



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado 3139 en Medicina

ALTERACIONES HEPÁTICAS EN LA  
INFECCIÓN POR COVID-19 Y SUS  
IMPLICACIONES CLÍNICAS Y  
PRONÓSTICAS: ESTUDIO RETROSPECTIVO

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Carlos Alventosa Mateu

Dirigida por:

Prof. Dr. Moisés Diago Madrid

Dr. Salvador Benlloch Pérez

Valencia, septiembre de 2022



**INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS**

**Director (es) / Codirector (es):**

---

1.- Apellidos y nombre: Moisés Diago Madrid. N.I.F. 85029299R, Departamento/Instituto: Departamento de Medicina. Centro: Universidad de Valencia.

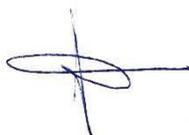
2.- Apellidos y nombre: Salvador Benlloch Pérez. N.I.F. 52738205X, Departamento/Instituto: Servicio de Patología Digestiva. Centro: Hospital Universitario Arnau de Vilanova

Directores de la tesis doctoral: “Alteraciones hepáticas en la infección por COVID-19 y sus implicaciones clínicas y pronósticas: estudio retrospectivo” de D. Carlos Alventosa Mateu, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.



Fdo.: Moisés Diago Madrid

Director



Fdo.: Salvador Benlloch Pérez

Director

Fecha: 22 de septiembre de 2022

**ESCUELA DOCTORAL**

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

*Facultat de Medicina i Odontologia, Av.Blasco.Ibañez nº 15, 46010-Valencia ,  
Tel. 963864100 - Fax: 963864173 email: doctorado.medicina@uv.es  
Web; www.uv.es/doctoratmedicina*



A Ana



## AGRADECIMIENTOS

Este proyecto nació de forma inesperada en abril de 2020, durante un periodo de incertidumbre a nivel mundial por el inicio de la pandemia COVID-19. En primer lugar, agradecer a mi director de tesis Moisés Diago por proponer esta temática y por su constante ayuda y aliento durante todo el proceso. Extiendo de manera ecuánime el agradecimiento a Salvador Benlloch, mi otro director, por sus recomendaciones y valiosas aportaciones. En los inicios también fueron importantes un núcleo de facultativos dedicados a esta enfermedad del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia: Francesc Puchades, de Medicina Interna; Francisco Sanz, de Neumología; Miguel García Deltoro, de Enfermedades Infecciosas; José Luis Alfonso, de Medicina Preventiva y M<sup>a</sup> Dolores Ocete y Consuelo Gimeno, de Microbiología.

Esta tesis doctoral ve la luz dos años y medio después, cuando la pandemia todavía persiste. Durante este largo periodo los objetivos del trabajo han tenido que adaptarse a la evolución social y científica del virus, englobando cada vez más y más aspectos. Por ello, fue necesario añadir más colaboradores al proyecto, para poder abordar estos nuevos objetivos. Esta situación, no prevista inicialmente, me ha proporcionado la agradable oportunidad de poder trabajar con compañeros actuales o antiguos. En este punto agradezco la ayuda de Eva Sánchez, Elena Guillén, Alejandro Soro, Irene Pérez, Paula Calero, Mariló Pérez, Mariona Valor, Gemma Pacheco, Rubén Cuesta y Pilar García, así como a Cecilia Albert, Laura García Llabata y Laura Larrey. También a mis compañeros en el día a día Juanjo Urquijo, Mercedes Latorre e Inmaculada Castelló. Sin sus aportaciones este proyecto no habría podido completarse.

Agradezco a todos aquellos que participaron respondiendo la encuesta, especialmente a los que impulsaron su divulgación, algunos de ellos amigos desde hace muchos años como Agustí Martínez, Sara Arastey o Lucía Royuela. También sumo a estas líneas a Javier Sempere y a mis compañeros del servicio de Patología Digestiva y de la Unidad COVID-19.

Para el análisis estadístico he contado con Juan Luís Gómez, al cual agradezco su infinita paciencia. También he tenido la ayuda de Vicente Apolinar para la maquetación. No quiero dejar de expresar mi gratitud a la Fundación Investigación del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia por haber confiado en este proyecto, así como al personal de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valencia por la atención y eficiencia cada vez que he solicitado su ayuda.

No podemos olvidar que el origen de este proyecto es una enfermedad nefasta que ha afectado a millones de personas. Quiero expresar mis mejores deseos a todos los que han padecido la enfermedad o la han vivido de cerca. Ojalá este trabajo pueda ayudar, aunque sea ínfimamente, a mejorar la atención de estos pacientes.

Por último, agradecer a mi familia, especialmente a mis padres y a mi hermana, por su ayuda y apoyo incondicional, con un recordatorio muy especial a mis abuelos. A mi mujer Ana y a mi hijo Javier por su inmensa ayuda y comprensión en el día a día, pese a robarles tiempo para dedicarlo a este proyecto.

Valencia, a 24 de septiembre de 2022.

“Cuando muchos hombres sufren al mismo tiempo una sola enfermedad, hay que atribuir la causa a aquello que es lo más común y de lo que todos nos servimos en mayor grado, es decir, lo que respiramos”.

Galeno de Pérgamo.

Comentario al ‘Sobre los humores’ de Hipócrates. S. II d.C.

La epidemia o peste Antonina, descrita por Galeno, tuvo lugar entre el 165 y 180 d.C y ocasionó la muerte del 10% de la población del Imperio Romano. Se cree que tuvo su origen en la China de la dinastía Han, fue propagada hacia occidente a través de la ruta de la seda y finalmente llevada a Roma por las tropas del emperador Lucio Vero a su regreso de la campaña parta (actual Irak). Según algunos historiadores los efectos de esta epidemia fueron los responsables del principio del fin del Imperio.



# ÍNDICE GENERAL

DATOS DE INTERÉS .....	14
LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS .....	17
RESUMEN.....	24
RESUMEN GRÁFICO .....	27
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN .....	29
1.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA DE LA COVID-19. ....	31
1.2. REPERCUSIONES DE LA COVID-19. ....	32
1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19 EN ESPAÑA Y COMUNIDAD VALENCIANA. ....	33
1.4. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS DEL SARS-COV-2. ....	37
1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COVID-19. ....	40
1.6. SÍNTOMAS DIGESTIVOS EN LA COVID-19. ....	42
1.7. ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA EN LA COVID-19.....	42
1.8. IMPACTO DE LA PANDEMIA EN LA GESTIÓN SANITARIA ASISTENCIAL. ....	44
1.9. LA COVID-19 EN 2021 Y 2022: VACUNACIÓN Y VARIANTES.....	45
1.10. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	47
CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. ....	49
2.1. HIPÓTESIS. ....	51
2.2. OBJETIVOS. ....	51
2.2.1. Objetivo principal.....	51
2.2.2. Objetivos secundarios. ....	51
CAPÍTULO 3: PACIENTES Y MÉTODOS.....	53
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	55
3.2. PACIENTES Y MÉTODOS.....	57
3.1. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES. ....	68
3.2. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	69
CAPÍTULO 4: RESULTADOS.....	71

4.1. FASE 1: ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA Y NECESIDAD DE HOSPITALIZACIÓN. ....	73
4.2. FASES 2-3: PACIENTES INCLUIDOS.....	75
4.3. RESULTADOS DE LA FASE 2.....	76
4.3.1. Características basales de los pacientes.....	76
4.3.2. Alteración de la bioquímica hepática y afectación clínica respiratoria. ....	80
4.3.3. Alteración de la bioquímica hepática y eventos clínicos adversos.....	84
4.3.4. Implicaciones de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. ....	97
4.3.5. Tratamiento para la COVID-19 y hepatotoxicidad farmacológica. ....	102
4.3.6. Complicaciones clínicas intrahospitalarias. ....	106
4.3.7. Características y cronología de los parámetros de bioquímica hepática. ....	110
4.3.8. Parámetros de bioquímica hepática y pronóstico.....	114
4.3.9. Parámetros de función hepática, inflamatorios y de afectación sistémica. ....	118
4.3.10. AST/ALT elevados previo a la hospitalización. ....	122
4.4. RESULTADOS DE LA FASE 3.....	125
4.4.1. Características basales de los pacientes.....	125
4.4.2. Comparación entre pacientes cirróticos y sin enfermedad hepática.....	127
4.4.3. Pacientes con cirrosis hepática. Índices Child-Pugh y MELD. ....	135
4.4.4. Comparación de pacientes con hepatopatía no cirrótica y sin enfermedad hepática. ....	142
4.4.5. Efecto del grado de fibrosis.....	147
4.5. RESULTADOS DE LA ENCUESTA A FACULTATIVOS. ....	148
CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	155
5.1. PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA. ....	157
5.2. ETIOPATOGENIA DE LA ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA.....	162
5.3. IMPACTO DE LA ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA EN EL PRONÓSTICO..	168
5.4. OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS ASOCIADOS CON EL PRONÓSTICO.....	173
5.5. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDADES. ....	174
5.6. TRATAMIENTO PARA LA COVID-19. HEPATOTOXICIDAD FARMACOLÓGICA.....	178
5.7. IMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA. ....	182
5.8. COVID-19 Y ENFERMEDAD HEPÁTICA. CIRROSIS HEPÁTICA.....	186

5.9. OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS EN LA COVID-19.....	197
5.10. BÚSQUEDA DE LA ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA: ENCUESTA.....	200
5.11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	204
5.12. FORTALEZAS E INTERÉS ACTUAL DEL ESTUDIO.....	205
5.13. PREGUNTAS SIN RESPONDER Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	206
CAPÍTULO 6: ADENDA: ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA Y PRONÓSTICO POR COVID-19 EN PACIENTES VACUNADOS.....	207
6.1. INTRODUCCIÓN.....	209
6.2. PACIENTES Y MÉTODOS.....	210
6.3. RESULTADOS.....	212
6.3.1. Flujo de pacientes.....	212
6.3.2. Pacientes vacunados para SARS-CoV-2.....	212
6.3.3. Comparación entre pacientes vacunados y no vacunados.....	220
6.3.4. Características de los parámetros de la bioquímica hepática según la vacunación.....	230
6.3.5. Efecto de los parámetros de bioquímica hepática en los eventos adversos.....	232
6.4. DISCUSIÓN.....	235
CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES FINALES.....	241
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	245
ANEXOS.....	269



## DATOS DE INTERÉS.

### PALABRAS CLAVE:

Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; bioquímica hepática; daño hepático; pronóstico; gravedad; enfermedades hepáticas; vacunación.

### LISTADO DE ABREVIATURAS:

ALT: Alanina transferasa.

AST: Aspartato transferasa.

FA: Fosfatasa alcalina.

GGT: Gamma-glutamyl transferasa.

HR: Hazard ratio.

IC: Intervalo de confianza.

MELD: *model for end-stage liver disease*.

OR: Odds ratio.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS:

El doctorando declara no presentar ningún conflicto de interés.

#### FINANCIACIÓN Y SOPORTE:

Se dispuso de una beca otorgada por la Fundación Investigación del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en la “Convocatoria promoción de la investigación 2020” como beca al mejor “Proyecto de investigación en SARS-CoV-2 o enfermedad COVID-19” el 18 de diciembre de 2020. Este documento se encuentra en el apartado de anexos.

#### CONTACTO DEL DOCTORANDO:

Servicio de Patología Digestiva. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.  
Av. Tres Cruces nº 2. CP 46014. Valencia (España). E-mail: [almacar@alumni.uv.es](mailto:almacar@alumni.uv.es).

# LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS.

## TABLAS.

Tabla 1.1: Casos de COVID-19 en España según gravedad por grupos de edad.....	34
Tabla 4.1: Características basales de los pacientes de la fase 2 .....	79-80
Tabla 4.2: Asociación entre alteración de la bioquímica hepática inicial y global y afectación clínica respiratoria .....	83
Tabla 4.3: Asociación entre agravamiento clínico respiratorio y alteración de la bioquímica hepática .....	86
Tabla 4.4: Asociación entre agravamiento clínico respiratorio y variables secundarias .....	87
Tabla 4.5: Asociación entre necesidad de UCI y alteración de la bioquímica hepática .....	89
Tabla 4.6: Asociación entre necesidad de UCI y variables secundarias .....	90
Tabla 4.7: Asociación entre estancia hospitalaria y alteración de la bioquímica hepática....	92
Tabla 4.8: Asociación entre estancia hospitalaria y variables secundarias.....	93
Tabla 4.9: Asociación entre mortalidad y alteración de la bioquímica hepática .....	95
Tabla 4.10: Supervivencia acumulada según subperiodos de tiempo.....	96
Tabla 4.11: Asociación entre riesgo instantáneo de mortalidad y alteración de la bioquímica hepática .....	97
Tabla 4.12: Riesgo instantáneo de mortalidad según variables secundarias .....	97
Tabla 4.13: Distribución de fibrosis y esteatosis hepática según los índices HSI, FIB-4 y APRI .....	98
Tabla 4.14: Valores medios de los índices de enfermedad por hígado graso.....	99
Tabla 4.15: Asociación esteatosis y fibrosis y alteración de la bioquímica hepática .....	100
Tabla 4.16: Asociación entre evolución de afectación clínica y enfermedad por hígado graso no alcohólico.....	100
Tabla 4.17: Asociación entre alteración de la bioquímica hepática y tratamiento farmacológico .....	103
Tabla 4.18: Asociación entre evolución clínica e ingreso con UCI y hepatotoxicidad farmacológica .....	105
Tabla 4.19: Asociación entre estancia hospitalaria y hepatotoxicidad farmacológica .....	105
Tabla 4.20: Riesgo instantáneo de mortalidad según hepatotoxicidad farmacológica .....	106

Tabla 4.21: Asociación entre evolución clínica y complicaciones.....	107
Tabla 4.22: Asociación entre necesidad de UCI y complicaciones.....	108
Tabla 4.23: Asociación entre estancia hospitalaria y complicaciones .....	108
Tabla 4.24: Riesgo instantáneo de mortalidad según complicaciones .....	109
Tabla 4.25: Asociación entre parámetros de la bioquímica hepática y agravamiento .....	115
Tabla 4.26: Asociación entre parámetros de la bioquímica hepática e ingreso en UCI.....	116
Tabla 4.27: Asociación entre parámetros de la bioquímica hepática y estancia hospitalaria .....	116
Tabla 4.28: Riesgo instantáneo de mortalidad según parámetros de la bioquímica hepática .....	117
Tabla 4.29: Asociación entre alteración de la bioquímica hepática y parámetros analíticos iniciales .....	118
Tabla 4.30: Asociación entre evolución clínica y parámetros analíticos iniciales .....	119
Tabla 4.31: Asociación entre necesidad de UCI y parámetros analíticos iniciales.....	120
Tabla 4.32: Asociación entre estancia hospitalaria y parámetros analíticos iniciales .....	120
Tabla 4.33: Asociación entre mortalidad y parámetros analíticos iniciales.....	121
Tabla 4.34: Asociación de ALT/AST preingreso elevado con eventos adversos .....	122
Tabla 4.35: Asociación de alteración de la bioquímica hepática y eventos adversos eliminando pacientes con ALT/AST preingreso elevadas .....	123
Tabla 4.36: Características basales de los pacientes de la fase 3 .....	127
Tabla 4.37: Comparación de las características basales de los pacientes cirróticos y sin enfermedad hepática .....	128
Tabla 4.38: Asociación de grupo (no enfermedad hepática vs cirrosis) con afectación clínica inicial.....	129
Tabla 4.39: Tipos de empeoramiento de la afectación clínica inicial en los grupos con cirrosis y sin enfermedad hepática .....	130
Tabla 4.40: Asociación entre agravamiento y grupo (no hepatopatía vs cirrosis) y variables secundarias .....	131
Tabla 4.41: Asociación entre necesidad de UCI y grupo (no hepatopatía vs cirrosis) y variables secundarias.....	133
Tabla 4.42: Asociación entre estancia hospitalaria según grupo (no hepatopatía vs cirrosis) y variables secundarias.....	134

Tabla 4.43: Riesgo instantáneo de mortalidad según grupo (no hepatopatía vs cirrosis) y variables secundarias.....	135
Tabla 4.44: Asociación entre variables pronósticas y Child-Pugh previo al ingreso .....	138
Tabla 4.45: Asociación entre variables pronósticas y MELD previo al ingreso .....	139
Tabla 4.46: Asociación entre eventos adversos y evolución de Child-Pugh durante el ingreso .....	140
Tabla 4.47: Asociación entre eventos adversos y evolución de MELD durante la hospitalización .....	141
Tabla 4.48: Características basales en pacientes con hepatopatía no cirrótica y sin hepatopatía.....	143-4
Tabla 4.49: Asociación entre grupo (no enfermedad hepática vs enfermedad hepática no cirrótica) y afectación clínica inicial .....	145
Tabla 4.50: Asociación entre eventos adversos y grado de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática no cirrótica .....	148
Tabla 5.1: Resumen representativo de estudios con resultados de asociación entre alteración de la bioquímica hepática y afectación clínica respiratoria grave y eventos adversos .....	172
Tabla 6.1: Asociación entre alteración de la bioquímica hepática y variables del paciente	214
Tabla 6.2: Asociación entre agravamiento y alteración de la bioquímica hepática.....	216
Tabla 6.3: Asociación entre agravamiento y alteración de la bioquímica hepática ajustado por variables clínicas .....	216
Tabla 6.4: Asociación entre necesidad de UCI y alteración de la bioquímica hepática .....	217
Tabla 6.5: Asociación entre necesidad de UCI y alteración de la bioquímica hepática ajustado por variables clínicas.....	217
Tabla 6.6: Tiempo medio de ingreso según alteración de la bioquímica hepática ajustado a variables.....	218
Tabla 6.7: Asociación entre mortalidad y alteración de la bioquímica hepática .....	219
Tabla 6.8: Asociación entre mortalidad y alteración de la bioquímica hepática ajustado a variables.....	219
Tabla 6.9: Características basales de los pacientes vacunados y no vacunados.....	220
Tabla 6.10: Afectación clínica según alteración de la bioquímica hepática y vacunación. Moderada/grave vs leve. ....	224
Tabla 6.11: Afectación clínica según alteración de la bioquímica hepática y vacunación. Grave vs moderada/leve .....	224

Tabla 6.12: Agravamiento según alteración de la bioquímica hepática y vacunación .....	226
Tabla 6.13: Necesidad de UCI según alteración de la bioquímica hepática y vacunación...	227
Tabla 6.14: Estancia hospitalaria según alteración de la bioquímica hepática y vacunación .....	228
Tabla 6.15: Mortalidad según alteración de la bioquímica hepática y vacunación .....	230
Tabla 6.16: Parámetros de bioquímica hepática basales según vacunación .....	230
Tabla 6.17: Evolución de los parámetros de bioquímica hepática según vacunación .....	231
Tabla 6.18: Asociación entre agravamiento y parámetros de bioquímica hepática en los grupos de no vacunados y vacunados .....	233
Tabla 6.19: Asociación entre necesidad de UCI y parámetros de bioquímica hepática en los grupos de no vacunados y vacunados .....	233
Tabla 6.20: Riesgo instantáneo de estancia hospitalaria según parámetros de bioquímica hepática en los grupos de no vacunados y vacunados .....	234
Tabla 6.21: Asociación entre mortalidad y parámetros de bioquímica hepática en los grupos de no vacunados y vacunados .....	234

## FIGURAS.

Figura 1.1: Periodos epidemiológicos de la COVID-19 en España .....	35
Figura 1.2: Evolución de incidencia y mortalidad acumuladas por COVID-19 en España.....	36
Figura 1.3: Evolución de casos de COVID-19 en la comunidad valenciana .....	36
Figura 1.4: Clasificación filogenética de los coronavirus .....	37
Figura 1.5: Representación estructural del SARS-CoV-2.....	38
Figura 1.6: Síntomas a largo plazo de la COVID-19.....	41
Figura 1.7: Mecanismos etiopatogénicos de la alteración de la bioquímica hepática .....	43
Figura 3.1: Periodos de inclusión y tipos de pacientes en las 3 fases.....	56
Figura 4.1: Diagrama de flujo de pacientes hospitalizados y no hospitalizados en la fase 1. 74	
Figura 4.2: Diagrama de flujo de pacientes hospitalizados con y sin enfermedad hepática... 76	
Figura 4.3: Prevalencia de alteración de bioquímica hepática inicial y global.....	77
Figura 4.4: Distribución de la afectación clínica respiratoria inicial por COVID-19.....	81
Figura 4.5: Afectación clínica respiratoria según alteración de la bioquímica hepática inicial o global .....	82

Figura 4.6: Evolución clínica de la afectación clínica respiratoria inicial.....	85
Figura 4.7: Evolución de la afectación clínica según alteración de la bioquímica hepática...	85
Figura 4.8: Porcentaje de pacientes que requieren ingreso en UCI .....	88
Figura 4.9: Necesidad de UCI según alteración de la bioquímica hepática inicial .....	89
Figura 4.10: Estancia hospitalaria en pacientes no- <i>exitus</i> según alteración de la bioquímica hepática .....	92
Figura 4.11: Tasas de mortalidad.....	94
Figura 4.12: Mortalidad según alteración de la bioquímica hepática .....	95
Figura 4.13: Función de supervivencia. Tablas de Kaplan-Meier.....	96
Figura 4.14: Resumen de la fase 2 .....	101
Figura 4.15: Principales tratamientos farmacológicos empleados para la COVID-19.....	102
Figura 4.16: Tratamiento utilizado según alteración de la bioquímica hepática .....	103
Figura 4.17: Relación de fármacos potencialmente causantes de la hepatotoxicidad.....	104
Figura 4.18: Prevalencia de complicaciones según alteración de la bioquímica hepática ..	107
Figura 4.19: Elevación inicial y valor máximo alcanzado de los parámetros de bioquímica hepática .....	111
Figura 4.20: Evolución cronológica de los parámetros de bioquímica hepática.....	112
Figura 4.21: Valor medio de los parámetros de bioquímica hepática según afectación clínica .....	113-4
Figura 4.22: Valor medio preingreso, inicial y máximo de AST y ALT en pacientes con AST/ALT preingreso elevados.....	124
Figura 4.23: Valores medios de AST y ALT inicial y máximo en pacientes con AST/ALT preingreso elevados preingreso .....	125
Figura 4.24: Distribución de enfermedades hepáticas en los pacientes de la fase 3 .....	126
Figura 4.25: Distribución de la afectación clínica en pacientes sin enfermedad hepática y con cirrosis.....	129
Figura 4.26: Evolución de la afectación clínica en los grupos sin enfermedad hepática y con cirrosis .....	130
Figura 4.27: Necesidad de UCI para los grupos sin enfermedad hepática y con cirrosis.....	132
Figura 4.28: Estancia hospitalaria para los grupos sin enfermedad hepática y con cirrosis	133
Figura 4.29: Etiología de la cirrosis hepática.....	135

Figura 4.30: Relación de descompensaciones de la cirrosis en la hospitalización por COVID-19 .....	137
Figura 4.31: Distribución de pacientes según el Child-Pugh previo a la hospitalización .....	138
Figura 4.32: Tabla de supervivencia según Child-Pugh previo al ingreso .....	139
Figura 4.33: Estancia hospitalaria según evolución de Child-Pugh durante el ingreso.....	140
Figura 4.34: Evolución clínica en los grupos sin empeoramiento y empeoramiento de MELD durante la hospitalización.....	141
Figura 4.35: Estancia hospitalaria según la evolución de MELD durante la hospitalización	142
Figura 4.36: Distribución de enfermedades hepáticas en el grupo sin cirrosis .....	143
Figura 4.37: Afectación clínica inicial en los grupos sin enfermedad hepática y con enfermedad hepática no cirrótica .....	144
Figura 4.38: Evolución clínica en los grupos sin enfermedad hepática y con enfermedad hepática no cirrótica .....	145
Figura 4.39: Necesidad de UCI en los grupos sin enfermedad hepática y con enfermedad hepática no cirrótica .....	146
Figura 4.40: Estancia hospitalaria en los grupos sin enfermedad hepática y con enfermedad hepática no cirrótica .....	147
Figura 4.41: Resultados a las preguntas 5, 7, 8 y 10 de la encuesta.....	151-2
Figura 4.42: Subanálisis por especialidades médicas de las respuestas a la pregunta 13 ...	153
Figura 5.1: Rutas mediante las cuales el SARS-CoV-2 alcanza los hepatocitos.....	164
Figura 5.2: Fisiopatología de la alteración de la bioquímica hepática en la COVID-19.....	167
Figura 5.3: Mortalidad en cirrosis hepática según el índice Child-Pugh .....	193
Figura 6.1: Prevalencia de alteración de la bioquímica hepática inicial y global en vacunados .....	213
Figura 6.2: Distribución de la afectación clínica respiratoria por COVID-19 al ingreso .....	213
Figura 6.3: Distribución de los eventos adversos según alteración de la bioquímica hepática .....	215
Figura 6.4: Estancia hospitalaria según alteración de la bioquímica hepática .....	218
Figura 6.5: Tasa de alteración de la bioquímica hepática según su momento de aparición en vacunados y no vacunados .....	221
Figura 6.6: Distribución de la afectación clínica respiratoria al ingreso en ambos grupos..	222

Figura 6.7: Afectación clínica respiratoria al ingreso según alteración de la bioquímica hepática y vacunación .....	223
Figura 6.8: Eventos adversos en los grupos vacunado y no vacunado .....	225
Figura 6.9: Agravamiento clínico según alteración de la bioquímica hepática en función de vacunación.....	225
Figura 6.10: Necesidad de UCI según alteración de la bioquímica hepática en función de vacunación.....	227
Figura 6.11: Estancia hospitalaria según alteración de la bioquímica hepática en función de vacunación.....	228
Figura 6.12: Mortalidad según alteración de la bioquímica hepática en función de vacunación .....	229
Figura 6.13: Valor inicial de AST, ALT y FA en los grupos vacunado y no vacunado.....	231
Figura 6.14: Valor máximo de AST, ALT, FA y GGT en los grupos vacunado y no vacunado	232



## RESUMEN.

**INTRODUCCIÓN:** La alteración de la bioquímica hepática (ABH) en pacientes con afectación clínica respiratoria por COVID-19 es frecuente y se ha relacionado con la aparición de eventos clínicos desfavorables. Nuestro objetivo principal es determinar si ABH es un factor pronóstico negativo independiente en estos pacientes.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Determinamos la capacidad pronóstica de ABH mediante tres cohortes retrospectivas de adultos con COVID-19. Las dos primeras fueron pacientes de los primeros 12 meses de pandemia (antes de la vacunación masiva): una unicéntrica de pacientes sin hepatopatía y otra multicéntrica con hepatopatía previa. La tercera fue unicéntrica con pacientes vacunados para SARS-CoV-2.

