM, Cocomello N, Ferro D, Violi F, Sanyal AJ, Del Ben M. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis associated with increased risk of cardiovascular events in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(10):2324-2331 e2324.
46. Dana Crisan, Lucretia Avram. Liver Injury and Elevated FIB-4 Define a High Risk Group in Patients with COVID-19. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 153: 1-15).
47. Renling Yao, Li Zhu et al. Risk of severe illness of COVID-19 patients with NAFLD and increased NAFLD fibrosis scores. *J Clin Lab Anal*. 2021;35:e23880.
48. Priyanka Parajuli, Roy Sabo, Rasha Alsaadawi, Amanda Robinson, Evan French, Richard K. Sterling and on behalf of the N3C consortium. Fibrosis-4 (FIB-4) index

- as a predictor for mechanical ventilation and 30-day mortality across COVID-19 variants. *Journal of Clinical and Translational Science*. 2023;7:e213,1–9.
49. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *Mmwr-Morbid Mortal W*. 2020; 69: 993-8.
 50. Ho Cheng Koc, Jing Xiao, Weiwei Liu, Yong Li, Guokai Chen. Long COVID and its Management. *Int. J. Biol. Sci*. 2022; 18(12): 4768-4780.
 51. A.V. Ballering, et al., Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study, *Lancet*. 2022;400(10350):452–461.
 52. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324:603–605.
 53. Alina M. Bogariu, Dan L. Dumitrascu. Digestive involvement in the Long-COVID syndrome. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2022;95(1):5-10.
 54. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis*.2022; 22(4):e102–7.
 55. Felix Scholkmann, Christian-Albrecht May. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrom”): Similarities and differences. *Pathology - Research and Practice*. 2023;246:154497.
 56. N. Sharifi, C.J. Ryan Editorial: Androgen hazards with COVID- 19. *Endocrine-Related Cancer*. BioScientifica Ltd.; 2020. E1–E3.
 57. Mohamed S. Mohamed, Thiago C. Moulin, Helgi B. Schiöth. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine* 2021. 71:3–8.
 58. Seon-Rye Kim Seoul-Hee Nam and Yu-Rin Kim Risk Factors on the Progression to Clinical Outcomes of COVID-19 Patients in South Korea: Using National Data. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020;17:8847.
 59. Dinesh Walia, Anoop Saraya, Deepak Gunjan. COVID-19 in patients with pre-existing chronic liver disease – predictors of outcomes. *World J Virol* 2023 January 25; 12(1):30-43.
 60. Jie Li MD, Daniel Q. Huang MD, Biyao Zou MPP, Hongli Yang, Wan Zi Hui, Fajuan Rui, Natasha Tang Sook Yee, Chuanli Liu et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93:1449–1458).
 61. Paul Y. Kwo, FACG, Stanley M. Cohen, FACG and Joseph K. Lim. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:18–35.
 62. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020:368.
 63. Verena Zerbato, Gianfranco Sanson, Marina De Luca, Stefano Di Bella , Alessandra di Masi, Pietro Caironi, Bruna Marini, Rudy Ippodrino and Roberto Luzzati. The Impact of Serum Albumin Levels on COVID-19 Mortality. *Infect. Dis. Rep*. 2022, 14, 278–286.

64. Wang J, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Huang S, Zhang B, Xu T et al. Risk factors of liver injury in patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu, China: A retrospective, multi-center study. *J Med Virol* 2021; 93: 3305- 3311.
65. Ding ZY, Li GX, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, Wang YW, Chen Q, et al. Multidisciplinary Team for Treating COVID-19 (TTTC). Association of liver abnormalities with in- hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2021; 74: 1295-1302.
66. Huang H, Chen S, Li H, Zhou XL, Dai Y, Wu J, et al. The association between markers of liver injury and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Wuhan. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(6):1051–9.
67. Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020;72(2):389–98.
68. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020; 158:1611–25.e12.
69. Ivan Lopez-Mendez, Jorge Aquino-Matus, Sofia Murua-Beltrán Gall, Jose D. Prieto-Nava, Eva Juarez-Hernandez, Misael Uribe, Graciela Castro-Narro. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Annals of Hepatology* 20 (2021) 100271.
70. Ibáñez-Samaniego, L., Bighelli, F., Usón, C., Caravaca, C., Carrillo, C.F., Romero, M., Barreales, M., Perelló, C., Madejón, A., Marcos, A.C. et al. Elevation of Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *J. Infect. Dis.* 2020, 222, 726–733.
71. Sutandyo, N, Kurniawati, S.A, Jayusman, A.M, Syafiyah, A.H, Pranata, R, Hanafi, A.R. Repurposing. FIB-4 index as a predictor of mortality in patients with hematological malignancies and COVID-19. *PLoS ONE* 2021, 16, e0257775.
72. Rosa Lombardi, Vincenzo La Mura, Annalisa Cespiati, Federica Iuculano, Giordano Sigon, Giada Pallini, Marco Proietti, Irene Motta et al. Usefulness of fibrosis-4 (FIB-4) score and metabolic alterations in the prediction of SARS-CoV-2 severity. *Internal and Emergency Medicine*. 2022;17:1739-1749.