En la primera cohorte valoramos la asociación entre ABH y hospitalización por COVID-19. Posteriormente, en hospitalizados, analizamos la asociación de ABH con afectación clínica respiratoria moderada (neumonía) o grave (insuficiencia respiratoria), agravamiento clínico respiratorio, necesidad de UCI, estancia hospitalaria y muerte. La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) se valoró independientemente con índices previos al ingreso.

Posteriormente comparamos los resultados de las tres cohortes para valorar el impacto de la hepatopatía previa y la vacunación (los resultados de la tercera cohorte aparecen como adenda). Finalmente, realizamos una encuesta a facultativos que atendían pacientes COVID-19 para determinar el grado de búsqueda de ABH. El análisis estadístico empleó regresión logística, t-test y riesgo de mortalidad simples y ajustados a EHGNA y variables sociodemográficas y comorbilidades del paciente.

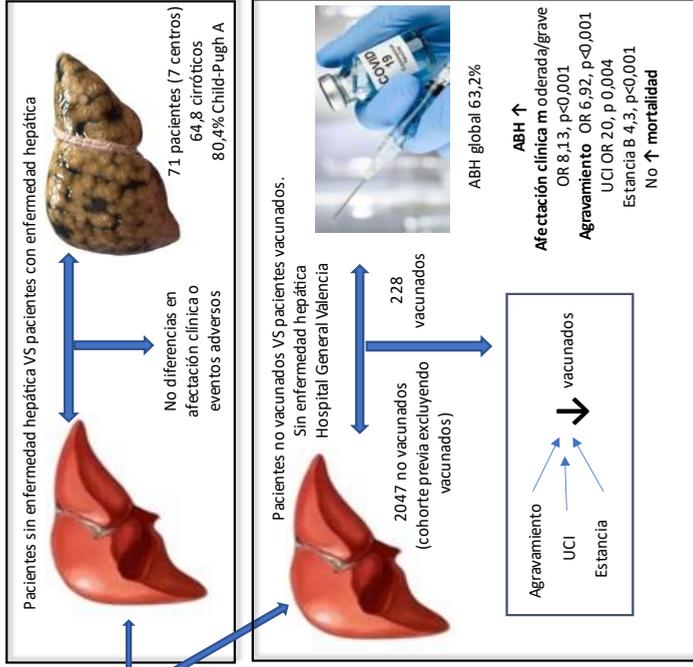
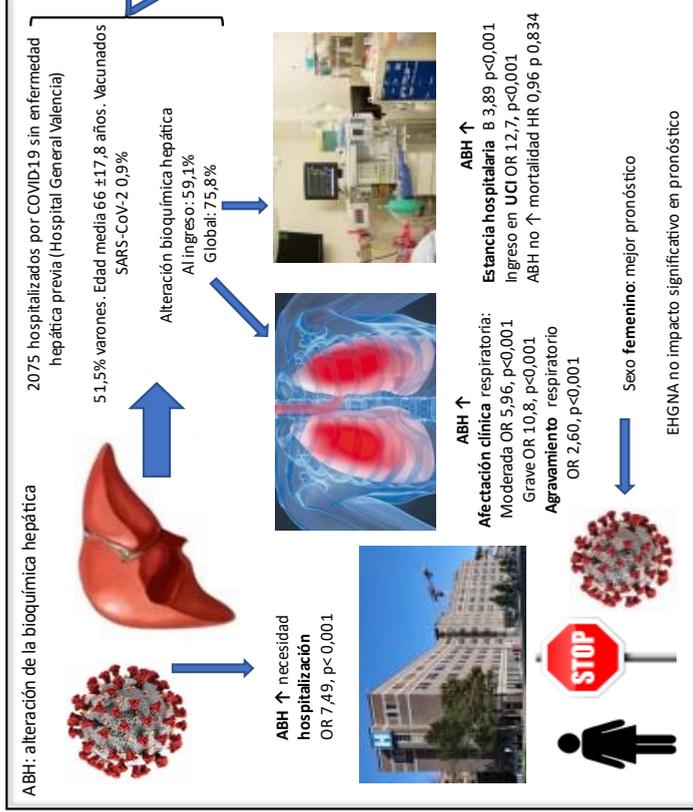
**RESULTADOS:** En pacientes ambulatorios la hospitalización fue mayor en presencia de ABH (OR 7,49,  $p < 0,001$ ). En los hospitalizados de la primera cohorte ( $n=2075$ ) la

prevalencia de ABH fue del 75,8% y se asoció con afectación clínica moderada (OR 5,96,  $p < 0,001$ ) y grave (OR 10,8,  $p < 0,001$ ), agravamiento (OR 2,60,  $p < 0,001$ ), estancia hospitalaria (B 3,89,  $p < 0,001$ ) y UCI (OR 12,7,  $p < 0,001$ ), pero no con mortalidad (HR 0,96,  $p = 0,834$ ). La EHGNA no mostró impacto negativo y el sexo femenino fue factor de buen pronóstico. No apreciamos diferencias entre esta cohorte y la de pacientes con hepatopatía ( $n=71$ ), en la que el 64,8% eran cirróticos (80,4% Child-Pugh A).

En los vacunados ( $n=228$ ) ABH se asoció con afectación clínica moderada/grave (OR 8,13,  $p < 0,001$ ), agravamiento (OR 6,92,  $p < 0,001$ ), UCI (OR 20,0,  $p = 0,004$ ) y estancia (B 4,3,  $p < 0,001$ ) pero no con mortalidad (OR 3,14,  $p = 0,078$ ). Los vacunados presentaron menor agravamiento (OR 0,34,  $p = 0,043$ ), estancia (B -3,47,  $p < 0,001$ ) y mortalidad (OR 0,49,  $p = 0,012$ ) que los no vacunados. La tasa de búsqueda de ABH por los facultativos no superó el 60%.

**CONCLUSIONES:** ABH es un factor independiente de peor pronóstico en pacientes ambulatorios y hospitalizados por COVID-19. La hepatopatía y la vacunación no alteran estos resultados. Detectamos baja concienciación del personal sanitario para la búsqueda de ABH.

# RESUMEN GRÁFICO



Encuesta a facultativos que tratan pacientes COVID-19  
173 respuestas (13 centros)

**Búsqueda ABH ↓ (<60%)**  
**Cribado VHB 36,4%**

- Conclusiones:**
1. ABH se asocia con mayor riesgo hospitalización, afectación clínica respiratoria y peor evolución clínica
  2. No peor pronóstico en pacientes con enfermedades hepáticas.
  3. Vacunación no altera impacto negativo de ABH, pero menor probabilidad de efectos adversos que no vacunados



# Capítulo 1: Introducción



## 1.1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA DE LA COVID-19.

En diciembre de 2019 se detectó en la ciudad china de Wuhan (provincia de Hubei) un brote de pacientes con neumonía asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo de causa desconocida. El estudio epidemiológico inicial relacionó a la mayoría de estos pacientes con un mercado mayorista de pescados y animales vivos cercano a Wuhan (1,2). El 7 de enero de 2020 las autoridades chinas anunciaron que habían identificado un nuevo virus de la familiar de los coronavirus como causante de esta enfermedad. Este virus fue bautizado como SARS-CoV-2 (abreviatura del inglés "*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*") denominándose COVID-19 a la enfermedad producida por este virus (3).

No era la primera vez que en esta región del mundo se detectaba una epidemia en humanos por un coronavirus, ya que en 2002-2003 hubo otra epidemia en una provincia del sur de China próxima a Hubei, por un virus denominado SARS-CoV-1. Este presentó una amplia capacidad de diseminación con 8096 casos confirmados en 27 países y con 774 fallecidos, principalmente en el país de origen (4,5). Desde entonces este virus no se ha vuelto a detectar en humanos.

Al igual que con el SARS-CoV-1, se cree que el origen de la epidemia por SARS-CoV-2 es una zoonosis, con el pangolín y el murciélago como huéspedes intermedios (2). La provincia de Hubei, al igual que el resto del sur de China, ha experimentado en las últimas décadas un gran crecimiento demográfico y económico con la consiguiente demanda de alimentos de origen animal. Esta situación ha generado el desarrollo de grandes mercados que en algunos casos no presentan unas condiciones de bioseguridad apropiadas (4). Estas condiciones sanitarias deficientes podrían predisponer al desarrollo de brotes, como el de SARS-CoV-2, mediante el contagio entre animales y personas por contacto directo o a través de secreciones y, posteriormente, mediante el contagio entre personas (6). Sin embargo, en 2021, una

investigación específica de la Organización Mundial de la Salud, aunque consideró como probable esta teoría, no logró determinar con total exactitud el origen de la enfermedad (7).

A finales de enero de 2020 se habían confirmado casi 10000 casos de esta nueva enfermedad, la cual se había extendido por Asia y alcanzado Estados Unidos y Europa. El 11 de marzo, con 118000 casos confirmados y 4291 fallecidos en 114 países, la Organización Mundial de la Salud consideró como pandemia el brote de COVID-19 (8).

En España el primer caso confirmado fue en la isla de La Gomera el 31 de enero de 2020. Se trató de un turista alemán que había tenido un contacto reciente con otra persona diagnosticada en su país de origen (9). El primer fallecimiento por COVID-19 se declaró en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia el 13 febrero de 2020 (10). Desde entonces, el incremento de los casos, hospitalizaciones y defunciones fue exponencial, llevando al Gobierno de España a declarar el Estado de Alarma el 16 de marzo de 2020, con medidas como cierre de fronteras, restricciones en la movilidad, distanciamiento social, cuarentenas y confinamiento domiciliario (11), algunas de las cuales seguían vigentes en septiembre de 2022, dos años y medio después.

## 1.2. REPERCUSIONES DE LA COVID-19.

A fecha de 16 de septiembre de 2022, según los datos de la Universidad Johns Hopkins (12), a nivel mundial el número total de casos diagnosticados de COVID-19 era de 611079950 con 6523438 muertes causadas por esta enfermedad. La consulta de esta misma fuente y de la del Ministerio de Sanidad de España (13), mostraba que en España, a la misma fecha, los casos confirmados eran 13374116 con 113279 fallecidos, destacando 15394 casos nuevos y 356 fallecidos en los 7 días previos.

Un estudio sobre pacientes hospitalizados por COVID-19 en EEUU durante los primeros meses de pandemia mostró unas altas tasas de ingreso hospitalario, especialmente en pacientes varones, de edad avanzada y con factores de riesgo cardiovascular, con tasas de hasta el 33,5% para ingreso en UCI y del 21% para mortalidad (14). Por tanto, se trata de la peor pandemia del siglo XXI en términos de morbimortalidad.

La pandemia también ha repercutido negativamente a nivel social y económico, agravando su impacto en la sociedad. Según el Ministerio de Trabajo y Economía Social del Gobierno de España, la COVID-19 ocasionó en el primer semestre de 2020 un descenso significativo en las tasas de empleo, empresas suscritas a la seguridad social y número de nuevos contratos (15). Así mismo, el informe anual de 2020 del Banco de España remarcó que la pandemia había provocado una profunda contracción de la actividad económica global (16).

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19 EN ESPAÑA Y COMUNIDAD VALENCIANA.

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Gobierno de España realiza informes semanales sobre la evolución de la COVID-19 a nivel nacional. Hasta el informe del 30 de marzo de 2022 se publicaba una tabla que mostraba los casos totales, hospitalizaciones, ingresos en UCI y defunciones por grupos de edad. En este informe (17) se detallan estos casos desde el 14 de octubre de 2021 hasta el 30 de marzo de 2022, con 93657 hospitalizaciones, 6952 ingresos en UCI y 13751 defunciones (Tabla 1.1). En éste la distribución por edades muestra homogeneidad para el número de casos confirmados entre los 10 y 60 años, con descenso de casos

en los grupos de edad de ambos extremos. Sin embargo, la hospitalización, el ingreso en UCI y la mortalidad se concentran en los grupos de 60-90 años.

Grupo de edad (años)	Casos totales	Hospitalizados <sup>1</sup>	UCI <sup>1</sup>	Defunciones <sup>1</sup>
<5	271440	2503 (0,9)	104 (0,0)	4 (0,0)
5-9	440780	721 (0,2)	24 (0,0)	3 (0,0)
10-19	854931	1851 (0,2)	85 (0,0)	8 (0,0)
20-29	829911	3509 (0,4)	131 (0,0)	24 (0,0)
30-39	1051134	5892 (0,6)	321 (0,0)	66 (0,0)
40-49	1299288	7501 (0,6)	648 (0,0)	194 (0,0)
50-59	827489	10511 (1,3)	1241 (0,1)	619 (0,1)
60-69	434476	15248 (3,5)	2244 (0,5)	1578 (0,4)
70-79	273417	16310 (6,0)	1649 (0,6)	2752 (1,0)
80-89	169346	19838 (11,7)	428 (0,3)	4940 (2,9)
≥90	65662	9658 (14,7)	73 (0,1)	3561 (5,4)
<b>Total</b>	<b>6520027</b>	<b>93657 (1,4)</b>	<b>6952 (0,1)</b>	<b>13751 (0,2)</b>

<sup>1</sup>n (%).

Tabla 1.1: Casos de COVID-19 en España según gravedad por grupos de edad. Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 124 situación de COVID-19 en España a 30 de marzo de 2022. Pág 8.

Los casos confirmados se han distribuido en seis periodos u olas, teniendo lugar el primero de marzo de mayo de 2020, el segundo de julio hasta noviembre 2020, el tercero de diciembre 2020 a febrero 2021, el cuarto durante abril y mayo de 2021, el quinto de julio a septiembre de 2021 y el sexto de noviembre de 2021 hasta febrero de 2022 (Fig. 1.1). Además, durante junio y julio de 2022 se produjo un séptimo y, de momento, último periodo de contagios, tal y como se puede apreciar en la Figura 1.2.

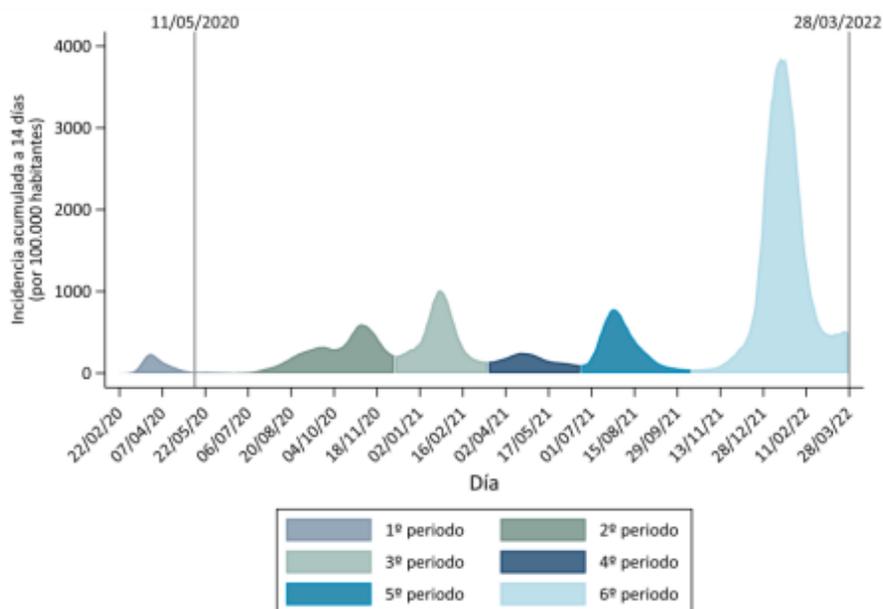


Fig.1.1. Periodos epidemiológicos de la COVID-19 en España. Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 145. Situación de COVID-19 en España a 6 de septiembre de 2022. Pág 4.

Sin embargo, la mortalidad ha presentado una mayor incidencia durante los tres primeros periodos, especialmente en el primero. Además, se observa un descenso en la misma a partir del cuarto periodo, probablemente como consecuencia de la vacunación masiva (Fig. 1.2).

En la comunidad Valenciana se observa una situación similar a la nacional, con la salvedad de que no se detecta un cuarto periodo de casos confirmados ni una clara separación entre los periodos segundo y tercero, que prácticamente forman un único periodo (Fig. 1.3).

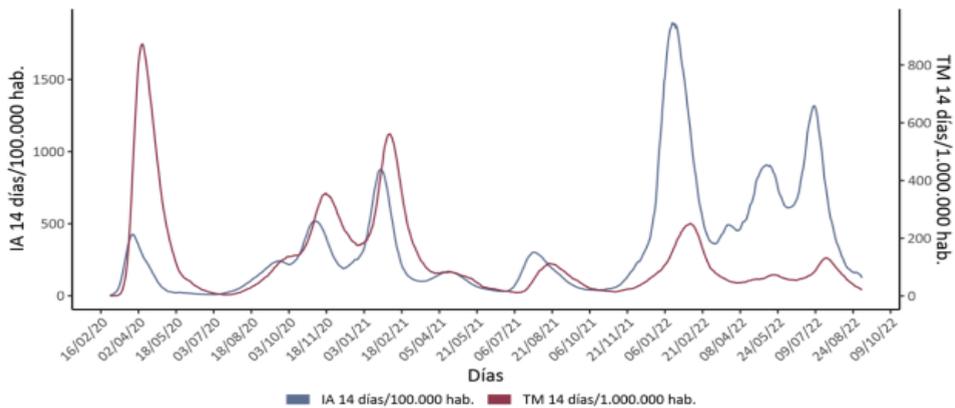


Fig.1.2. Evolución de incidencia acumulada (IA) y mortalidad acumulada (MA) por COVID-19 en España. Registro quincenal desde el inicio de la pandemia. Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 145. Situación de COVID-19 en España a 6 de septiembre de 2022. Pág 11.

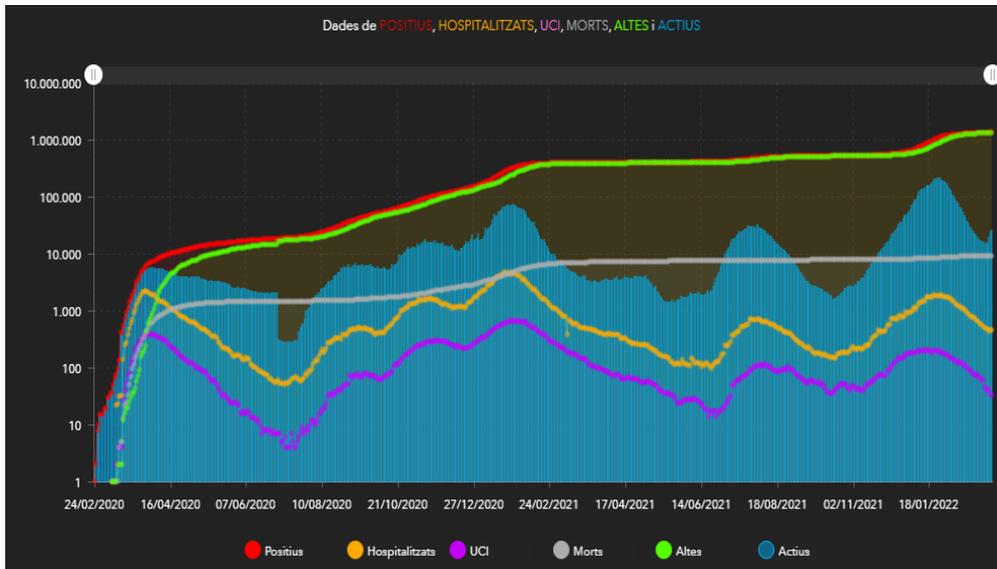


Figura 1.3. Evolución de casos de COVID-19 en la Comunidad Valenciana. Cifras de hospitalizados en planta y UCI (casos diarios) y de casos positivos y fallecimientos (casos totales). Fuente: Informació estadística sobre coronavirus en la Comunitat Valenciana - Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Disponible en: <http://coronavirus.san.gva.es/estadísticas>. Consultado el 16 de septiembre de 2022.

#### 1.4. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS DEL SARS-COV-2.

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, que a su vez pertenece a la familia *Coronaviridae*, dentro del orden de los *Nidovirales* (18). Hasta la aparición del SARS-CoV-2 se habían detectado seis tipos de coronavirus en seres humanos, que principalmente producen infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero también cuadros más graves en niños y ancianos, con estacionalidad típicamente invernal. Sin embargo, dos de ellos (SARS-CoV y MERS-CoV) tienen capacidad de producir infecciones respiratorias graves y, por tanto, originar pandemias debido a su morbimortalidad (6,19). A diferencia de otros virus como el MERS-CoV, el virus del Ébola o la gripe aviar, el SARS-CoV-2 presenta menor patogénesis para casos graves pero mayor capacidad de transmisión entre personas (20).

<b>SUPERREINO</b> <i>Riboviria</i>			
<b>ORDEN</b> <i>Nidovirales</i>			
<b>SUBORDEN</b> <i>Cornidovirineae</i>			
<b>FAMILIA</b> <i>Coronaviridae</i>			
<b>SUBFAMILIA</b> <i>Orthocoronavirinae</i>	<b>GÉNERO</b> <i>Betacoronavirus</i>	<b>SUBGÉNERO</b> <i>Embecovirus</i>	<b>ESPECIE</b> <i>Human coronavirus 229E</i> <i>Human coronavirus HKU1</i>
		<i>Hibecovirus</i>	
		<i>Merbecovirus</i>	<i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV)</i>
		<i>Nobecovirus</i>	
		<i>Sarbecovirus</i>	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV, SARS-CoV-2)</i>

Figura 1.4: Clasificación filogenética de los coronavirus. Extraído de: Ruiz-Bravo A y Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* 2020; 61(2): 63-79

El coronavirus SARS-CoV-2 es el último virus caracterizado de esta familia. Su análisis secuencial diverge lo suficiente del resto de coronavirus como para ser considerado un nuevo virus, lo cual sugiere que ha sido introducido recientemente en la población humana (2,21). Es un virus esférico de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contiene ARN monocatenario (ssRNA). Su genoma codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, mientras que las restantes están asociadas a la envuelta viral.

La proteína S se ensambla en homotrímeros y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. Es la proteína determinante del tropismo del virus ya que posee actividad de fusión de la membrana viral con la celular y, por tanto, permite liberar el genoma viral en el interior de la célula infectada (21,22).

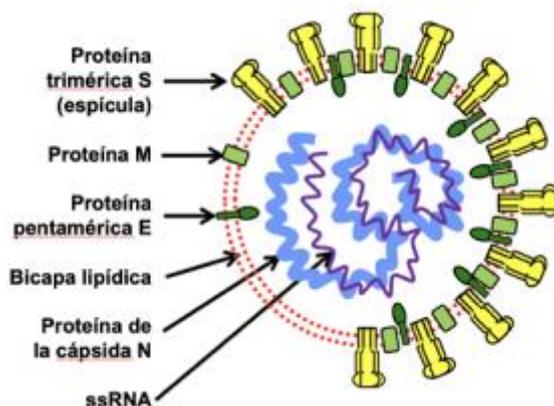


Figura 1.5. Representación estructural del SARS-CoV-2. ssRNA: RNA monocatenario. Extraído de: Ruiz-Bravo A y Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* 2020; 61(2): 63-79

La vía de entrada del SARS-CoV-2 en el ser humano tiene lugar mediante la unión de la proteína S con el receptor del enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (6,21), la cual predomina en riñones, pulmones, intestino y corazón (23). En casos graves de COVID-19 se han observado niveles muy altos de angiotensina II, debido a un desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que podría estar en relación con la inhibición de la ECA2 por parte del virus (24).

El mecanismo de contagio entre personas ocurre principalmente mediante la inhalación de gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un individuo enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de otro individuo (6). También se puede producir el contagio por contacto indirecto, a través de las manos u objetos contaminados por las secreciones respiratorias del enfermo, con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del individuo susceptible. También se ha postulado una transmisión oral fecal (25,26). El periodo de incubación medio del virus en el organismo es de 7 días (27).

Una vez que el SARS-CoV-2 entra en el organismo produce activación del sistema inmune innato, el cual intenta inhibir la replicación viral y eliminar el virus. Posteriormente se activa el sistema inmune adaptativo con activación de linfocitos CD4 y CD8 para producir anticuerpos específicos contra el virus, habiéndose apreciado una acumulación de CD8 en el intersticio pulmonar (28). Cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, este se propaga produciendo daño tisular pulmonar, activando los leucocitos (macrófagos, neutrófilos y mastocitos) y produciendo una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (29,30). Esta hiperactivación del sistema inmune se ha denominado síndrome de liberación o tormenta de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés) y se asocia con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA,

o bien SARS en inglés). Este último se relaciona con mayor lesión pulmonar, peor evolución clínica y es la principal causa de mortalidad por COVID-19 (31,32).

La tormenta de citoquinas también ocasiona daño en el sistema microvascular, activación del sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. Estos fenómenos contribuyen a la aparición de la coagulación intravascular diseminada, que desencadena el fallo multiorgánico (33). Por lo tanto, los mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 se basan en una hiperactivación del sistema inmune con liberación de citoquinas proinflamatorias y desarrollo de SDRA, con una posible evolución a fallo multiorgánico.

## 1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COVID-19.

Dado que la vía de entrada del virus puede acontecer por distintos órganos, y la hiperactivación del sistema inmune puede desencadenar un síndrome de distrés respiratorio agudo, la sintomatología de la COVID-19 es muy diversa.

Los síntomas más comunes son fiebre, tos seca y mialgia/astenia, con prevalencias variables del 82-98%, 45-76% y 26-45% respectivamente (27,34–36). Con prevalencias menores al 15% también se han descrito cefalea, expectoración, rinorrea, molestia retroesternal y sensación disneica (27,34–37). La gran variabilidad de síntomas de presentación, que pueden mantenerse a largo plazo, se aprecia en el trabajo de López-León y cols. (38) (Fig. 1.6). De forma característica, las alteraciones radiológicas en patrón reticular en vidrio deslustrado u opacidades mixtas en los lóbulos pulmonares inferiores son sugestivas de COVID-19 (39,40).

## Long-term effects of COVID-19

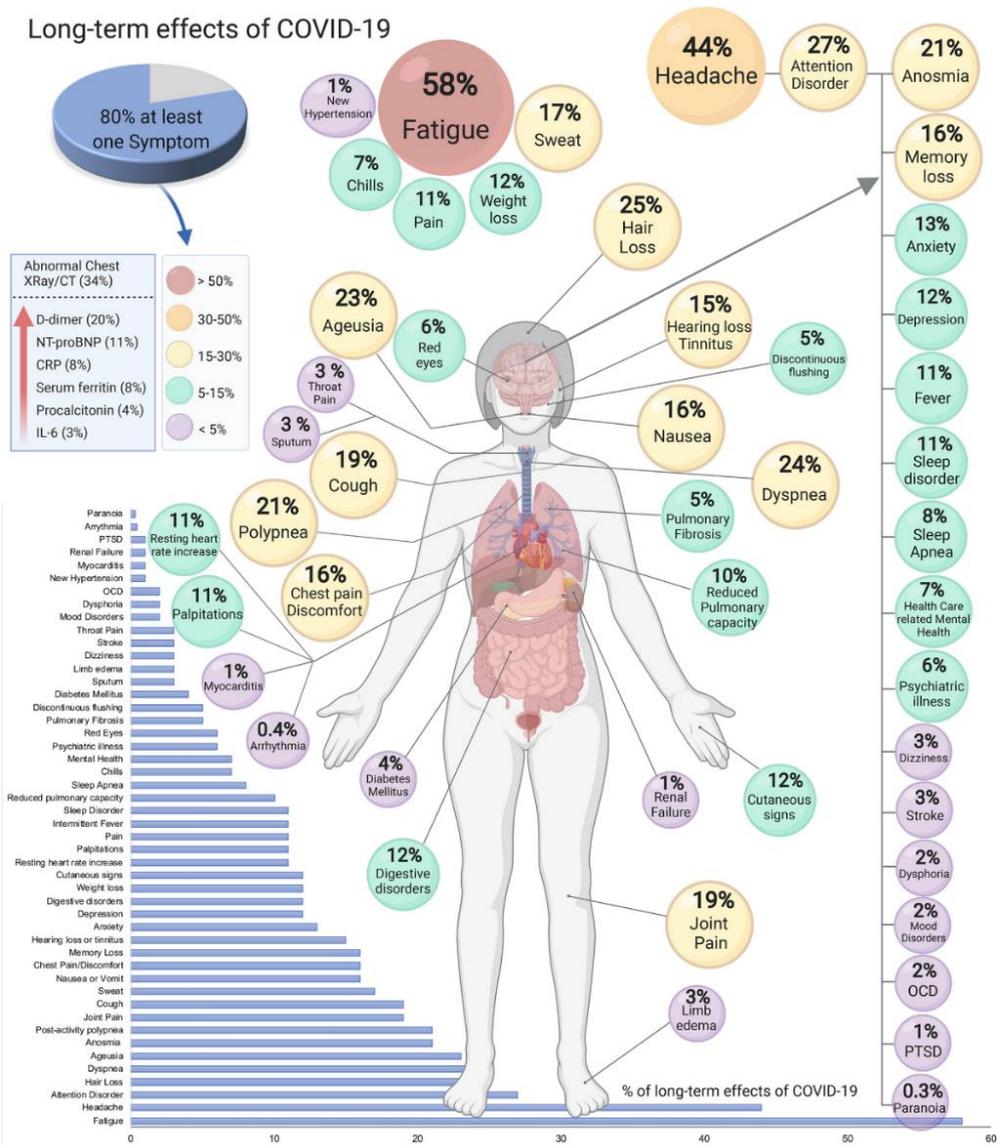


Fig.1.6. Síntomas a largo plazo de la COVID-19. Extraído de: Lopez-Leon et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021 Aug 9;11(1): 16144.

## 1.6. SÍNTOMAS DIGESTIVOS EN LA COVID-19.

A pesar de que las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad son respiratorias, los síntomas digestivos son frecuentes. Sin embargo, estos últimos síntomas son menos comunes que los respiratorios o sistémicos. En este sentido, la prevalencia de los síntomas digestivos es del 4-15% (41) y rara vez se presentan de forma aislada (42). Los más frecuentemente descritos son: diarrea (7,7-8,7%), anorexia (8%), náuseas/vómitos (5,1%) y dolor abdominal (2,7%) (42–44).

## 1.7. ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA EN LA COVID-19.

Adicionalmente a los síntomas digestivos descritos, de ámbito gastrointestinal, los pacientes con COVID-19 desarrollan alteración de la bioquímica hepática (elevaciones de las cifras de bilirrubina total, AST, ALT, FA y GGT), con tasas que llegan a superar el 50% en algunas series (41,45). Es importante tener presente que estas alteraciones bioquímicas ya fueron descritas en las infecciones por otros coronavirus, como en el MERS-CoV o el SARS-CoV-1 (46,47).

La etiopatogenia de las alteraciones de la bioquímica hepática sigue siendo objeto de debate. Varios mecanismos han sido propuestos, destacando los siguientes: tormenta citotóxica y daño inmunomediado debidos a la hiperactivación del sistema inmune, fenómenos de isquemia-reperfusión secundarios a la hipoxia y hepatotoxicidad farmacológica (47–49) (Fig. 1.7). También se ha observado que el SARS-CoV-2 puede penetrar en el hepatocito ocasionando daño hepático de forma directa (28,50).

La alteración de la bioquímica hepática ha sido relacionada con una mayor afectación clínica respiratoria por COVID-19 y con mayor aparición de eventos clínicos adversos como evolución clínica desfavorable, necesidad de UCI y mortalidad (51–55),

sugiriendo que estas alteraciones pudieran tener valor pronóstico. La alteración de otros marcadores de función hepática, como la albúmina, también se han asociado con un curso clínico desfavorable (56,57).

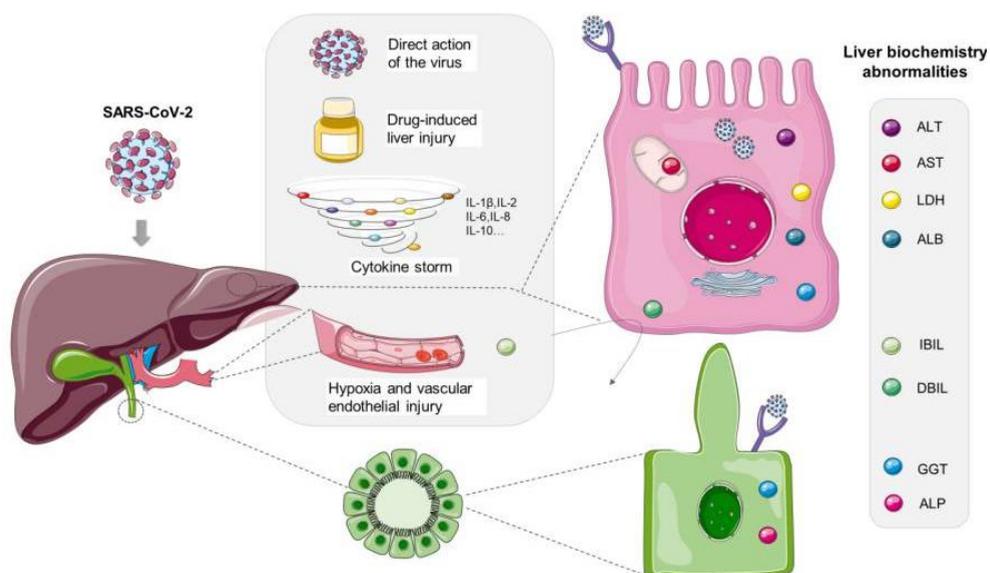


Fig.1.7. Mecanismos etiopatogénicos de la alteración de la bioquímica hepática. Extraído de: Zhang X, Yu Y, Zhang C, Zhao L, Wang H, Wang G, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022 Jan 1;14(1):e2022003

De manera más específica, se ha postulado que los pacientes con enfermedad hepática son un subgrupo de pacientes de riesgo para presentar una evolución clínica más desfavorable por COVID-19, especialmente para los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólica (58,59) y cirrosis hepática (60–64).

Además, para el tratamiento de la COVID-19 se emplean fármacos que presentan riesgo de reactivación del VHB (65–67), por lo que su correcta detección antes del inicio del tratamiento con estos fármacos también es un aspecto relevante.

## 1.8. IMPACTO DE LA PANDEMIA EN LA GESTIÓN SANITARIA ASISTENCIAL.

El incremento de la carga asistencial sanitaria durante la pandemia por COVID-19 propició la elaboración de planes de contingencia en muchos centros hospitalarios, como en el nuestro. En ellos, los facultativos de distintas especialidades médicas y quirúrgicas, no relacionadas directamente con las principales manifestaciones de la COVID-19, fueron incluidos en los grupos de atención médica directa a estos pacientes.

Un buen ejemplo se observa en la encuesta realizada entre abril y mayo de 2020 por la Sociedad Italiana para el Estudio del Hígado, que mostró que el 26% de los hepatólogos habían sido reconvertidos a facultativos de las unidades COVID-19 (68), siendo una situación a buen seguro extrapolable a cualquier especialidad y país. Esta heterogeneidad propició que no todos los facultativos estuvieran igual de familiarizados con el diagnóstico y manejo de las alteraciones de la bioquímica hepática ni con el riesgo de reactivación del VHB.

Finalmente, la carga asistencial derivada de la pandemia ha repercutido negativamente en los profesionales sanitarios. Varios estudios en Europa y EEUU han observado que estos presentaron niveles moderados y altos de estrés, ansiedad, depresión y alteración del sueño (69,70), alcanzando niveles de *burnout* en el 50% (71). Estos síntomas fueron más frecuentes e intensos entre mujeres y enfermería,

sin influencia significativa de la edad (69), así como en los servicios de urgencias hospitalaria y UCI (72).

### 1.9. LA COVID-19 EN 2021 Y 2022: VACUNACIÓN Y VARIANTES.

En diciembre de 2020 se inició la vacunación para el SARS-CoV-2, la cual se intensificó de forma masiva y prácticamente universal durante todo el 2021. Según el informe de actividad de vacunación del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España (73), en nuestro país, a fecha de 6 de septiembre de 2022, un total de 40637968 personas habían recibido una pauta de vacunación completa, lo que corresponde al 92,8% de los mayores de 12 años.

Esta estrategia demostró ser inicialmente eficaz mediante la disminución de la necesidad de hospitalización, casos graves y fallecimientos por COVID-19 (74,75). Este hecho se puede apreciar en la Fig. 1.2, donde la incidencia de mortalidad acumulada en nuestro país disminuye claramente a partir del tercer periodo, coincidiendo con la vacunación masiva.

Sin embargo, el SARS-CoV-2 ha ido desarrollando de forma rápida una serie de mutaciones que alteran su capacidad infectiva, propiciando un descenso de la efectividad de las vacunas con las primeras variantes del virus como Alfa, Beta o Delta (76,77). Las mutaciones más relevantes clínicamente son las que aparecen en el receptor de proteína S, ya que alteran la transmisibilidad y capacidad infectiva del virus al dotarlo de un mecanismo de escape a los anticuerpos neutralizantes y vacunas (78).

La Organización Mundial de la Salud actualiza periódicamente un informe sobre las variantes del SARS-CoV-2 (79), identificándolas de forma consecutiva según las letras del alfabeto griego. En él deja constancia de la importancia que las mutaciones están

teniendo desde su aparición en los últimos meses de 2020. Según el riesgo que conllevan para la salud pública, define como variantes de interés (VOI) aquellas que desarrollan cambios genéticos que modifican características del virus como su transmisibilidad, gravedad, diagnóstico o capacidad de escape de la vacunación o del tratamiento, y que además originen tasas significativas de contagio en grupos o comunidades de personas. Algunas de estas variantes son Épsilon, Zeta o Iota.

Sin embargo, este informe pone el foco en las variantes de preocupación (VOC) que define como aquellas variantes de interés que además presentan algunas de las siguientes características:

- Incremento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19.
- Incremento en la virulencia o cambio en la presentación clínica de esta enfermedad.
- Descenso en la efectividad de las medidas sociales y de salud pública diagnósticas, terapéuticas o de vacunación disponibles.

Las primeras variantes de preocupación reconocidas fueron Alfa, Beta, Gamma y Delta entre diciembre de 2020 y junio de 2021, pero actualmente la más importante para la salud pública es Ómicron. Esta variante ha causado un impacto significativo en la morbimortalidad y fue inicialmente identificada en Sudáfrica en noviembre de 2021 (80). En diciembre de 2021 ya se había extendido por más de 80 países causando la primera muerte en el Reino Unido (81).

En verano de 2022 continuaban apareciendo periódicamente subvariantes de Ómicron catalogadas como variantes de preocupación por la Organización Mundial de la Salud (79). Un ejemplo de ello es la alarma social por la aparición de la subvariante BA.2.75. (82,83), la cual podría presentar una capacidad infectiva más

elevada mayor, aunque sin disponer en este momento de resultados concretos publicados al respecto.

#### 1.10. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La producción científica sobre la temática de nuestro estudio es elevada, pero quedan interrogantes por resolver. Por una parte, los trabajos que investigan el impacto de la alteración de la bioquímica hepática en la COVID-19 suelen analizar de forma parcial su asociación con uno o varios de los eventos clínicos adversos. Además, la metodología que emplean no es homogénea y muestran resultados dispares respecto a las implicaciones pronósticas y los grupos de mayor riesgo. Por otra parte, sigue siendo necesario concienciar sobre la importancia de estas alteraciones, puesto que no se contemplan explícitamente como factor de mal pronóstico en la última actualización, de noviembre de 2021, de la *“Clinical management of COVID-19: Interim guidance”* de la Organización Mundial de la Salud (84) ni se incluyen de forma sistemática en los estudios de modelos predictores de riesgo (85).

La presencia de variantes con capacidad de eludir vacunas y tratamientos ocasiona que, más de 2 años y medio después de su inicio, la COVID-19 continúe siendo una pandemia que condiciona un importante problema de salud pública. En este sentido, a pesar de la vacunación masiva, sigue registrándose un número considerable de nuevos diagnósticos, hospitalizaciones y muertes, lo cual ocasiona que no sea un escenario posible que esta enfermedad permanezca de forma crónica como “gripalización de la COVID-19” y no pueda ser erradicada con las estrategias vacunales. También es importante tener presente que otros virus de la misma familia que el SARS-CoV-2 han causado recientemente epidemias, así como alteración de la

bioquímica hepática en los pacientes afectos. Por tanto, debido a la capacidad infectiva del virus y de generar variantes que puedan evadir el sistema inmune y las vacunas, es probable que el SARS-CoV-2 u otros virus similares continúen impactando negativamente en la salud pública en los próximos años.

Debido a la complejidad e incertidumbre que genera esta enfermedad, consideramos importante la realización de trabajos como el nuestro, donde se realiza una valoración integral del impacto de la alteración de la bioquímica hepática causada por la COVID-19. Estos permiten disponer de herramientas útiles que contribuyan a lograr un manejo óptimo de estos pacientes por los profesionales sanitarios. Además, los resultados de este estudio son de aplicabilidad universal y pueden ayudar a mejorar la salud pública universal.

# Capítulo 2: Hipótesis y objetivos



## 2.1. HIPÓTESIS.

La presencia de la alteración de la bioquímica hepática en la COVID-19 es un factor pronóstico independiente de mayor afectación clínica respiratoria y aparición de eventos clínicos adversos, definidos por peor evolución clínica, necesidad de hospitalización, estancia hospitalaria más prolongada, aparición de complicaciones, requerimiento de ingreso en UCI y mortalidad.

Por otra parte, creemos que no se realiza una búsqueda activa y sistemática de la alteración de la bioquímica hepática por los facultativos que atienden pacientes COVID-19. Además, aunque no hay evidencia respecto al riesgo real de reactivación de VHB en pacientes COVID-19 a los que se les administra tratamiento inmunosupresor, sí que sería al menos recomendable un cribado serológico y nuestra percepción es que este tampoco se realiza de forma rutinaria.

## 2.2. OBJETIVOS.

### 2.2.1. Objetivo principal.

Determinar si la presencia de alteración de la bioquímica hepática en pacientes sin enfermedad hepática crónica hospitalizados por afectación clínica respiratoria por COVID-19 es un factor de riesgo independiente de peor pronóstico debido a que se asocia con mayor afectación clínica respiratoria y aparición de eventos clínicos adversos.

### 2.2.2. Objetivos secundarios.

1. Valorar la asociación entre alteración de la bioquímica hepática y necesidad de hospitalización.

2. Definir qué variables sociodemográficas y comorbilidades del paciente pueden relacionarse con un peor pronóstico en los pacientes hospitalizados con alteración de la bioquímica hepática.
3. Investigar si el pronóstico se modifica en función de si la aparición de la alteración de la bioquímica hepática se produce al inicio de la hospitalización o durante la misma.
4. Determinar los parámetros de la bioquímica hepática más frecuentemente elevados y su asociación independiente con los eventos adversos.
5. Estudiar la evolución cronológica de la elevación de los parámetros de bioquímica hepática durante la hospitalización.
6. Definir la influencia en el pronóstico de otros parámetros analíticos de función hepática, inflamatorios y de afectación sistémica.
7. Determinar si el tratamiento farmacológico empleado o la presencia de hepatotoxicidad farmacológica influyen en el pronóstico de los pacientes hospitalizados con alteración de la bioquímica hepática.
8. Investigar el impacto pronóstico de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, tanto esteatosis como fibrosis hepática, así como la presencia de transaminasas preingreso elevadas.
9. Determinar si el pronóstico es distinto en el grupo de pacientes con enfermedad hepática crónica respecto al grupo previo sin esta patología.
10. Valorar si los facultativos implicados en el manejo de estos pacientes realizan una búsqueda sistemática de la alteración de la bioquímica hepática y de la hepatitis B, así como la importancia que le atribuyen.

# Capítulo 3: Pacientes y métodos



### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de pacientes adultos diagnosticados de COVID-19 desde el 1 de febrero de 2020 hasta el 28 de febrero de 2021. Es un estudio unicéntrico (Consortio Hospital General Universitario de Valencia) para pacientes sin enfermedad hepática crónica y multicéntrico para pacientes con enfermedad hepática crónica.

Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, embarazo, datos clínicos y/o analíticos insuficientes y hospitalización por otra causa distinta a afectación clínica respiratoria por COVID-19 o por necesidad de aislamiento hospitalario. Por tanto, se excluyeron los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 positivo si el motivo del ingreso no fue derivado directamente por la COVID-19 o si se detectó esta enfermedad durante una hospitalización por otro motivo.

El estudio constó de 3 fases consecutivas con distintas cohortes de pacientes:

1. Análisis preliminar unicéntrico para valorar necesidad de hospitalización.
2. Análisis unicéntrico de pacientes hospitalizados sin enfermedad hepática.
3. Análisis multicéntrico de pacientes hospitalizados con enfermedad hepática.

En la primera fase se estudiaron los pacientes diagnosticados de COVID-19 en el Consortio Hospital General Universitario de Valencia hasta el 15 de mayo de 2020 para determinar la asociación entre alteración de la bioquímica hepática y necesidad de hospitalización. Para este análisis se excluyeron adicionalmente los pacientes hospitalizados con sospecha de hepatotoxicidad farmacológica o con enfermedad hepática conocida. No se prolongó la inclusión de pacientes no hospitalizados por sospecha de que su estudio fuera poco rentable debido a una alta tasa de exclusión por datos clínicos y/o analíticos insuficientes.

La segunda fase es la más importante del estudio porque trata de dar respuesta al objetivo principal. Se nutre de pacientes sin enfermedad hepática crónica hospitalizados en el Consorcio Hospital Universitario de Valencia durante todo el periodo de inclusión.

Finalmente, en la tercera fase, se incluyeron los pacientes con enfermedad hepática crónica y se realizó una comparación con la cohorte de pacientes de la segunda fase.

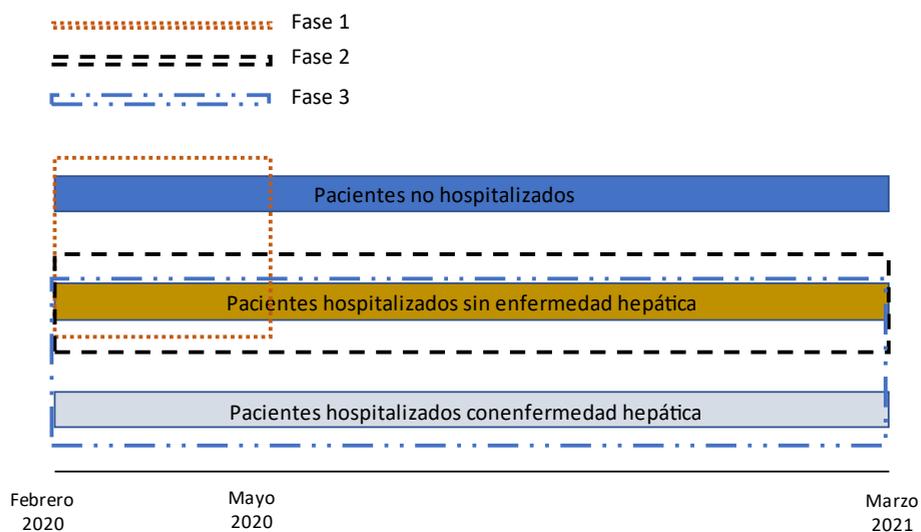


Figura 3.1: Periodos de inclusión y tipos de pacientes en las 3 fases.

Para esta fase 3, que fue multicéntrica, se incluyeron pacientes del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia y de otros 6 hospitales de cercanía geográfica: Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Valencia), Hospital de Dénia-Marina Salud (Denia, Alicante), Hospital Universitario de La Ribera (Alzira, Valencia), Hospital de Manises (Manises, Valencia), Hospital de Sagunto (Sagunto, Valencia) y Hospital San Francesc de Borja (Gandía, Valencia). Destacamos que ninguno de estos centros dispone del trasplante hepático en su cartera de servicios.

Para determinar la búsqueda activa de alteración de la bioquímica hepática por facultativos que tratan pacientes COVID-19 se distribuyó una encuesta mediante correo electrónico a facultativos de todos los Hospitales públicos de las provincias de Valencia y Castellón, así como a los Hospitales de Denia y Elda en la provincia de Alicante. Se aceptaron respuestas del 1 de diciembre de 2020 al 15 de febrero de 2021.

### 3.2. PACIENTES Y MÉTODOS.

Se consideraron pacientes con COVID-19 aquellos con una prueba positiva de transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en su laboratorio hospitalario. Dicho método fue homogéneo en todos los centros participantes y, de acuerdo con los protocolos de los centros participantes, todo paciente que precisaba hospitalización era sometido previamente a esta prueba.

Las fuentes de información fueron los registros internos de pacientes con PCR positiva del laboratorio de cada centro, con posterior acceso a los datos clínicos del paciente a través de la historia clínica electrónica. Para la búsqueda de alteraciones de la bioquímica hepática por los facultativos la fuente de información fueron las respuestas de los encuestados. Todas las determinaciones analíticas se consideraron según las unidades de medida e intervalos de normalidad del laboratorio del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Las **variables principales** del estudio fueron la alteración de la bioquímica hepática, la afectación clínica respiratoria por COVID-19 y la aparición de eventos clínicos adversos.

La **alteración de la bioquímica hepática** se determinó en los pacientes hospitalizados y no hospitalizados sin enfermedad hepática (fases 1 y 2) y se definió como la presencia de cualquiera de las siguientes alteraciones analíticas: bilirrubina total > 1,2 mg/dL, AST > 35 U/L, ALT > 45 U/L, FA > 120 U/L y GGT > 55 U/L.

Para los pacientes hospitalizados sin enfermedad hepática se definió alteración de la bioquímica hepática inicial su presencia en el inicio de la hospitalización y alteración de la bioquímica hepática global su presencia en cualquier momento de la hospitalización. Por tanto, este último grupo resultó ser la suma de los pacientes con alteración de la bioquímica hepática inicial y de aquellos que la desarrollaron durante la hospitalización.

Se catalogó el valor inicial de estos parámetros en el momento del diagnóstico de COVID-19 para pacientes no hospitalizados y al inicio del ingreso para los hospitalizados. Para estos últimos también se determinó el valor máximo alcanzado de los distintos parámetros de bioquímica hepática según las veces que superaron su límite superior de la normalidad (LSN). También se valoró la relación entre los valores máximos promedio de ALT y AST. Para valores de bilirrubina total > 1,7 mg/dL se determinaron las fracciones de bilirrubina directa e indirecta.

Se determinó la evolución de la alteración de la bioquímica hepática en el día 7 de hospitalización (respecto a día 0) y en el día 14 de hospitalización (respecto a día 7). Esta evolución se clasificó en: resolución (normalización de todos los parámetros), mejoría (descenso > 15% del valor de al menos el 50% de los parámetros alterados, sin normalización), empeoramiento (incremento > 15%) y mantenimiento (variaciones menores al 15%, sin normalización). Esta clasificación fue de elaboración propia al no existir una validada en el momento del diseño del estudio.

La **afectación clínica respiratoria** fue determinada en pacientes hospitalizados y no hospitalizados (fases 1-3). Se distribuyó, tomando como referencia la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud en la primera publicación de la guía “*Clinical management of COVID-19: interim guidance*” del 27 de mayo de 2020 (86), de la siguiente manera:

- Casos asintomáticos: no presentaban ninguna sintomatología.
- Casos leves: clínica leve (fiebre, tos, expectoración, etc.) sin otros hallazgos en la exploración física y con estudio radiológico normal o con cambios mínimos.
- Casos moderados: estudio radiológico con patrón intersticial moderado o neumonía sin insuficiencia respiratoria.
- Casos graves: presencia de neumonía con insuficiencia respiratoria asociada, definida por la presencia de  $SpO_2 < 93\%$  respirando a aire ambiente y/o  $PaO_2/FiO_2 < 300$ .

Los casos asintomáticos que precisaron hospitalización fueron aquellos que por determinadas circunstancias no pudieron realizar un correcto aislamiento fuera del ámbito hospitalario.

Se definió afectación clínica respiratoria inicial como la presente en el momento de la hospitalización o del diagnóstico de COVID-19. De manera complementaria, para los pacientes hospitalizados se registraron las alteraciones radiológicas pulmonares en la radiografía de tórax y el tipo de oxigenoterapia suplementaria que requirió el paciente.

Los **eventos clínicos adversos**, que se valoraron en pacientes hospitalizados (fases 2 y 3), fueron: evolución clínica, necesidad de ingreso en UCI, estancia hospitalaria (en días, para pacientes que no fallecieron) y mortalidad o *exitus*.

La evolución clínica de la afectación respiratoria por COVID-19 se definió según los cambios en el estadio de afectación clínica que presentó el paciente. De esta manera existieron tres situaciones posibles:

- Empeoramiento: el paciente evoluciona hacia una situación de mayor afectación clínica respiratoria en cualquier momento de la hospitalización.
- Mejoría: el paciente evoluciona desde el inicio hacia una situación clínica de menor afectación clínica respiratoria hasta proceder al alta hospitalaria.
- No cambio: el paciente permanece con la misma afectación clínica respiratoria durante toda la hospitalización. Esta situación se da principalmente en pacientes con afectación clínica inicial grave (lo cual equivale a fallecimiento) pero también en pacientes asintomáticos en todo momento.

Para simplificar esta nomenclatura, se contemplaron dos situaciones de evolución clínica respiratoria:

- Mejoría clínica respiratoria: el paciente evoluciona de forma favorable desde el inicio del seguimiento hacia un estado de menor afectación clínica y puede ser dado de alta.
- Agravamiento clínico respiratorio: resulta la suma de los pacientes que empeoran junto con los que presentan afectación clínica respiratoria inicial grave y no mejoran y, por tanto, fallecen.

Se excluyeron de esta clasificación los pacientes asintomáticos en todo momento.

Las **variables secundarias** tenían como objetivo determinar la influencia de las características basales del paciente y de una serie de marcadores analíticos y clínicos en la asociación entre la alteración de la bioquímica hepática y la afectación clínica respiratoria y los eventos adversos.

La relación de variables secundarias fue la siguiente: factores sociodemográficos y comorbilidades; parámetros analíticos de función hepática, inflamatorios y de afectación sistémica; complicaciones clínicas; tratamiento utilizado para la COVID-19; hepatotoxicidad farmacológica; enfermedad por hígado graso no alcohólico y enfermedades hepáticas.

### **Factores sociodemográficos y comorbilidades.**

Los factores sociodemográficos fueron: sexo (masculino/femenino), edad (años), estar institucionalizado en centro sociosanitario de mayores, síntomas respiratorios previos al ingreso (días), reingreso por COVID-19, vacunación COVID-19 (pauta incompleta o completa) y tratamiento para COVID-19 previo a la hospitalización.

Las comorbilidades registradas fueron: obesidad definida por índice de masa corporal (IMC)  $> 30$ , hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia renal (estadios I-IV y hemodiálisis), enfermedades cardíacas (cardiopatía isquémica, fibrilación auricular/arritmias, insuficiencia cardíaca y otros) y enfermedades respiratorias (EPOC, asma, SAOS y otras). También se determinó el hábito tabáquico (fumador activo, exfumador y no fumador) y el consumo crónico de alcohol, definido como una ingesta  $> 20$  gr/día en mujeres y  $> 30$  gr/día en hombres.

Finalmente se determinó el índice de comorbilidad normalizado de Charlson, que estandarizada las comorbilidades del paciente e incluye otras además de las mencionadas. Este índice define el impacto de la comorbilidad en la mortalidad permitiendo clasificar los pacientes en grupos de riesgo de mortalidad mediante la determinación de la edad y otros 19 ítems (87).

### **Parámetros analíticos de función hepática, inflamatorios y de afectación sistémica.**

Los parámetros incluidos, determinados en la analítica del día 0 de hospitalización, se muestran a continuación (unidades de medida entre paréntesis):

- Parámetros de función hepática: albúmina (g/dL), INR y recuento plaquetario ( $10^6/L$ ).
- Parámetros inflamatorios: leucocitos y linfocitos totales ( $10^6/L$ ), proteína C reactiva (mg/dL), dímero-D (ng/mL), procalcitonina (ng/mL) y ferritina ( $\mu g/L$ ).
- Parámetros de afectación sistémica: hemoglobina (g/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), filtrado glomerular ( $mL/min/1,73m^2$ ), sodio (mEq/L), potasio (mEq/L), creatina quinasa (U/L), troponina I (ng/L), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y pH en gasometría arterial.

### **Complicaciones clínicas intrahospitalarias.**

Las complicaciones clínicas intrahospitalarias estudiadas fueron: tromboembolismo pulmonar o TEP (diagnóstico por TC torácico con o sin contraste), coagulación intravascular diseminada (diagnóstico clínico/analítico), dolor abdominal (diagnóstico clínico), diarrea (diagnóstico clínico) y desarrollo de fibrosis pulmonar (diagnóstico radiológico y de pruebas de función respiratoria).

### **Tratamiento farmacológico para COVID-19.**

Fueron analizados los fármacos aprobados por las autoridades sanitarias españolas para el tratamiento de esta enfermedad a fecha de junio de 2020 (88). La relación de fármacos fue la siguiente: heparina de bajo peso molecular, corticoides, azitromicina, ceftriaxona u otros antibióticos, cloroquina, hidroxiclороquina, remdesivir, tocilizumab, lopinavir/ritonavir, sarilumab, ruxolitinib, situximab, baricitinib, anakinra e interferón beta 1b.

### **Hepatotoxicidad farmacológica.**

En base a los criterios de Aithal y cols. (89) se consideró hepatotoxicidad farmacológica si, tras la introducción del fármaco, se presentó alguna de las siguientes alteraciones analíticas:  $ALT \geq 5$  LSN,  $FA \geq 2$  LSN o  $ALT \geq 3$  LSN + Bilirrubina total  $\geq 2$  LSN. El fármaco causante fue determinado mediante LiverTox (90) y/o CIOMS/RUCAM (91).

### **Enfermedad por hígado graso no alcohólico.**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) fue considerada como un potencial factor de confusión. Además de producir elevación de los parámetros de la bioquímica hepática, se trata de una enfermedad muy prevalente según los estudios poblacionales (92). Por otra parte, en nuestro trabajo no se realizó una valoración sistemática de EHGNA en los pacientes incluidos por lo que consideramos que el riesgo de incurrir en un infradiagnóstico de esta entidad era muy elevado. Por todo ello, se consideró la EHGNA como una variable independiente y no se incluyeron estos pacientes dentro de la cohorte de pacientes con enfermedad hepática.

Consideramos que la mejor herramienta disponible para definir EHGNA en este estudio eran los índices no invasivos y, dado que tenían que adaptarse a las variables registradas, se eligieron *Hepatic Steatosis Index* (HSI) para esteatosis hepática y APRI y FIB-4 para fibrosis hepática. Estos índices resultaron de fácil aplicabilidad en este trabajo pese a ser retrospectivo, aunque ésta fue menor en el caso del HSI por la necesidad de disponer de un IMC. Un estudio reciente en nuestro ámbito demostró que el FIB-4 es de utilidad debido a su correlación con fibrosis significativa, determinando una relación entre fibrosis significativa definida por FibroScan®  $\geq 8$  Kpa y FIB-4  $\geq 1,45$  del 0,62 según el AUROC o área bajo la curva (92).

Un valor de HSI < 30 descartó esteatosis hepática mientras que un valor > 36 sugirió su presencia. Para la fibrosis hepática, valores de FIB-4 > 2,67 y de APRI > 1,5 sugirieron presencia de fibrosis significativa (F3-F4) mientras que valores de FIB-4 < 1,30 y de APRI < 0,5 fueron indicativos de ausencia de fibrosis (F0-F1).

Para los pacientes sin alteración de la bioquímica hepática inicial se utilizaron los valores de AST, ALT y plaquetas del inicio de la hospitalización. En cambio, para pacientes con alteración de la bioquímica hepática inicial se emplearon los valores disponibles más cercanos cronológicamente al ingreso, dentro de un período no superior a 12 meses. Adicionalmente, se registraron en estos últimos los valores de AST y AST previos al ingreso para valorar su impacto en el curso clínico. De la misma manera, para la determinación de HSI se requirió un valor de IMC calculado en los 12 meses previos al ingreso.

### **Pacientes con enfermedad hepática crónica.**

Se incluyeron los pacientes diagnosticados antes o durante la hospitalización de: cirrosis hepática de cualquier etiología, VHB y VHC, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune. Empleamos para su diagnóstico los criterios analíticos, radiológicos y/o histológicos definidos en las guías de práctica clínica habituales.

Además de incluir pacientes con VHB y VHC con infección activa, definida por carga viral positiva o por estar en tratamiento activo con antivirales en el momento de la hospitalización, se incluyeron pacientes con infección resuelta o curada (carga viral negativa en VHC o seroconversión de antígeno de superficie en VHB) si existía fibrosis hepática moderada/severa previa a la curación definida por un valor  $\geq 9$  Kpa según la elastografía de transición o índices no invasivos de fibrosis o por biopsia hepática, lo cual equivale a un estadio de fibrosis F2 o superior.

En los pacientes con cirrosis hepática se analizaron también las siguientes variables:

- Presencia de cirrosis hepática compensada o descompensada y de hipertensión portal previas a la hospitalización.
- Desarrollo de complicaciones de la cirrosis durante la hospitalización.
- Tratamiento farmacológico específico previo a la hospitalización y durante la misma.
- Determinación de los índices Child-Pugh y MELD previo a hospitalización y su evolución durante el ingreso considerando empeoramiento cualquier incremento en los mismos.

#### **Búsqueda de alteración de la bioquímica hepática por facultativos.**

Se realizó una encuesta empleando un cuestionario creado por el doctorando, dado que no existían cuestionarios validados para tal fin. En ella se especificaba la definición de alteración de la bioquímica hepática empleada en nuestro trabajo. La encuesta iba dirigida a facultativos de cualquier especialidad implicados en el manejo directo de pacientes COVID-19 y constaba de 13 preguntas, además de registrar el centro de trabajo del facultativo. Las preguntas 1-4 estaban orientadas a aspectos de la formación del facultativo y carga de trabajo con pacientes con COVID-19. En las preguntas 5-12 se indagó sobre la búsqueda y seguimiento de la alteración de la bioquímica hepática, siendo la pregunta 10 específica para la determinación de serología de hepatitis B. Finalmente, la pregunta 13 registro la opinión del encuestado sobre la asociación entre la alteración de la bioquímica hepática y la gravedad/evolución clínica.

Fue obligatorio responder a todas las preguntas. En las preguntas 5-13 se ofrecieron 5 respuestas, incluyendo la opción “No sabe/No contesta” (NS/NC). Se permitió una sola respuesta por pregunta, salvo en la 6, que admitía respuesta múltiple.

La relación de preguntas y posibles respuestas fue la siguiente:

1. ¿Cuál ha sido su dedicación con pacientes con COVID-19 en los últimos meses?

Exclusiva; Parcial; Esporádica.

2. ¿Dónde atiende principalmente a estos pacientes?

Sala de hospitalización; Urgencias; Unidad de cuidados intensivos; Atención primaria; Otros.

3. ¿Cuál es su especialidad?

Medicina interna/Infecciosas; Neumología; Anestesia/Intensivos; Medicina de familia; Aparato digestivo; Otros.

4. ¿Cuál es su experiencia profesional?

Médico interno residente; Adjunto hace < 10 años; Adjunto hace > 10 años.

5. ¿Realiza determinaciones de Bilirrubina total, AST, ALT, Fosfatasa alcalina y GGT en la valoración inicial del paciente COVID-19?

Siempre; Solo si precisan hospitalización; Solo si presentan hepatopatía conocida; No; NS/NC.

6. ¿Cuál es el principal motivo para realizar estas determinaciones?

Está protocolizado en mi centro; Realizo una búsqueda activa; Pienso que tienen importancia pronóstica; No existe un motivo concreto; NS/NC.

7. Si estas determinaciones son normales al diagnóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados SIN enfermedad hepática conocida ¿realiza nuevas determinaciones durante su seguimiento hospitalario?

Diariamente; Esporádicamente; Solo si la evolución clínica no es favorable; No; NC/NC.

8. Si estas determinaciones son normales al diagnóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados CON enfermedad hepática conocida ¿realiza nuevas determinaciones durante su seguimiento hospitalario?

Diariamente; Esporádicamente; Solo si la evolución clínica no es favorable; No; NS/NC.

9. Si atiende un caso asintomático o leve y considera necesario realizar una extracción sanguínea ¿incluye estas determinaciones?

Siempre; Solo si presenta hepatopatía conocidas; Solo en algunas ocasiones; Nunca; NS/NC.

10. ¿Solicita serologías de hepatitis víricas B en pacientes con COVID-19?

Siempre; Solo si presentan alteración de los parámetros de función hepática; Solo si voy a indicar un tratamiento inmunomodulador para la COVID-19; No; NS/NC.

11. Si existe alteración de la bioquímica hepática en el momento del alta hospitalaria del paciente ¿realiza controles posteriores de estas alteraciones?

Siempre; Solo si presenta hepatopatía conocidas; Solo si el paciente estuvo grave o tuvo evolución tórpida; No; NS/NC.

12. ¿La presencia de alteración de la bioquímica hepática le hace cambiar el manejo o seguimiento del paciente?

No; No cambio el tratamiento, pero realizo un seguimiento clínico/analítico más estrecho; No cambio el tratamiento, pero solicito exploraciones complementarias y valoro hepatotoxicidad farmacológica; Sí que cambio o intensifiqué el tratamiento; NS/NC.

13. ¿Qué opina sobre la asociación de la alteración de la bioquímica hepática con la gravedad/pronóstico de los pacientes con COVID-19?

Existe asociación relevante con gravedad/evolución desfavorable; Existe asociación no relevante con gravedad/evolución desfavorable; Existe asociación con gravedad/evolución favorable; No existe asociación; NS/NC.

### 3.1. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.

Las variables fueron recogidas de forma retrospectiva de las fuentes de información y no se realizaron intervenciones sobre los pacientes, por lo que hubo exención de consentimiento informado. La encuesta realizada por los facultativos fue anónima y los datos fueron recogidos directamente por el doctorando.

La información obtenida fue incluida en una base de datos de forma codificada, encriptada y disociada de la información clínica mediante un código de identificación del paciente con el programa Excel (*Microsoft Corporation*, Redmond, WA, USA) para todos los pacientes incluidos en el estudio, independientemente del centro de procedencia. Esta base de datos ha sido custodiada en todo momento por el doctorando.

El estudio se llevó a cabo de conformidad con el protocolo, de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y la normativa española vigente según la Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, y el Reglamento UE 2016/679. Este estudio fue autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia y por los Comités de Ética del resto de centros participantes.

### 3.2. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico empleó la versión SPSS 15.0. El **análisis descriptivo** proporcionó los estadísticos más relevantes para todas las variables recogidas en la investigación: media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana (para parámetros continuos) y frecuencias absolutas y relativas (para categóricos).

El **análisis inferencial** fue principalmente paramétrico para evitar desviaciones de la normalidad y determinó asociación entre variables independientes de tipo binario en función de factores categóricos o covariables mediante modelos de regresión logística binaria. En la valoración de la influencia de las variables secundarias en estas asociaciones, para los resultados significativos en este primer modelo, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria ajustada a estas variables y/o mediante la entrada paso a paso (stepwise), con tal de simplificar los resultados, evitar la presencia de factores de confusión y presentar los OR ajustados.

Para la mortalidad se desarrolló además un análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier, estimándose la función de supervivencia. Se proporcionó la supervivencia media, error estándar e intervalo de confianza al 95%, basado en la aproximación por la distribución normal. Un subsiguiente modelo de regresión de Cox permitió

ajustar el efecto de la alteración de la bioquímica hepática al resto de las variables independientes, potencialmente confusores, estimando HR con IC95%.

De forma adicional, se emplearon el t-test para comparación de medias de 2 grupos (p.ej. estancia hospitalaria) y test ANOVA para comparación de varianzas entre las medias o promedios de varios grupos (p. ej. nivel basal medio de los parámetros de laboratorio). Finalmente, dependiendo del tamaño muestral y de las características de las variables se utilizaron los siguientes test: coeficiente de correlación de Spearman (asociación no lineal entre variables ordinales),  $\chi^2$  o test de Fischer (asociación entre variables categóricas), U de Mann-Whitney (comparar la distribución de una variable ordinal en 2 grupos independientes), logaritmo del rango del modelo de Kaplan-Meier (contrastar el efecto de un factor sobre la función de supervivencia) y test de Friedman y Wilcoxon (equivalente a ANOVA pero para contrastes no paramétricos). En caso de potenciales factores de confusión, como la presencia de AST/ALT elevadas antes del ingreso, se rehicieron los análisis excluyendo estos pacientes.

La potencia alcanzada fue del 80% para detectar como estadísticamente significativas tasas del 75 y 80% para dos cohortes de pacientes (p. ej. con y sin alteración de la bioquímica hepática o con y sin enfermedades hepáticas) con IC95%, siendo significativo un p-valor < 0,05

# Capítulo 4: Resultados



#### 4.1. FASE 1: ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA Y NECESIDAD DE HOSPITALIZACIÓN.

En esta primera fase, con periodo de inclusión hasta el 15 de mayo de 2020, se registraron 1277 pacientes con diagnóstico de COVID-19, de los cuales precisaron hospitalización el 27,1% (346/1277). Del grupo de no hospitalizados se incluyeron 87 y excluyeron 844, la mayoría (98,7%, 833/844) por datos clínicos y/o analíticos insuficientes. Del grupo de hospitalizados se incluyeron 302 y excluyeron 44, principalmente por hospitalización no secundaria a COVID-19.

Predominó la afectación clínica respiratoria asintomática/leve en no hospitalizados (97,7%, 85/87) y la moderada/grave en hospitalizados (86,7%, 262/302). La prevalencia de alteración de la bioquímica hepática en no hospitalizados fue del 10,3% (9/87, IC95%: 3,95-16,70) mientras que para hospitalizados resultó del 46,4% para alteración de la bioquímica hepática inicial (140/302, IC95%: 40,70-52,00) y 60,9% para alteración de la bioquímica hepática global (184/302, IC95%: 55,40-66,40) (Fig. 4.1).

No se detectó ningún paciente del grupo de no hospitalizados que precisara ser hospitalizado posteriormente dentro del mismo episodio de COVID-19. De los no hospitalizados que fueron incluidos, únicamente el 2,3% (2/87) disponían de controles analíticos posteriores, sin evidenciar alteración de la bioquímica hepática si no la presentaban inicialmente. Por tanto, apreciamos que la **alteración de la bioquímica hepática se asoció significativamente con mayor probabilidad de hospitalización** (OR 7,49, IC95%: 3,62-15,48,  $p < 0,001$ ).

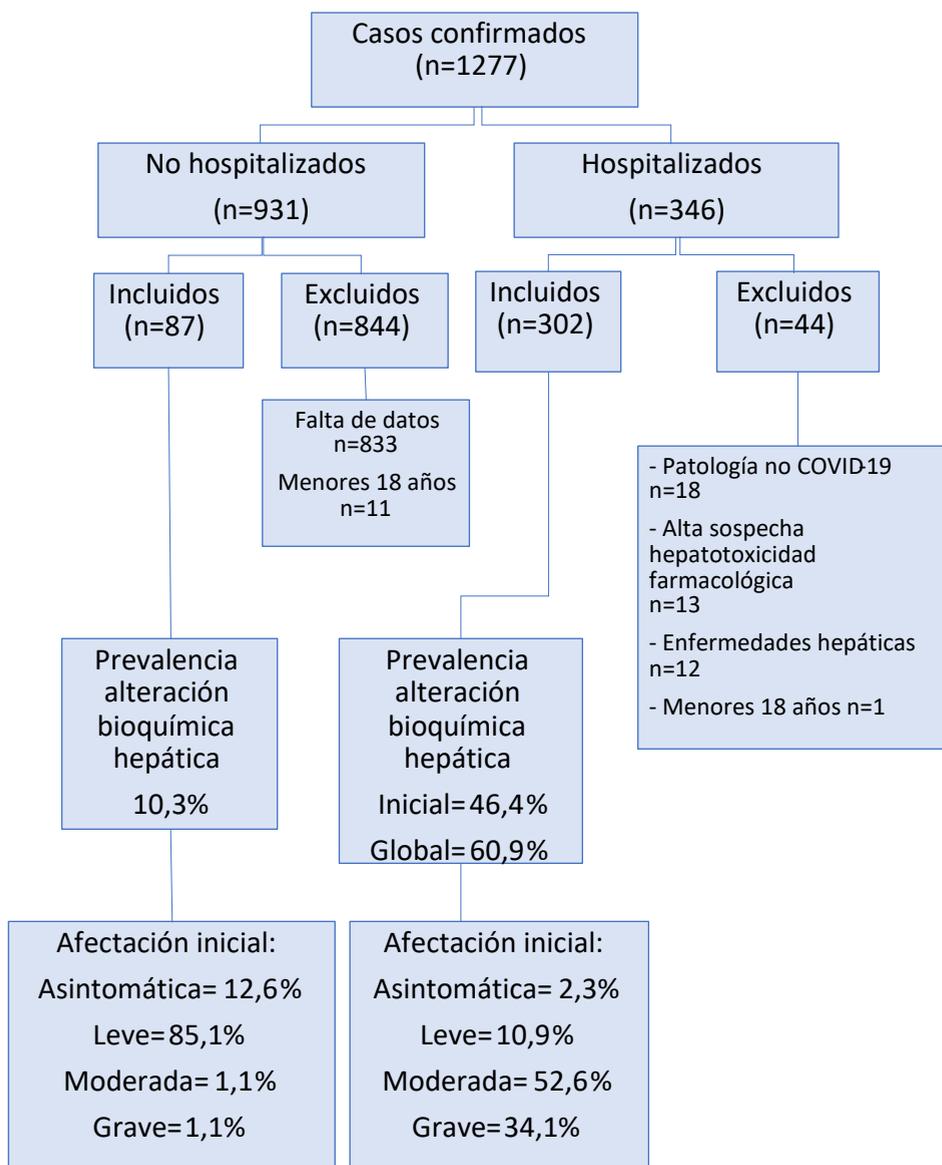


Figura 4.1. Diagrama de flujo de pacientes hospitalizados y no hospitalizados en la fase 1. Se muestran prevalencia de alteración de bioquímica hepática y afectación clínica respiratoria inicial.

## 4.2. FASES 2-3: PACIENTES INCLUIDOS.

Durante el periodo del 1 febrero de 2020 al 28 febrero de 2021 se incluyeron un total de 2342 pacientes hospitalizados. De ellos, 2255 no tenían enfermedad hepática y 87 sí la presentaban o fue detectada durante la hospitalización.

En el grupo de pacientes sin enfermedad hepática se incluyeron 2075 y se excluyeron 180, la mayoría (94,5%, 170/180) porque el motivo de la hospitalización no era la COVID-19, seguido por datos clínico/analíticos insuficientes (3,3% 6/180), menores de 18 años (1,6% 3/180) y embarazo (0,6% 1/180).

En el grupo de pacientes con enfermedad hepática se incluyeron 71 pacientes y fueron excluidos 16. Los principales motivos de exclusión fueron que la COVID-19 no era la causa de la hospitalización en el 81,2% (13/16) y datos clínicos/analíticos insuficientes en el 18,8% (3/16) (Fig. 4.2).

Por tanto, la tasa global de pacientes incluidos fue del 91,6% (2146/2342), siendo del 92% (2075/2255) para el grupo de pacientes sin enfermedad hepática y del el 81,6% (71/87) para el grupo con enfermedad hepática.

La procedencia de los 71 pacientes con enfermedad hepática, según el centro que incluyó el paciente, fue la siguiente: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (46,5%, 33/71), Hospital Arnau de Vilanova de Valencia (18,3%, 13/71), Hospital San Francesc de Borja de Gandía (11,3%, 8/71), Hospital Dénia-Marina Salud (9,9%, 7/71), Hospital de La Ribera de Alzira (7%, 5/71), Hospital de Sagunto (4,2% 3/71) y Hospital de Manises (2,8%, 2/71).

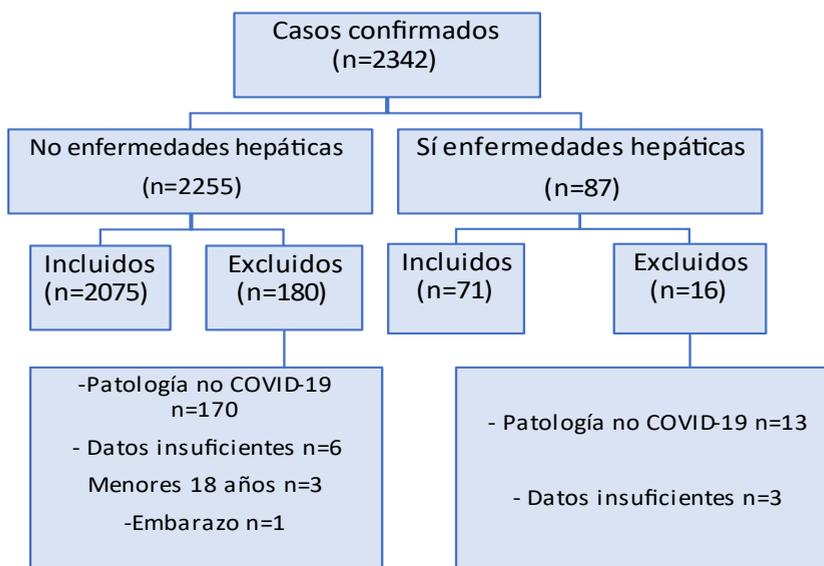
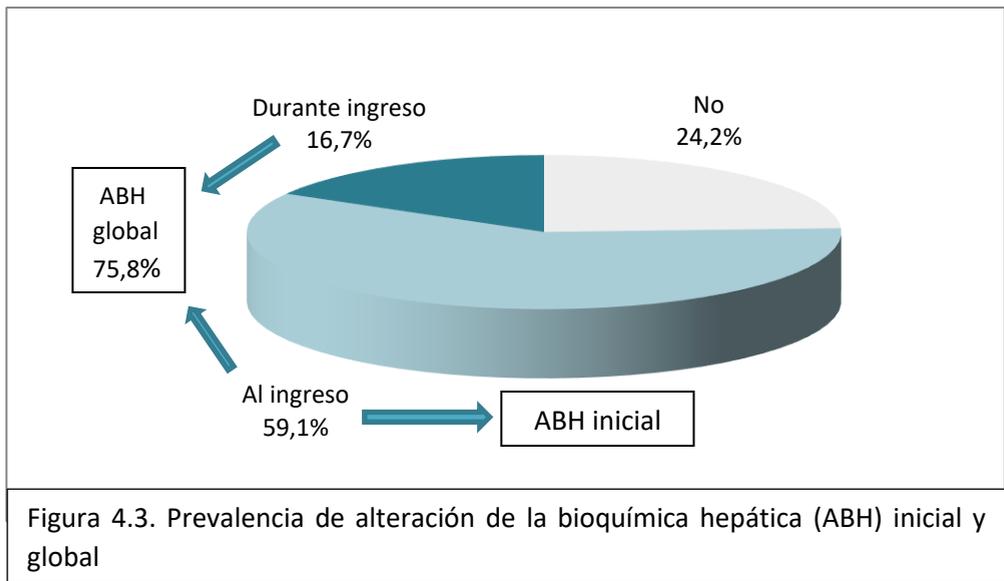


Figura 4.2. Diagrama de flujo de pacientes hospitalizados con y sin enfermedad hepática.

### 4.3. RESULTADOS DE LA FASE 2.

#### 4.3.1. Características basales de los pacientes.

La prevalencia de la alteración de la bioquímica hepática inicial fue del 59,1% (1225/2075, IC95%: 56,9-61,2%), mientras que la prevalencia de la alteración de la bioquímica hepática global fue del 75,8% (1572/2075, IC95%: 73,9-77,6%). Por tanto, en un 16,7% (347/2075) de los pacientes esta alteración se presentó durante el ingreso o, expresado de otro modo, un 40,8% (347/850) de los pacientes que no presentaron alteración de la bioquímica hepática inicial acabaron desarrollándola durante el ingreso. En estos últimos, el tiempo medio de hospitalización hasta la aparición de la alteración de la bioquímica hepática fue de  $5,13 \pm 3,34$  días, con mediana de 4 días (Fig. 4.3).



Existió un predominio leve de pacientes varones (51,5%, 1068/2075), siendo la edad media global de  $66,5 \pm 17,8$  años en un rango de 18 a 102 años. El 16% (332/2017) precedían un centro sociosanitario de mayores. En porcentaje de pacientes que precisaron reingreso por nueva afectación respiratoria de la COVID-19 durante el período de registro fue del 1,2% (25/2075), sin existir pacientes con más de 2 ingresos.

El 16,9% (350/2075) estaban en tratamiento para la COVID-19 antes del ingreso; principalmente con analgésicos/antitérmicos (91,4%, 320/350), seguido de antibióticos (26,6%, 96/350) y corticoides (6,9%, 24/350). La tasa de vacunación previa a la hospitalización fue del 0,9% (18/2075). De ellos el 38,9% (7/18) tenían pauta incompleta de vacunación y el 61,1% (11/18) pauta completa. El tiempo medio de síntomas de COVID-19 antes del ingreso fue de  $6,2 \pm 4,5$  días, con mediana de 6.

Respecto a los hábitos tóxicos, presentaban un consumo crónico activo de alcohol el 2,6% (54/2075), aunque en el 27,3% (567/2075) del total de la muestra no estaba

registrado este dato en la historia clínica electrónica. En el 3,1% (66/2075) constaba tabaquismo activo en el momento del ingreso, mientras que el 10,7% (221/2075) eran exfumadores y en el 23,1% (479/2075) no estaba registrado este antecedente en la historia clínica.

Los valores antropomórficos para determinar obesidad mediante el IMC estaban registrados en el 41,9% (869/2075) de los pacientes. De ellos, el 31% (269/869) presentaban obesidad (IMC > 30). En relación con los otros factores de riesgo cardiovascular, la diabetes mellitus estuvo presente en el 26,3% (546/2075), la hipertensión arterial en el 47,3% (982/2075) y la dislipemia en el 37,3% (775/2075). El 30,6% (635/2075) presentaban insuficiencia renal antes del ingreso; siendo estadio I en el 15,1% (96/635), estadio II en el 49,3% (313/635), estadio III en el 18,7% (119/635) y estadio IV en el 14,2% (90/635). Finalmente, el 2,7% (17/635) estaban en programa de hemodiálisis.

En el 20,1% (418/2075) constaba diagnóstico de enfermedad cardíaca. De ellos, el 45,4% (190/418) tenían cardiopatía isquémica, el 50,5% (211/418) arritmias, el 18,4% (77/418) insuficiencia cardíaca congestiva y el 15,8% (66/418) otras enfermedades cardíacas. El 15,8% (328/2075) presentaban enfermedades respiratorias, que, por orden de frecuencia, resultaron ser las siguientes: 39,0% (128/328) EPOC, 31,1% (102/328) asma, 23,8% (78/328) SAOS y 12,8% (42/328) otras enfermedades.

Además, en el 32% (683/2075) existía registro de otras comorbilidades relevantes, predominando el deterioro cognitivo moderado-severo (22,7%, 155/683), los accidentes cerebrovasculares (9,5%, 133/683), las neoplasias hematológicas (4,2%, 29/683), las neoplasias de órganos sólidos (11,3%, 77/683), las enfermedades reumatológicas (7,6%, 52/683) y el VIH (1,6%, 11/683). El índice de comorbilidades

normalizado de Charlson se pudo calcular en el 99,3% (2061/2075) de la muestra, con un valor medio de  $3,79 \pm 2,99$  y mediana de 3.

Estas características sociodemográficas y comorbilidades fueron similares en los grupos con y sin alteración de la bioquímica hepática, destacando que la procedencia de centro sociosanitario se asoció con ausencia de alteración de la bioquímica hepática (OR 0,49, IC95%: 0,29-0,82, p 0,006) mientras que la obesidad se relacionó con presencia de alteración de la bioquímica hepática (OR 1,83, IC95%: 1,26-2,87, p 0,008) (Tabla 4.1).

Variable	Total	Sí ABH	No ABH	OR	IC95%	p-valor
Número pacientes	2075	1572	503			
Sexo masculino	51,5 % (1068)	53,6% (843)	44,7% (225)	1		
Sexo femenino	48,5 % (1007)	46,4% (729)	55,3% (278)	0,72	0,51-1,02	0,063
Edad	66,5 $\pm$ 17,8	66,1 $\pm$ 17,5	67,7 $\pm$ 18,8	0,99	0,98-1,00	0,078
Procedencia centro sociosanitario	16% (332)	14,9% (235)	19,3% (97)	0,49	0,29-0,82	<b>0,006</b>
Reingreso	1,2% (25)	1,1% (18)	1,4% (7)	0,82	0,34-1,98	0,206
Tratamiento COVID-19 previo	16,9% (350)	17,5% (275)	14,9% (75)			
Vacunación COVID-19	0,9% (18)	0,7% (11)	1,4% (7)	0,35	0,16-1,91	0,351
Síntomas previo ingreso (días)	6,2 $\pm$ 4,5	6,2 $\pm$ 4,5	6,5 $\pm$ 4,6	0,99	0,96-1,01	0,206
Enolismo activo	2,6% (54)	2,9% (46)	1,6% (8)	2,01	0,97-4,29	0,073
Tabaquismo activo	3,2% (66)	3% (47)	3,8% (19)	0,7	0,20-1,88	0,7
Obesidad	13% (269)	14% (220)	9,7% (49)	1,83	1,26-2,87	<b>0,008</b>
Diabetes mellitus	26,3% (546)	26,4% (415)	26% (131)	1,02	0,81-1,28	0,875
Hipertensión arterial	47,3% (982)	46,7% (734)	49,3% (248)	0,9	0,74-1,10	0,307
Dislipemia	37,3% (775)	37,3% (586)	37,6% (189)	0,99	0,80-1,22	0,905
Insuficiencia renal	30,6% (635)	29,5% (464)	34% (171)	1,46	0,54-3,93	0,456

Enfermedades cardiacas	20,1% (418)	20,2% (318)	19,9% (100)	1,02	0,8-1,31	0,865
Enfermedades neumológicas	15,8% (328)	15,3% (241)	17,3% (87)	0,87	0,66-1,13	0,293
Otras comorbilidades	32,9% (683)	32% (503)	35,8% (180)	0,84	0,68-1,04	0,116
Índice de Charlson	3,79 ± 2,99	3,69 ± 2,91	4,08 ± 3,22	1,03	0,91-1,18	0,624

Tabla 4.1. Características basales de los pacientes de la fase 2. ABH: alteración de la bioquímica hepática. Análisis con regresión logística simple, siendo los valores mostrados para variables dicotómicas los correspondientes a la presencia de esta; es decir, la probabilidad de presentar la variable en el grupo “Sí ABH” respecto al grupo “no ABH”.

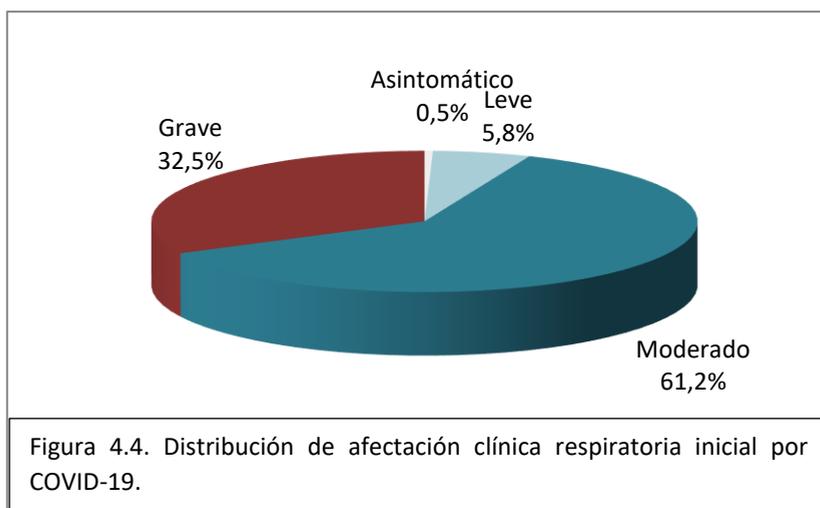
#### 4.3.2. Alteración de la bioquímica hepática y afectación clínica respiratoria.

En el momento del ingreso predominó, en la muestra global, la afectación clínica respiratoria moderada (61,2%, 1271/2075), seguida de la grave (32,5%, 674/2075). De forma mucho menos frecuente se observaron afectación clínica respiratoria leve (5,8%, 120/2075) y asintomática (0,5%, 10/2075) (Fig. 4.4).

El 86,7% (1800/2075) de los pacientes presentaron neumonía en el ingreso, con una clara consolidación radiológica en la radiografía en el 75,7% (1571/2075) y unos infiltrados pulmonares sugestivos en el restante 11% (229/2075) de la muestra global.

El 54,7% (1134/2075) de los pacientes necesitaron oxigenoterapia, destacando que no todos ellos cumplieron criterios de insuficiencia respiratoria, y, por tanto, de afectación clínica respiratoria grave, ya que en algunos casos la indicación resultó ser por presencia de sensación disneica. El 45,3% (941/2075) del global precisaron oxigenoterapia a bajo flujo mediante gafas nasales a 1-3 l/min, mientras que el 27,5%

(570/2075) requerían flujos más altos a través de mascarillas tipo Venturi (Ventimask®). El 4,9% (96/2075) necesitaron ventilación mecánica no invasiva, el 2,9% (61/2075) ventilación mecánica invasiva mediante intubación orotraqueal. Por último, el 7,2% (149/2075) fueron tratados con oxigenoterapia de alto flujo, principalmente por no ser candidatos a ventilación invasiva.



El resultado de la prueba PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> al ingreso mostró un valor medio de 334,5 ± 95,2, con un 31,4% (407/1298) de casos con valor inferior a 300. Este resultado confirmó que la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 es un buen indicador de afectación clínica respiratoria grave, ya que la tasa de pacientes con afectación clínica respiratoria grave fue prácticamente idéntica (32,5%), siendo el 1,1% restante pacientes con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor de 300 pero con SatO<sub>2</sub> menor de 93% a aire ambiente.

Para la alteración de la bioquímica hepática inicial, se observó que en el grupo sin alteración de la bioquímica hepática predominaron la afectación clínica moderada

(62,5%, 531/850) y grave (24,8%, 211/850) mientras que la asintomática/leve representó el 12,7% (108/850). En cambio, para el grupo con alteración de la bioquímica hepática siguió predominando la afectación moderada (60,4%, 740/1225), pero se incrementó la grave (37,8%, 463/1225) y la asintomática/leve descendió hasta el 1,8% (22/1225) (Fig. 4.5).

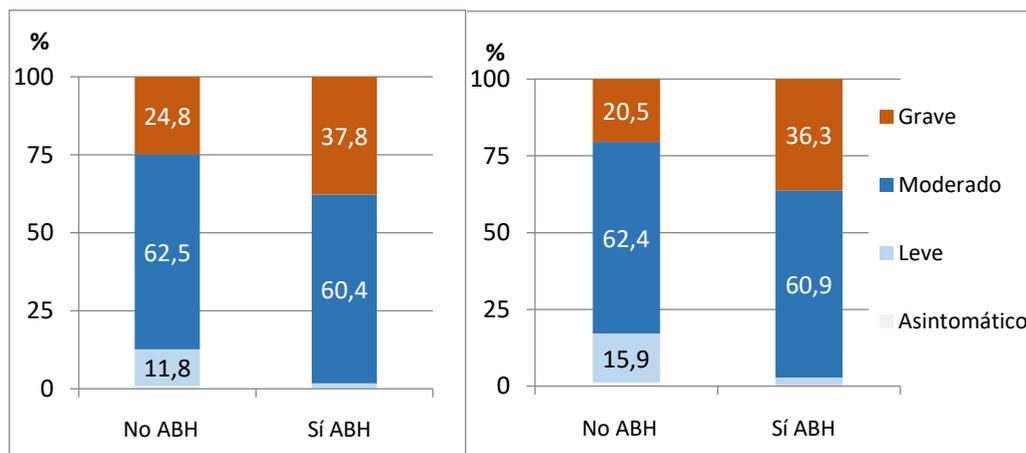


Figura 4.5. Afectación clínica respiratoria según la presencia de alteración de la bioquímica hepática (ABH) inicial (izquierda) o global (derecha).

Análogamente, para la alteración de la bioquímica hepática global, observamos que, para el grupo sin alteración de la bioquímica hepática, la afectación clínica respiratoria se distribuyó en: moderada 62,5% (314/503), grave 20,5% (103/503), leve 15,9% (80/503) y asintomática 1,2% (6/503). En el grupo con alteración de la bioquímica hepática global, predominó también la moderada (60,9%, 957/1572) pero se incrementó la grave (36,3%, 571/1572) y disminuyeron la leve (2,5%, 40/2075) y la asintomática (0,3%, 4/2075). Por tanto, esta distribución fue muy similar para la alteración de la bioquímica hepática inicial o global, tanto en los grupos con o sin alteración de la bioquímica hepática (Fig. 4.5). Observamos que,

entre los pacientes con alteración de la bioquímica hepática, la enfermedad fue moderada/grave para un 98,2% de casos, frente al 87,3% en el grupo sin alteración de la bioquímica hepática.

Apreciamos una asociación entre alteración de la bioquímica hepática inicial y afectación clínica respiratoria moderada y grave. De esta manera, la alteración de la bioquímica hepática incrementó en casi 7 veces la probabilidad de afectación clínica moderada (OR 6,84, IC95%: 4,27-10,9,  $p < 0,001$ ) y en más de 10 la grave (OR 10,8, IC95%: 6,62-17,5,  $p < 0,001$ ) respecto a un caso asintomático/leve. Estos resultados fueron casi idénticos para la alteración de la bioquímica hepática global, tanto para afectación moderada (OR 5,96, IC95%: 4,05-8,75,  $p < 0,001$ ) como grave (OR 10,8, IC95%: 7,12-16,5,  $p < 0,001$ ). Por tanto, objetivamos asociación entre alteración de la bioquímica hepática inicial y global y afectación clínica respiratoria (Tabla 4.2).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Afectación clínica en ABH inicial</b>	Asintomático-Leve	1		<b>&lt;0,001</b>
	Moderado	6,84	4,27 – 10,9	<b>&lt;0,001</b>
	Grave	10,8	6,62 – 17,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Afectación clínica en ABH global</b>	Asintomático-Leve	1		<b>&lt;0,001</b>
	Moderado	5,96	4,05 – 8,75	<b>&lt;0,001</b>
	Grave	10,8	7,12 – 16,5	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.2. Asociación entre alteración de la bioquímica hepática (ABH) inicial y global y afectación clínica respiratoria: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de daño. Estimación de OR no ajustado.

Dado que estas asociaciones fueron prácticamente idénticas, **la valoración de la alteración de la bioquímica hepática con los eventos adversos se determinó en base a la alteración de la bioquímica hepática global.**

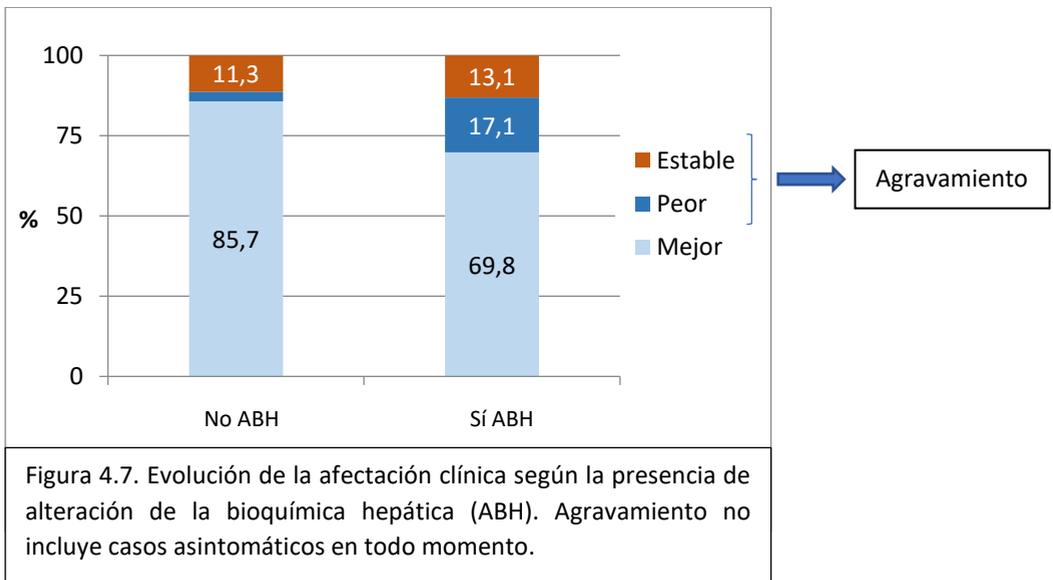
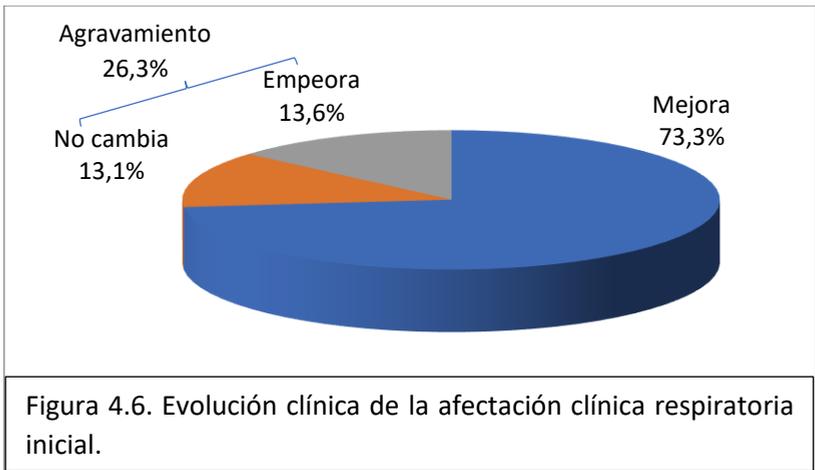
### 4.3.3. Alteración de la bioquímica hepática y eventos clínicos adversos.

- Evolución de la afectación clínica respiratoria por COVID-19.

Durante la hospitalización presentaron mejoría de la afectación clínica inicial el 73,3% (1521/2075) de los pacientes, empeoramiento el 13,6% (283/2075) y no cambiaron su situación inicial el 13,1% (271/2075). De estos últimos, el 96,7% (262/271) fueron pacientes con afectación clínica respiratoria inicial grave que acabaron falleciendo, mientras que el restante 3,3% (9/271) fueron pacientes asintomáticos durante toda la hospitalización. Por tanto, el agravamiento clínico respiratorio se calculó en un 26,3% (545/2075) (Fig. 4.6).

La inmensa mayoría de pacientes que empeoraron lo hicieron de afectación moderada a grave (97,5%, 276/283), seguido de leve a moderada (1,1%, 3/283), de leve a grave (1,1%, 3/283) y de asintomática a moderada (0,3%, 1/283). De esta manera el 45,9% (953/2075) de los pacientes de la cohorte global presentaron una situación de afectación clínica respiratoria grave en algún momento de la hospitalización.

Evidenciamos que un 14,3% (72/502) presentaron agravamiento en el grupo de pacientes sin alteración de la bioquímica hepática, frente a un 30,2% (475/1572) en el otro grupo (Fig. 4.7). El agravamiento se produjo en presencia de alteración de la bioquímica hepática a los  $3,7 \pm 3,3$  días de hospitalización, con mediana de 3. En cambio, en ausencia de esta, el valor medio fue de  $2,6 \pm 2,3$  días con mediana de 2.



La presencia de alteración de la bioquímica hepática incrementó la **probabilidad de agravamiento de forma significativa** (OR 2,60, IC95%: 1,98-3,41,  $p < 0,001$ ) (Tabla 4.3).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	2,60	1,98 – 3,41	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.3. Asociación entre agravamiento clínico respiratorio y alteración de la bioquímica hepática global: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR no ajustado.

El análisis estadístico multivariante con inclusión de las variables sociodemográficas y comorbilidades del paciente mediante entrada paso a paso, mostró que el sexo femenino disminuyó en un 31% el riesgo de agravamiento respecto al masculino (OR 0,69, IC95%: 0,54–0,90, p 0,005).

Por el contrario, el riesgo se incrementó cuanto menor fue la duración de la sintomatología previa al ingreso (OR 0,94, IC95%: 0,91–0,97, p<0,001), aumentando este riesgo un 6% por cada día menos de síntomas. También se apreció un incremento del agravamiento clínico respiratorio con la edad avanzada (OR 1,02, IC95%: 1,00–1,03, p 0,013) y con el índice de Charlson (OR 1,09, IC95%: 1,02–1,16, p 0,010).

Por último, este modelo, confirmó la asociación de agravamiento con la alteración de la bioquímica hepática, siendo la probabilidad incluso mayor que en el modelo simple (OR 3,80, IC95%: 2,64–6,49, p<0,001) (Tabla 4.4).

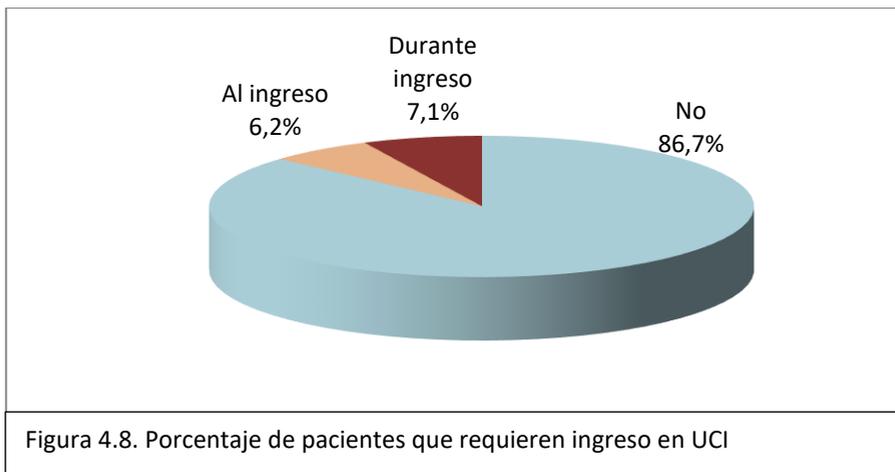
	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	3,81	2,66 – 5,46	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,71	0,55 – 0,91	<b>0,006**</b>
<b>Edad</b>		1,02	1,00 – 1,03	<b>0,002*</b>
<b>N.º de días con síntomas antes del ingreso</b>		0,93	0,90 – 0,96	<b>&lt;0,001*</b> *
<b>Índice Charlson</b>		1,09	1,02 – 1,16	<b>0,012*</b>

Tabla 4.4. Asociación entre agravamiento clínico respiratorio y variables secundarias: resultados de modelos de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR ajustados para modelo con entrada paso a paso (stepwise) de las variables. \*Incrementa el agravamiento \*\*Disminuye el agravamiento

- Necesidad de ingreso en UCI.

La tasa de pacientes que precisaron ingreso en UCI fue del 13,3% (275/2075) con IC95%: 11,8-14,7. Este porcentaje resultó la suma de los pacientes que necesitaron UCI al inicio del ingreso (6,2%, 128/2075) y de los que la necesitaron durante el ingreso (7,1%, 147/2075) (Fig. 4.8).

De todos los pacientes que ingresaron en UCI, el 46,5% (128/275) lo hicieron al inicio de la hospitalización (desde el servicio de urgencias) por presentar afectación clínica respiratoria grave en todos ellos. El restante 53,5% (147/275) de la muestra de pacientes que precisaron UCI fueron trasladados a este servicio durante la hospitalización. De estos últimos, el 38,8% (57/147) ya ingresaron con afectación clínica respiratoria grave mientras que el restante 61,2% (90/147) presentaron empeoramiento clínico hasta el estadio grave. El tiempo medio entre ingreso hospitalario y traslado a UCI de  $3,13 \pm 2,72$  días con mediana de 3.

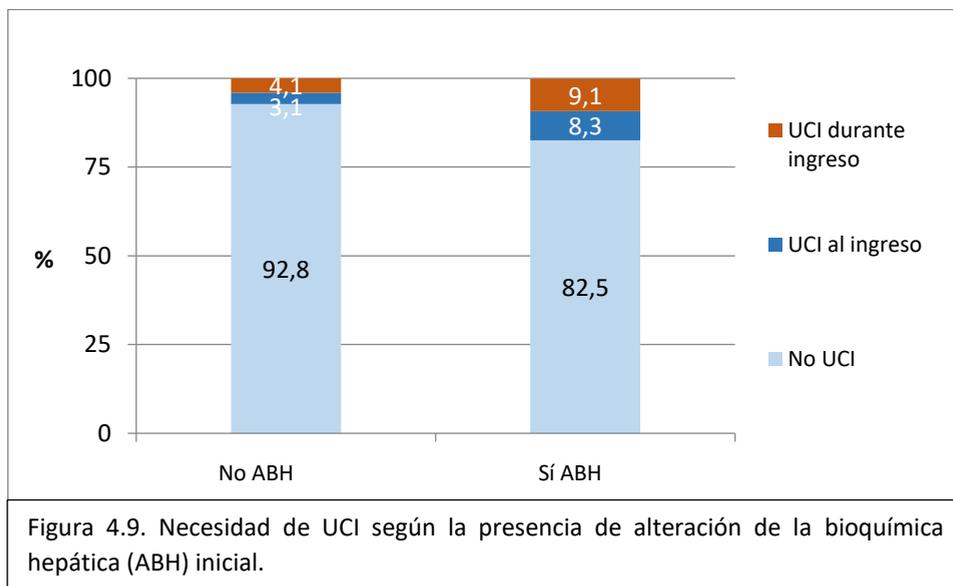


De los pacientes que precisaron UCI, el 97,1% (267/275) tenía alteración de la bioquímica hepática global. En aquellos que la precisaron al ingreso, el 79,7% (102/128) tenían alteración de la bioquímica hepática inicial, mientras que en los que la precisaron durante el ingreso el 76,2% (112/147) tenían alteración de la bioquímica hepática inicial.

En los pacientes que precisaron UCI y no tenían alteración de la bioquímica hepática inicial, ésta finalmente se presentó en el 86,7% (53/61). En los que precisaron UCI al inicio del ingreso sin tener alteración de la bioquímica hepática, acabaron desarrollándola posteriormente el 76,9% (20/26). En cambio, de los que pasaron a UCI desde la sala de hospitalización sin alteración de la bioquímica hepática inicial, ésta acabó apareciendo en el 94,3% (33/35).

Las tasas totales de UCI fueron del 7,2% (61/850) para los pacientes sin alteración de la bioquímica hepática inicial y del 17,5% (214/1225) para aquellos que sí presentaban estas alteraciones en el momento del ingreso (Fig. 4.9). En cambio, para la alteración de la bioquímica hepática global las tasas fueron del 1,6% (8/503) y del

17% (267/1572) para los grupos sin y con alteración de la bioquímica hepática, respectivamente.



Por lo tanto, apreciamos que la **alteración de la bioquímica hepática global influyo significativamente en la necesidad de UCI** (OR 12,7, IC95%: 6,22–25,8,  $p < 0,001$ ), concretamente incrementando este riesgo en casi 13 veces (Tabla 4.5).

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
<b>Alteración bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	12,7	6,22 – 25,8	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.5. Asociación entre necesidad de UCI y alteración de la bioquímica hepática global: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de UCI. Estimación de OR no ajustado.

Esta asociación se mantuvo, aunque de forma menos marcada, en el análisis multivariante (OR 8,43, IC95%: 2,98-23,8,  $p < 0,001$ ). Además, se apreció que el sexo femenino disminuyó la necesidad de UCI un 44% respecto al masculino (OR 0,49, IC95%: 0,30-0,81,  $p = 0,005$ ), al igual que observamos con el índice de Charlson (OR 0,85, IC95%: 0,88-0,93,  $p = 0,001$ ). Por el contrario, incrementaron la necesidad de UCI la diabetes mellitus (OR 2,80, IC95%: 1,57-4,97,  $p < 0,001$ ) y el asma (OR 2,56, IC95%: 1,02-6,39;  $p = 0,044$ ) (Tabla 4.6).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	8,43	2,98 – 23,8	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,49	0,30 – 0,81	<b>0,005**</b>
<b>Diabetes</b>	No	1		
	Sí	2,80	1,57 – 4,97	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Asma</b>	No	1		
	Sí	2,56	1,02 – 6,39	<b>0,044*</b>
<b>Índice Charlson</b>		0,85	0,88 – 0,93	<b>0,001**</b>

**Tabla 4.6.- Asociación entre Necesidad de UCI y variables secundarias:** resultados de modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de UCI. Estimación de OR ajustados para modelo con entrada paso a paso (stepwise) de las variables. \*Incrementa riesgo UCI \*\*Disminuye riesgo UCI

Destacamos que en el modelo simple los pacientes de centro sociosanitarios de mayores presentaban una fuerte asociación con menor necesidad de UCI (OR 0,10, IC95%: 0,05-0,23,  $p < 0,001$ ), probablemente porque estos pacientes por edad y/o comorbilidades no se consideraron candidatos a ocupar una cama de UCI. Refuerza esta hipótesis que únicamente 1,8% (6/326) de estos pacientes ingresaron en UCI y solo el 2,2% (6/275) de los pacientes que ingresaron en UCI estaban

institucionalizados en centro sociosanitario de mayores. Por considerarse un potencial factor de confusión esta variable fue excluida del análisis multivariante.

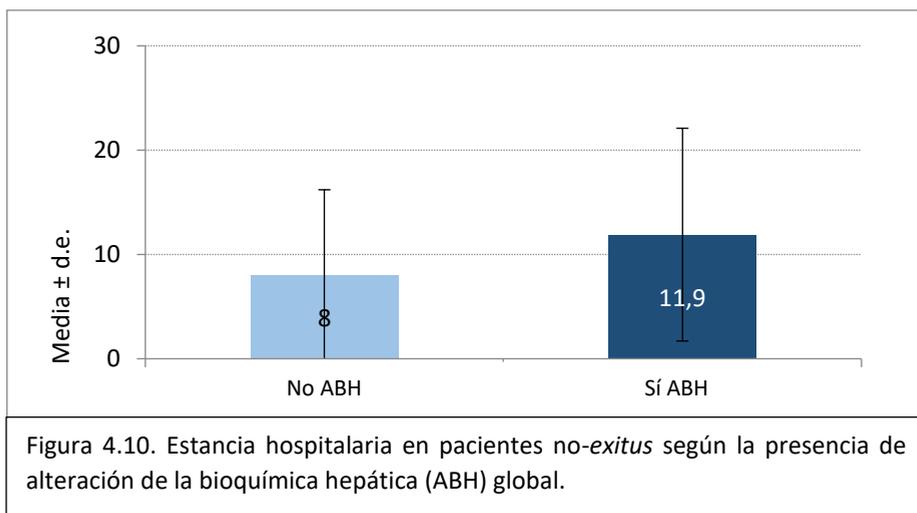
- Estancia hospitalaria.

La estancia hospitalaria media fue de  $10,9 \pm 10,4$  días (rango 0-105), con mediana de 8 días. En el grupo sin alteración de la bioquímica hepática global la estancia media fue de  $7,8 \pm 8,5$  (rango 0-73 y mediana 6), mientras que para el grupo con alteración de la bioquímica hepática global esta resultó de  $11,9 \pm 10,8$  (rango 1-105 con mediana 9 días). Para la alteración de la bioquímica hepática inicial la estancia fue de  $11,7 \pm 10,7$  días, mientras que para los pacientes que desarrollaron alteración de la bioquímica hepática durante el ingreso fue de  $12,8 \pm 11$  días, con mediana de 9 días en ambos casos.

En la muestra total el 46,1% (957/2075) de los pacientes estuvieron ingresados un periodo  $\leq 1$  semana, el 33,3% (691/2075) entre 1 y 2 semanas y el 20,6% (427/2075) un periodo  $> 2$  semanas. En los pacientes sin alteración de la bioquímica hepática global, el 68% (342/503) estuvieron hospitalizados un tiempo  $\leq 1$  semana, el 21,9% (110/503) entre 1 y 2 semanas y el 10,1% (51/503)  $> 2$  semanas. En el grupo con alteración de la bioquímica hepática global, el 39,1% (615/1572) permanecieron en el hospital un periodo  $\leq 7$  días, el 37,0% (581/1572) entre 1 y 2 semanas y el 23,9% (376/1572)  $> 2$  semanas. Por tanto, en el grupo con alteración de la bioquímica hepática se incrementaron considerablemente las tasas de estancia de entre 1-2 semanas y  $> 2$  semanas.

Dado que una estancia corta puede vincularse con casos que evolucionan favorablemente muy rápido y son dados de alta, pero también con casos muy graves

que fallecen pronto, se decidió excluir a los pacientes que fallecieron centrado el estudio en la muestra de pacientes “no-exitus” (aquellos que no fallecen). En este caso observamos que la estancia media fue mayor en el grupo con alteración de la bioquímica hepática ( $11.9 \pm 10,2$  vs  $8 \pm 8.2$  días) (Fig. 4.10).



Según el t-test la **alteración de la bioquímica hepática incrementó en 3,9 días la estancia hospitalaria** (B 3,89, IC95%: 2,38-4,93,  $p < 0,001$ ) (Tabla 4.7).

	Categoría	B	IC 95%	p-valor
<b>Alteración bioquímica hepática</b>	No	0		
	Sí	3,89	2,38 – 4,93	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.7. Asociación entre estancia hospitalaria y alteración de la bioquímica hepática global en pacientes no-exitus: resultados de modelos de regresión lineal simple para variable dependiente N.º de días. Estimación de coeficientes B no ajustados.

El modelo múltiple ajustado a variables confirmó la influencia de la alteración de la bioquímica hepática (B 4,91, IC95%: 3,92-5,91, p<0,001), cuya presencia incrementó significativamente la duración del ingreso en casi 5 días. También apreciamos que el número de días con sintomatología previa al ingreso se relacionó de forma inversa con la estancia, de tal forma que cada día más de síntomas, implicó 0,2 días menos de estancia hospitalaria (B -0,20, IC95%: -0,31-0,10, p<0,001). La presencia de hipertensión arterial incrementó la estancia (B 1,26, IC95%: 0,17-2,35, p 0,024), como también lo hicieron las enfermedades neumológicas (B 1,37, IC95%: 0,11-2,62, p 0,033) y el índice de Charlson (B 0,49, IC95%: 0,30-0,67, p<0,001) (Tabla 4.8).

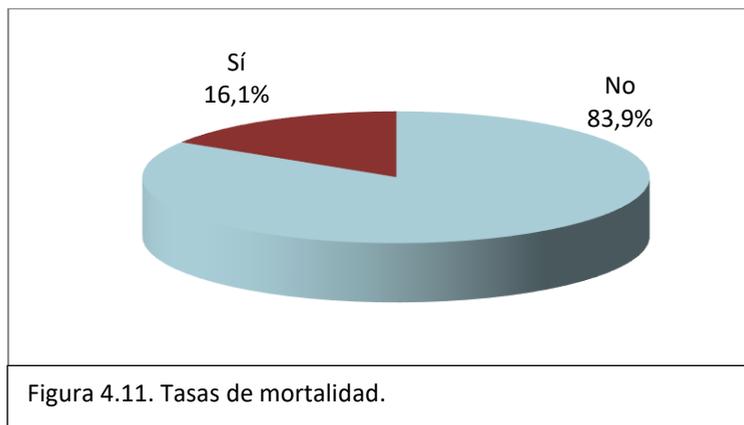
	<b>Categoría</b>	<b>B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	0		
	Sí	4,91	3,92 - 5,91	<b>&lt;0,001</b>
<b>N.º de días con síntomas antes del ingreso</b>		-0,19	-0,30 - -0,09	<b>&lt;0,001**</b>
<b>HTA</b>	No	0		
	Sí	1,55	0,52 - 2,57	<b>0,003*</b>
<b>Enf. Neumológicas</b>	No	0		
	Sí	1,37	0,11 - 2,62	<b>0,033*</b>
<b>Índice Charlson</b>		0,49	0,30 - 0,67	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.8. Asociación entre N.º de días de estancia en hospital y variables secundarias en pacientes *no-exitus*: resultados de modelos de regresión lineal múltiple para variable dependiente N.º de días. Estimación de coeficientes B ajustados para modelo con entrada paso a paso (stepwise) de las variables. \*Incrementa estancia \*\*Disminuye estancia

#### - Mortalidad.

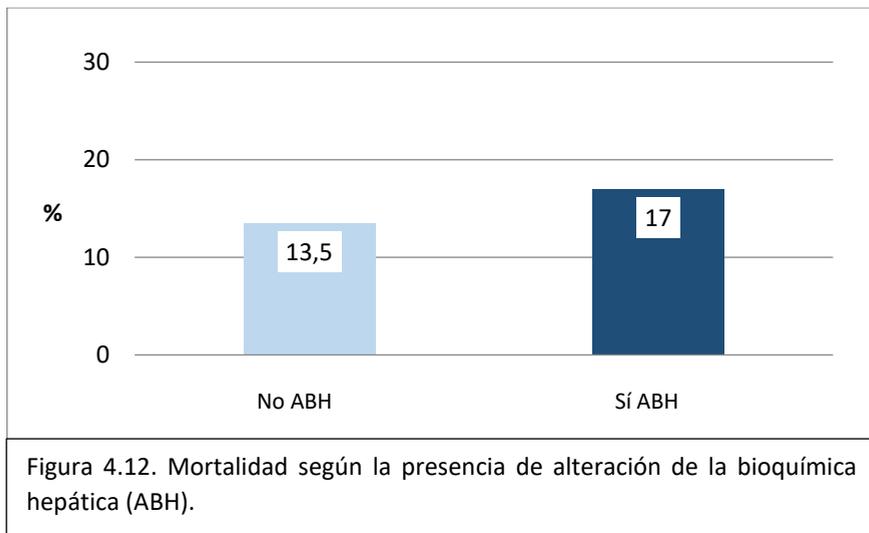
La mortalidad global fue del 16,1% (335/2075) con IC95%: 14,5-17,7% (Fig. 4.11). De los fallecidos el 78,2% (262/335) eran pacientes graves que no mejoraron, mientras que el otro 21,8% (73/335) fueron aquellos que empeoraron su afectación clínica

respiratoria inicial durante la hospitalización. Por otra parte, de los pacientes que empeoraron su afectación clínica respiratoria inicial el 25,8% (73/283) acabaron falleciendo, mientras que el restante 74,2% (210/283) posteriormente mejoraron hasta ser dados de alta.



En la cohorte sin alteración de la bioquímica hepática fallecieron el 13,5% (68/503) mientras que en la de alteración de la bioquímica hepática lo hicieron el 17% (267/1572) (Fig 4.12).

Se obtuvo una **asociación no significativa entre alteración de la bioquímica hepática y probabilidad de muerte** (OR 1,31, IC95%: 0,98-1,75, p 0,067); por lo que esta alteración resultó ser un factor de mal pronóstico para la supervivencia, incrementando un 31% la probabilidad de muerte (Tabla 4.9).

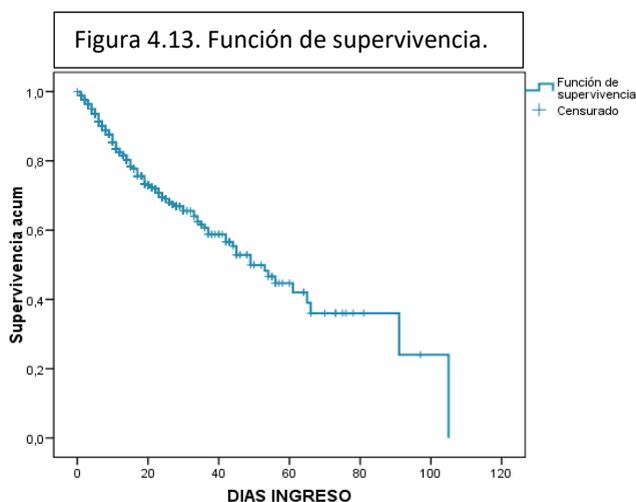


	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	1,31	0,98 – 1,75	0,067

Tabla 4.9. Asociación entre mortalidad y alteración de la bioquímica hepática global: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de muerte. Estimación de OR no ajustado.

Sin embargo, se estimó la función de supervivencia mediante la metodología de Kaplan-Meier para evitar la pérdida de pacientes censurados en la base de datos; es decir, pacientes que al cierre del estudio continuaban vivos. De esta manera, el tiempo medio de supervivencia (hasta el fallecimiento) estimado fue de  $55,6 \pm 3,27$  días (IC95%: 49,2-62) (Fig. 4.13).

Las tasas de supervivencia de los pacientes mediante estimación por subperiodos con un tiempo máximo de seguimiento de 105 días se muestran en la tabla 4.10, ya que no existieron pacientes que permanecieron en el estudio pasado este tiempo.



Finalmente, mediante la regresión de Cox, se estimó el riesgo de muerte mediante la tasa de impacto, riesgo o tasa instantánea de muerte (Hazard), valorando el efecto de las variables en la supervivencia. El modelo de Cox múltiple ajustado confirmó que la presencia de alteración de la bioquímica hepática no modificaba de forma significativa el riesgo de mortalidad (HR 0,96, IC95%: 0,67-1,38, p 0,834) (Tabla 4.11).

Período	N.º pacientes al inicio	Evento muerte	Tasa período	Supervivencia acumulada
Semana 1	2075	178	8,58%	90,1%
Semana 2	1117	87	7,79%	80,3%
Semana 3	426	33	7,75%	72,3%
Semana 4	192	11	5,73%	66,9%
1-1,5 meses	98	14	14,3%	52,9%
1,5-2 meses	40	5	12,5%	44,7%
2-3 meses	17	3	17,7%	36,0%
>3 meses	3	2	66,7%	0,0%

Tabla 4.10. Supervivencia acumulada según subperiodos de tiempo.

	<b>Categoría</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración bioquímica hepática</b>	No	0		
	Sí	0,96	0,67 – 1,38	0,834

Tabla 4.11. Asociación entre riesgo instantáneo de mortalidad y alteración de la bioquímica hepática global. Estimación de HR no ajustados.

El análisis multivariante mostró que el sexo femenino disminuyó en un 26% el riesgo de mortalidad (HR 0,74, IC95%: 0,57-0,96, p 0,022). Por el contrario, la edad incrementó este riesgo (HR 1,05, IC95%: 1,04-1,07, p<0,001), concretamente un 5% por año adicional. El índice de Charlson también aumento la mortalidad en un 17% por cada punto añadido (HR 1,17, IC95%: 1,02-1,35, p 0,028). Finalmente, los pacientes institucionalizados en centro sociosanitario de mayores presentaron mayor mortalidad (HR 1,59, IC95%: 1,19-2,13, p 0,002) (Tabla 4.12).

	<b>Categoría</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,74	0,57 – 0,96	<b>0,022**</b>
<b>Edad</b>		1,05	1,04 – 1,07	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Centro sociosanitario</b>	No	1		
	Sí	1,59	1,19 – 2,13	<b>0,002*</b>
<b>Índice Charlson</b>		1,17	1,02 – 1,35	<b>0,028*</b>

Tabla 4.12.- Riesgo instantáneo de mortalidad según variables secundarias: resultados de modelo de regresión de Cox múltiple. Estimación de HR ajustado para modelo con entrada paso a paso (stepwise) de las variables. \*Incrementa mortalidad \*\*Disminuye mortalidad

#### 4.3.4. Implicaciones de la enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Para la esteatosis hepática el índice HSI se pudo calcular en el 40,7% (845/2075) de la muestra global, con un valor medio de  $37,34 \pm 6,33$ . Según este índice el 57,8%

(488/845) de los pacientes presentaban esteatosis hepática. Para la fibrosis hepática el FIB-4 y APRI pudieron calcularse en el 80,1% (1828/2075), siendo los valores medios de FIB-4 de  $1,87 \pm 1,30$  y de APRI de  $0,34 \pm 0,20$ . Según FIB-4 el 18,4% (336/1828) tenían fibrosis, mientras que según APRI la presentaban el 0,3% (5/1828). Todos los pacientes con fibrosis en APRI también la presentaban en FIB-4, por lo que la prevalencia total de fibrosis fue del 18,4% (336/1828). Estos resultados contrastan con que únicamente el 1% (21/2075) de los pacientes presentaban enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) según el registro de antecedentes médicos de su historia clínica electrónica.

Adicionalmente, determinamos que, en los pacientes con esteatosis, el 15,2% (74/488) presentaban fibrosis, el 42,2% (206/488) fibrosis indeterminada y el 42,6% (208/488) no presentaba fibrosis. De forma análoga, en los pacientes con fibrosis, el 47,7% (74/155) presentaban esteatosis, el 36,1% (56/155) esteatosis indeterminada y el 16,1% (25/155) no esteatosis.

El valor medio de estos índices fue muy similar en con grupos con y sin alteración de la bioquímica hepática (Tabla 4.14).

Fibrosis (FIB-4 y/o APRI)	Esteatosis (HSI score)		
	N = 845	Ausencia (8,8%, 74)	Indeterminada (33%, 283)
Ausencia (35,7%, 317)	1,8% (15)	11,1% (94)	24,6% (208)
Indeterminada (44,1%, 373)	4% (34)	15,7% (133)	24,4% (206)
Presencia (18,3%, 155)	3% (25)	6,6% (56)	8,8% (74)

Tabla 4.13. Distribución de fibrosis y esteatosis hepática según los valores de los índices HSI, FIB-4 y APRI respecto al total de pacientes con registro de estas variables.

Variable	Total	No ABH	Sí ABH
HSI score	37,32 ± 6,34	36,66 ± 6,11	37,61 ± 6,41
FIB-4 score	1,87 ± 1,30	1,89 ± 1,38	1,87 ± 1,27
APRI score	0,34 ± 0,20	0,33 ± 0,23	0,35 ± 0,19

Tabla 4.14. Valores medios de los índices de enfermedad por hígado graso no alcohólico. Se muestran los valores globales y en función de la alteración de la bioquímica hepática

En el grupo de pacientes con estudio de EGHNA mediante estos índices, la presencia de enolismo crónico activo fue del 2,8% (24/845). Todos los pacientes con consumo de alcohol tenían esteatosis o fibrosis, mientras que el 20,8% (5/24) tenían a la vez fibrosis y esteatosis. Por el contrario, en el grupo de pacientes sin fibrosis ni esteatosis ninguno tenía consumo de alcohol, mientras que, entre los pacientes con esteatosis y fibrosis, el porcentaje de pacientes con consumo de alcohol fue del 6,8% (5/74) entre aquellos que tenían esta variable registrada.

No se apreció asociación significativa entre la alteración de la bioquímica hepática y presencia de esteatosis o fibrosis según estos índices (Tabla 4.15).

Sin embargo, el análisis multivariante evidenció que la **fibrosis por FIB-4/APRI**, tanto “indeterminada” como “presencia”, **incrementó significativamente la probabilidad de agravamiento** (OR 1,49; IC95%: 1,08-2,04, p 0,014 para indeterminada; OR 1,98; IC95%: 1,30-3,00, p<0,001 para presencia) (Tabla 4.16).

Por el contrario, no se objetivó que la presencia de esteatosis o fibrosis influyera significativamente en la afectación clínica, estancia hospitalaria o mortalidad.

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Esteatosis</b>	Ausencia	1		0,485
	Indeterminada	1,30	0,75 – 2,24	0,355
	Presencia	1,38	0,82 – 2,32	0,230
<b>Fibrosis por FIB-4</b>	Ausencia	1		0,083
	Indeterminada	1,28	1,02 – 1,61	<b>0,036</b>
	Presencia	1,02	0,77 – 1,36	0,892
<b>Fibrosis por APRI</b>	Ausencia	1		0,709
	Indeterminada	1,09	0,81 – 1,47	0,585
	Presencia	0,57	0,10 – 3,44	0,541
<b>Fibrosis (por FIB-4 / APRI)</b>	Ausencia	1		0,058
	Indeterminada	1,30	1,04 – 1,64	<b>0,024</b>
	Presencia	1,03	0,78 – 1,37	0,831

Tabla 4.15. Asociación entre esteatosis (HSI) y fibrosis (FIB-4/APRI) y alteración de la bioquímica hepática global: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de alteración de la bioquímica hepática. Estimación de OR no ajustado.

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Fibrosis (por FIB-4 / APRI)</b>	Ausencia	1		
	Indeterminada	1,49	1,08 – 2,04	<b>0,014</b>
	Presencia	1,98	1,30 – 3,00	<b>0,001</b>

Tabla 4.16. Asociación entre evolución de la afectación clínica y las variables enfermedad por hígado graso no alcohólico: resultados de modelos de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR ajustados para modelo con entrada paso a paso (stepwise) de las variables.

En la Figura 4.14 de la siguiente página se muestran, a modo de resumen gráfico, los principales resultados de estos primeros apartados.

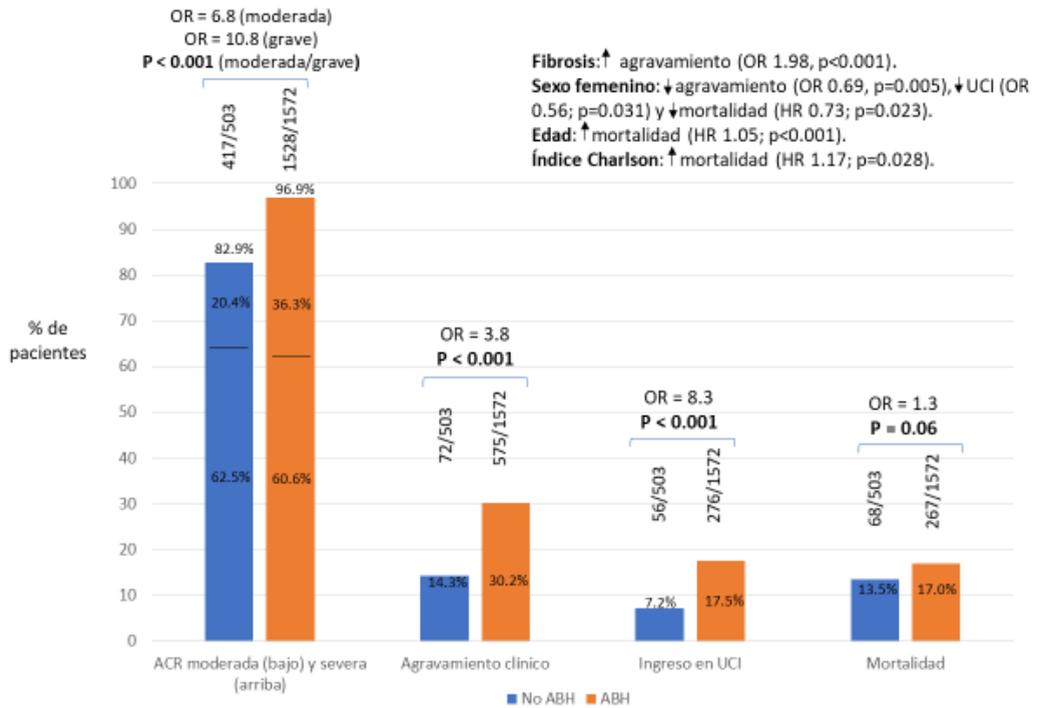


Figura 4.14. Resumen de la fase 2. Se muestran prevalencias, asociaciones y principales variables secundarias que influyen en la relación entre alteración de la bioquímica hepática (ABH), la afectación clínica respiratoria (ACR) y eventos clínicos adversos.

#### 4.3.5. Tratamiento para la COVID-19 y hepatotoxicidad farmacológica.

El tratamiento farmacológico para la COVID-19 durante la hospitalización fue empleado en el 99,5% (2064/2075) de los pacientes. Los más utilizados fueron: heparina de bajo peso molecular (94,7%, 1966/2075), corticoides sistémicos (86,2%, 1788/2075) y ceftriaxona/otra cefalosporina (79,2%, 1643/2075) (Fig. 4.15).

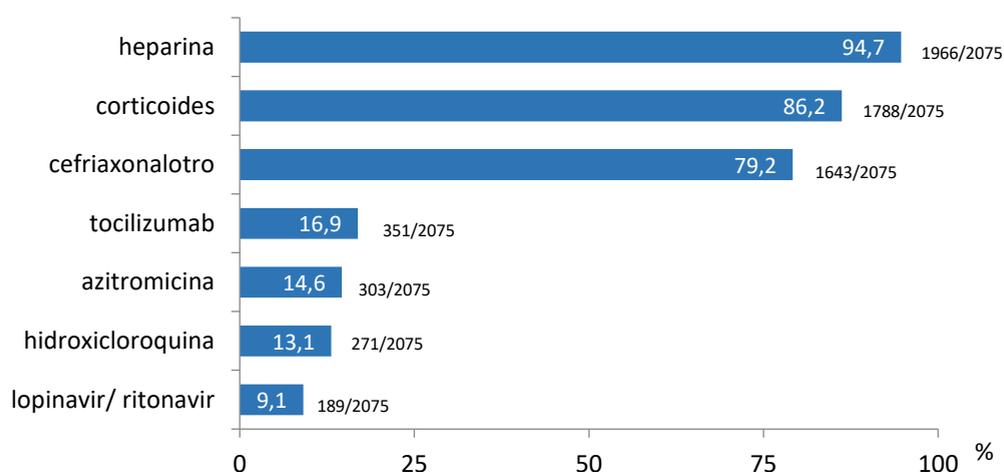


Figura 4.15. Principales tratamientos farmacológicos empleados para la COVID-19.

La utilización de otros tratamientos como baricitinib (2,6%, 54/2075) o remdesivir (0,7%, 14/2075) fue residual, por lo que se centró el estudio en los fármacos de la tabla anterior.

El uso de estos fármacos fue bastante homogéneo según la presencia o ausencia de alteraciones de la bioquímica hepática, aunque ciertos fármacos fueron más empleados en uno u otro grupo (Fig. 4.16).

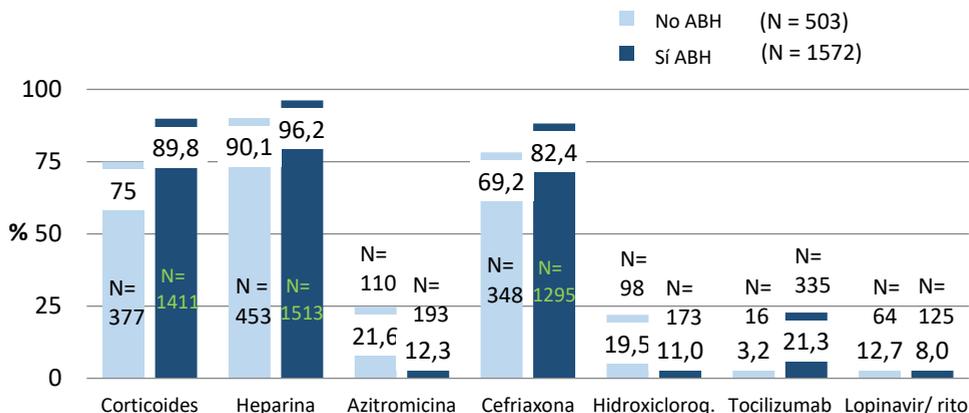


Figura 4.16. Tratamiento utilizado según alteración de la bioquímica hepática (ABH).

Se observó asociación significativa entre varios de estos tratamientos con la alteración de la bioquímica hepática. Así, corticoides, heparina de bajo peso molecular, ceftriaxona/otra cefalosporina y tocilizumab se asociaron con la presencia de alteración de la bioquímica hepática, mientras que azitromicina, lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina lo hicieron con su ausencia (Tabla 4.17).

	p-valor
<b>Corticoides</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Heparina</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Azitromicina</b>	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Ceftriaxona</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Hidroxicloroquina</b>	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Tocilizumab</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Lopinavir/ ritonavir</b>	<b>0,001**</b>

Tabla 4.17.- Asociación entre alteración de la bioquímica hepática (ABH) global y tratamiento farmacológico para COVID-19: resultados test  $\chi^2$  de asociación. \*Asociación con presencia ABH \*\*Asociación con ausencia ABH

La sospecha de hepatotoxicidad farmacológica ocurrió en el 5,5% (114/2064) de los pacientes tratados. El fármaco potencialmente causante fue identificado en el 98,2% (112/114), existiendo pacientes con más de 1 fármaco implicado. Los principales fármacos causantes fueron tocilizumab (61,6%, 69/112) y lopinavir/ritonavir (36,6%, 41/112) (Fig. 4.17).

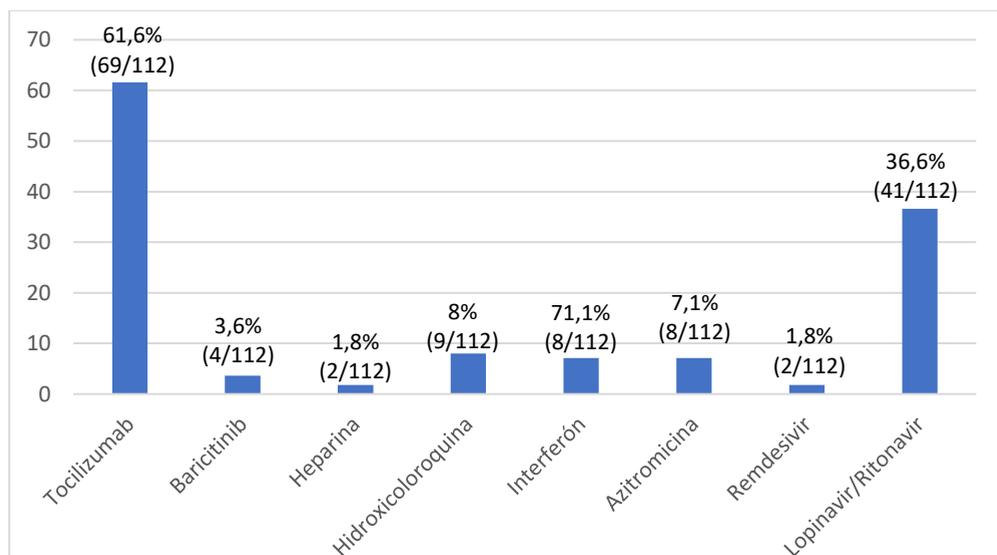


Figura 4.17. Relación de fármacos potencialmente causantes de la hepatotoxicidad.

Apreciamos que en los pacientes con agravamiento clínico la prevalencia de hepatotoxicidad farmacológica fue del 8,6% (47/545) mientras que en los que mejoraron fue del 4,4% (67/1521). Por lo tanto, la hepatotoxicidad farmacológica duplicó significativamente la probabilidad de agravamiento (OR 2,05, IC95%: 1,39-3,02,  $p < 0,001$ ) respecto a aquellos sin sospecha de hepatotoxicidad farmacológica.

También evidenciamos que la tasa de hepatotoxicidad farmacológica fue del 13,1% (36/275) en el grupo de pacientes que precisaron UCI y del 4,3% (78/1800) en los que no la precisaron, con asociación significativa entre hepatotoxicidad

farmacológica y necesidad de ingreso en UCI (OR 3,33, IC95%: 2,19-5,05,  $p < 0,001$ ) (Tabla 4.18). Los fármacos más frecuentes en esta asociación fueron tocilizumab (58,3%, 21/36) y azitromicina (52,8%, 19/36).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hepatotoxicidad farmacológica / evolución clínica</b>	No	1		
	Sí	2,05	1,39 – 3,02	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hepatotoxicidad farmacológica / necesidad UCI</b>	No	1		
	Sí	3,33	2,19 – 5,05	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.18.- Asociación entre evolución de la afectación clínica y necesidad de UCI y hepatotoxicidad farmacológica: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de agravamiento y de UCI. Estimación de OR no ajustado.

Respecto a la estancia hospitalaria en la muestra de pacientes no-*exitus* la sospecha de hepatotoxicidad farmacológica incrementó en más de 5 días la estancia hospitalaria (B 5,13, IC95%: 3,11-7,16,  $p < 0,001$ ) (Tabla 4.19).

	<b>Categoría</b>	<b>B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hepatotoxicidad farmacológica</b>	No	0		
	Sí	5,13	3,11 – 7,16	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.19.- Asociación entre N.º de días de estancia en hospital y hepatotoxicidad farmacológica: resultados de modelos de regresión lineal simple para variable dependiente N.º de días. Estimación de coeficientes B no ajustados.

La mortalidad fue del 5,7% (19/335) y del 5,5% (95/1740) en los grupos con y sin sospecha de hepatotoxicidad farmacológica, respectivamente. No se observó asociación significativa entre ambas variables (HR 0,67, IC95%: 0,42-1,07,  $p = 0,093$ ) (Tabla 4.20).

	<b>Categoría</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hepatotoxicidad farmacológica</b>	No	1		
	Sí	0,67	0,42 – 1,07	0,093

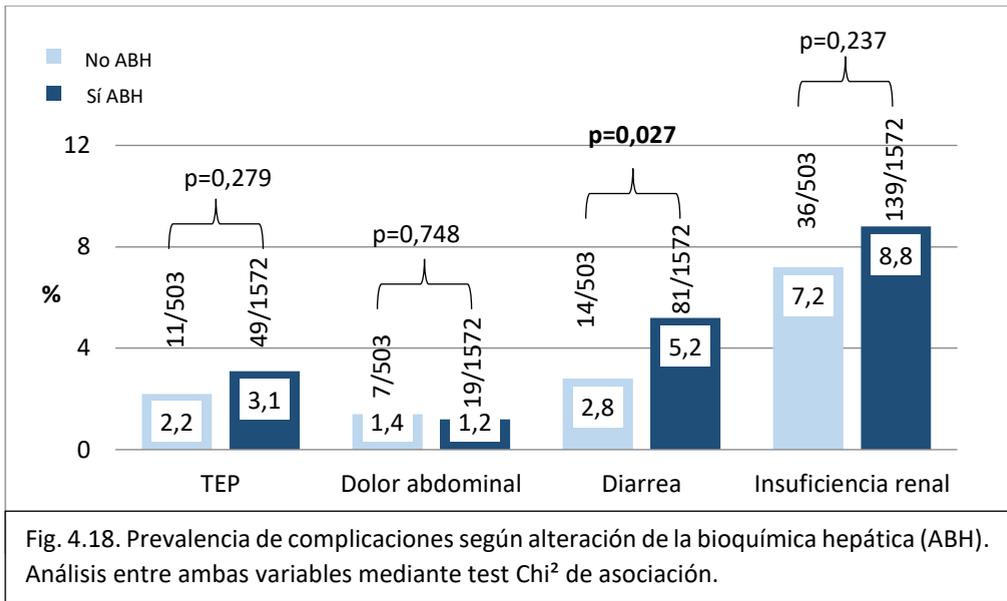
Tabla 4.20.- Riesgo instantáneo de mortalidad según hepatotoxicidad farmacológica: resultados de modelos de regresión de Cox simple. Estimación de HR no ajustado.

#### 4.3.6. Complicaciones clínicas intrahospitalarias.

Las complicaciones clínicas intrahospitalarias más frecuentes fueron la insuficiencia renal aguda (8,4%, 175/2075) y la diarrea (4,6%, 95/2075), seguidas del tromboembolismo pulmonar o TEP (2,9%, 60/2075) y el dolor abdominal (1,3%, 26/2075). En cambio, las tasas de coagulación intravascular diseminada y fibrosis pulmonar fueron insignificantes (1/2075 y 2/2075, respectivamente) por lo que no se estudiaron con más detenimiento.

Todas, excepto el dolor abdominal, fueron más prevalentes en los pacientes con alteración de la bioquímica hepática, pero sólo la diarrea tuvo una asociación significativa con la alteración de la bioquímica hepática (p 0,027) (Fig. 4.18).

La probabilidad de agravamiento se incrementó con el desarrollo de insuficiencia renal aguda (OR 4,69, IC95%: 3,41-6,45, p<0,001) y, en menor medida, con el TEP (OR 1,90, IC95%: 1,12-3,22, p 0,017). En cambio, esta probabilidad disminuyó con el dolor abdominal (OR 0,23, IC95%: 0,05-0,98, p 0,046) (Tabla 4.21).



	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
TEP	No	1		
	Sí	1,90	1,12 – 3,22	<b>0,017*</b>
Dolor abdominal	No	1		
	Sí	0,23	0,05 – 0,98	<b>0,046**</b>
Diarrea	No	1		
	Sí	0,89	0,55 – 1,43	0,624
Insuficiencia renal	No	1		
	Sí	4,69	3,41 – 6,45	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.21.- Asociación entre evolución clínica y complicaciones: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR no ajustado. \*Incrementa agravamiento \*\*Disminuye agravamiento

La insuficiencia renal aguda también incrementó significativamente la necesidad de UCI (OR 2,51, IC95%: 1,74-3,62, p<0,001), mientras que la diarrea mostró una asociación con tendencia débil (OR 1,57, IC95%: 0,92-2,66, p 0,096) (Tabla 4.22).

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
TEP	No	1		
	Sí	1,49	0,76 – 2,90	0,242
Dolor abdominal	No	1		
	Sí	0,54	0,13 – 2,31	0,407
Diarrea	No	1		
	Sí	1,57	0,92 – 2,66	0,096
Insuficiencia renal	No	1		
	Sí	2,51	1,74 – 3,62	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.22.- Asociación entre necesidad de UCI y complicaciones: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para necesidad de UCI. Estimación de OR no ajustado.

La estancia hospitalaria se prolongó significativamente ante la presencia de insuficiencia renal aguda (B 10,4, IC95%: 8,36-12,5,  $p < 0,001$ ), TEP (B 4,60, IC95%: 1,72-7,48,  $p 0,002$ ) y diarrea (B 3,24, IC95%: 1,10-5,39,  $p 0,003$ ) (Tabla 4.23).

	Categoría	B	IC 95%	p-valor
TEP	No	1		
	Sí	4,60	1,72 – 7,48	<b>0,002</b>
Dolor abdominal	No	1		
	Sí	2,08	-1,74 – 5,89	0,286
Diarrea	No	1		
	Sí	3,24	1,10 – 5,39	<b>0,003</b>
Insuficiencia renal	No	1		
	Sí	10,4	8,36 – 12,5	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.23.- Asociación entre N.º de días de estancia en hospital y complicaciones: resultados de modelos de regresión lineal simple para variable dependiente N.º de días. Estimación de coeficientes B no ajustados.

Finalmente, la mortalidad se relacionó con la insuficiencia renal aguda, cuya presencia limitó el tiempo de supervivencia (HR 2,74, IC95%: 2,13-3,54,  $p < 0,001$ ) (Tabla 4.24).

	<b>Categoría</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>TEP</b>	No	1		
	Sí	1,11	0,65 – 1,89	0,715
<b>Dolor abdominal</b>	No	1		
	Sí	0,05	0,01 – 2,63	0,137
<b>Diarrea</b>	No	1		
	Sí	0,50	0,27 – 1,14	0,111
<b>Insuficiencia renal</b>	No	1		
	Sí	2,74	2,13 – 3,54	<b>&lt;0,001***</b>

**Tabla 4.24.- Riesgo instantáneo de mortalidad según complicaciones:** resultados de modelos de regresión de Cox simple. Estimación de HR no ajustado.

Por lo tanto, **la insuficiencia renal aguda resultó la complicación más relacionada con los eventos clínicos adversos.** No obstante, la única que se asoció significativamente con la alteración de la bioquímica hepática fue la diarrea, que incrementó la estancia hospitalaria y se asoció, de forma no significativa, con la necesidad de UCI.

De manera complementaria, evaluamos la asociación entre insuficiencia renal aguda y la enfermedad por hígado graso no alcohólico. Según la fibrosis por FIB-4/APRI, apreciamos que la insuficiencia renal fue del 4,4% (31/701) en pacientes sin fibrosis, del 11% (87/789) en fibrosis indeterminada y del 13,1% (44/336) en presencia de fibrosis. El análisis con test Chi<sup>2</sup> reveló una asociación significativa (p<0,001) entre ambas variables. En cambio, no se encontró esta relación para la esteatosis hepática según HSI.

#### 4.3.7. Características y cronología de los parámetros de bioquímica hepática.

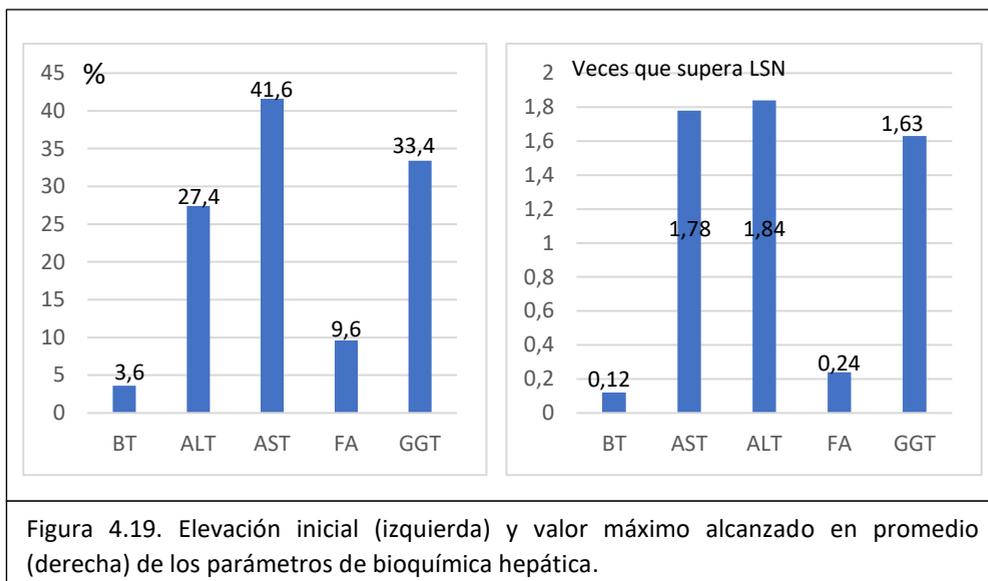
Los porcentajes de las elevaciones de los parámetros de bioquímica hepática al inicio de la hospitalización fueron del 41,6% (856/2059) para AST, del 33,4% (685/2041) para GGT, del 27,4% (568/2075) para ALT, del 9,6% (197/2054) para FA y del 3,6% (74/2075) para bilirrubina total (BT) (Fig. 4.19). En los pacientes con BT elevada para los que se calcularon las fracciones, apreciamos predominio de BT directa (85,7%, 36/42).

Los valores medios basales de los distintos parámetros fueron: BT  $0,6 \pm 0,44$  (mediana 0,52), AST  $44,05 \pm 60,08$  (mediana 32), ALT  $42,78 \pm 67,52$  (mediana 28), FA  $80,95 \pm 39,64$  (mediana 71) y GGT  $65,56 \pm 82,03$  (mediana 39).

Respecto a la elevación máxima promedio (veces que supera su LSN) está fue de  $1,84 \pm 2,70$  para ALT,  $1,78 \pm 4,58$  para AST,  $1,63 \pm 2,67$  para GGT,  $0,24 \pm 0,57$  para FA y  $0,12 \pm 0,48$  para BT (Fig. 4.19); por lo que solo superaron el LSN para ALT, AST y GGT. El cociente ALT/AST de los valores máximos promedios es de 1,03, por lo que las elevaciones de ambas variables fueron casi idénticas.

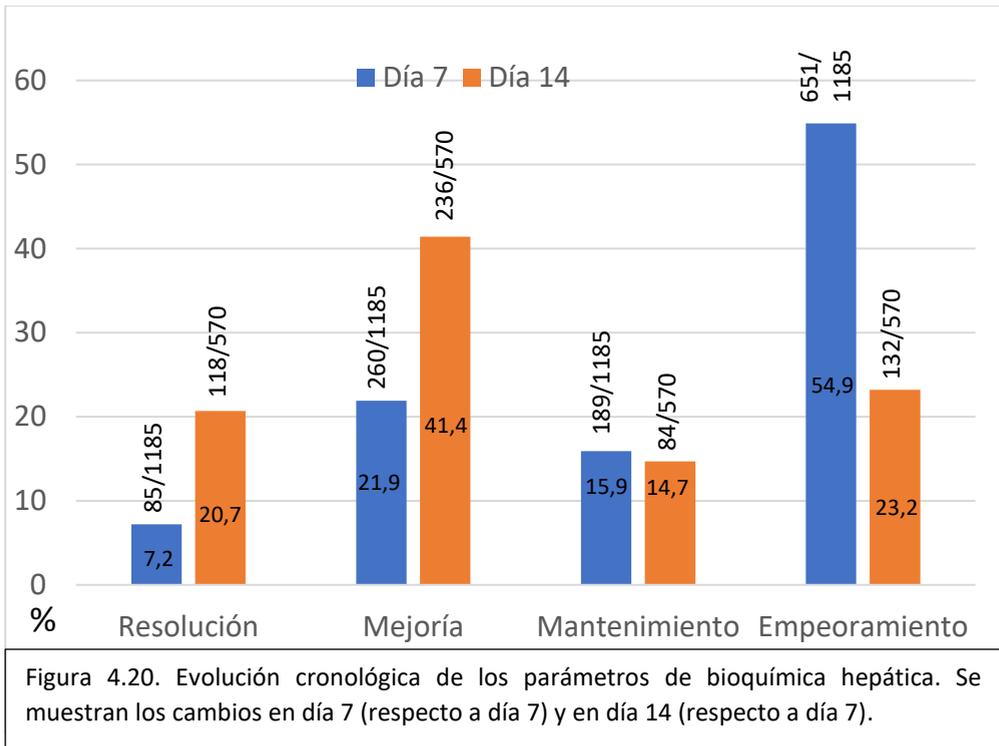
Una vez presente la alteración de la bioquímica hepática, el tiempo medio hasta que los parámetros alcanzaron el nivel máximo fue de  $5,06 \pm 5,06$  días con mediana de 5 días. Ningún paciente cumplió criterios de fallo hepático agudo.

**Por tanto, los parámetros que más frecuentemente y mayores elevaciones presentaron fueron ALT, AST y GGT, y la elevación máxima tuvo lugar durante los primeros 7 días de hospitalización.**



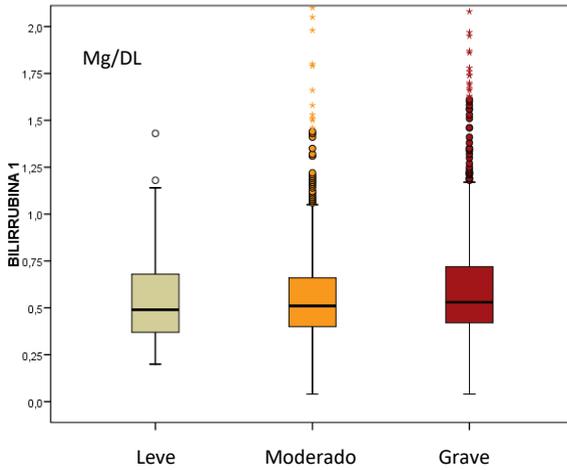
De los 1572 pacientes que presentaron alteración de la bioquímica hepática, se pudo valorar la evolución cronológica de la alteración de la bioquímica hepática al día 7 de su aparición en el 75,4% (1185/1572). De estos últimos, se pudo valorar su evolución al día 14 en el 48,1% (570/1185).

En la evolución de la alteración de la bioquímica hepática al día 7 predominó su empeoramiento (54,9%, 661/1185), mientras que en el 21,9% (260/1185) mejoró y en el 15,9% (189/1185) se mantuvo. Únicamente en el 7,2% (85/1185) se resolvió. En cambio, en el día 14 predominaron mejoría (41%, 236/570) y resolución (20,7%, 118/570), mientras que siguió empeorando en el 23,2% (132/570) y se mantuvo en el 14,7% (84/570) (Fig. 4.20).

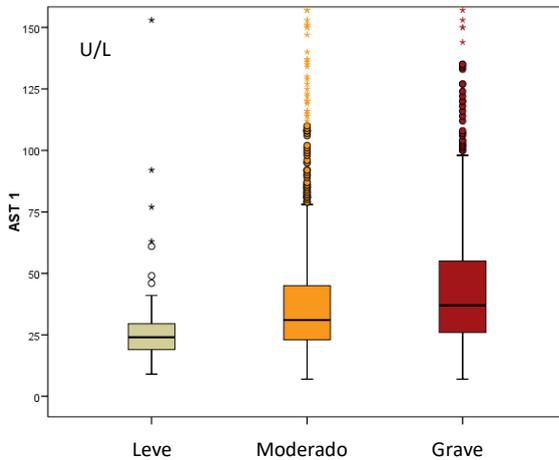


Por tanto, la alteración de **la bioquímica hepática tendió a empeorar en los primeros 7 días**, periodo que coincide con los de mayor agravamiento clínico y de ingreso en UCI.

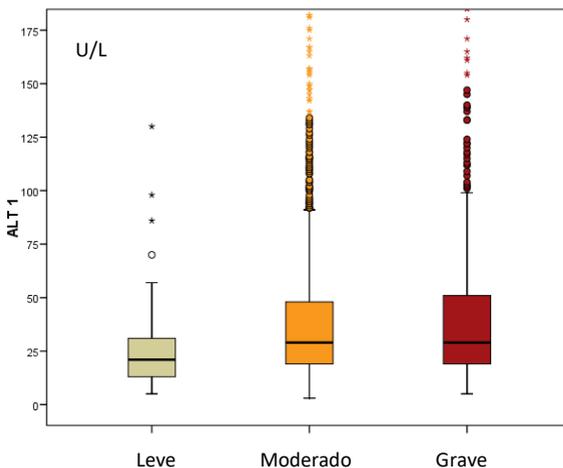
Por otra parte, en la Fig. 4.21 podemos apreciar que la mayoría de los valores medios iniciales de los parámetros de función hepática se incrementan de forma paralela a la aparición de estadios de afectación clínica respiratoria inicial más avanzados (descartando los 10 casos asintomáticos).



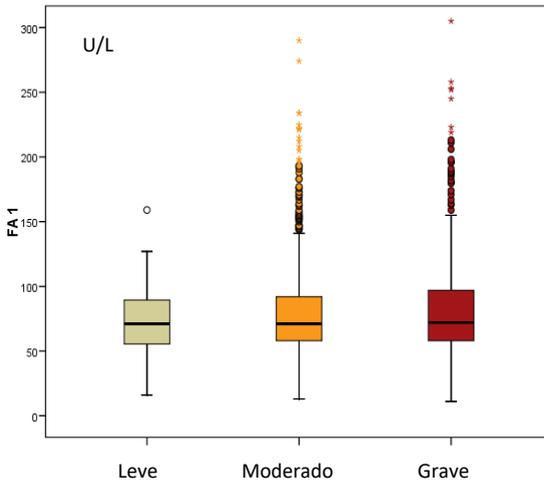
Para BT según afectación:  
 Leve:  $0,56 \pm 0,29$  (mediana 0,49)  
 Moderada:  $0,58 \pm 0,48$  (mediana 0,51)  
 Grave:  $0,63 \pm 0,39$  (mediana 0,53)



Para AST según afectación:  
 Leve:  $31,86 \pm 43,45$  (mediana 24)  
 Moderada:  $40,61 \pm 38,89$  (mediana 31)  
 Grave:  $52,99 \pm 88,53$  (mediana 37)



Para ALT según afectación:  
 Leve:  $25,16 \pm 17,83$  (mediana 21)  
 Moderada:  $42,3 \pm 49,57$  (mediana 29)  
 Grave:  $47,14 \pm 96,28$  (mediana 29)

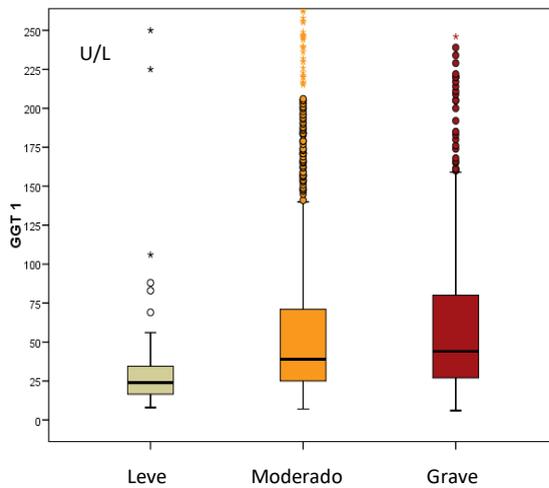


Para FA según afectación:

Leve:  $71,88 \pm 23,21$  (mediana 71)

Moderada:  $80,13 \pm 37,11$  (mediana 71)

Grave:  $84,14 \pm 46,07$  (mediana 72)



Para GGT según afectación:

Leve:  $33,82 \pm 45,23$  (mediana 24)

Moderada:  $65,89 \pm 79,65$  (mediana 39)

Grave:  $71,17 \pm 90,47$  (mediana 44)

Figura 4.21. Valor medio de los parámetros de bioquímica hepática según la afectación clínica respiratoria. Las imágenes se muestran con *zoom* en la zona de la escala representando como mínimo el 90% de los valores.

#### 4.3.8. Parámetros de bioquímica hepática y pronóstico.

Tras determinar que la alteración de la bioquímica hepática se asoció con la aparición de eventos clínicos adversos, realizamos el mismo análisis para cada parámetro en particular.

- Agravamiento clínico respiratorio.

La elevación (incremento de su LSN) de cualquiera de los parámetros de alteración de la bioquímica hepática aumentó significativamente la probabilidad de agravamiento en el modelo de regresión logística simple, especialmente para la BT (Tabla 4.25).

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>AST</b>	1,12	1,06 – 1,18	<b>&lt;0,001</b>
<b>ALT</b>	1,05	1,01 – 1,09	<b>0,011</b>
<b>FA</b>	1,69	1,39 – 2,07	<b>&lt;0,001</b>
<b>GGT</b>	1,05	1,01 – 1,10	<b>0,010</b>
<b>Bilirrubina</b>	2,40	1,78 – 3,22	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.25.- Asociación entre parámetros de la bioquímica hepática y probabilidad de agravamiento: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR no ajustado.

Sin embargo, el modelo ajustado evidenció que el **riesgo de agravamiento aumentaba** en un 92% por **cada incremento de FA** (OR 1,92, IC95%: 1,43-2,59, p<0,001) y en un 9% por cada **incremento de ALT** (OR 1,09, IC95%: 1,02-1,16, p 0,012), mientras que el resto de los parámetros dejaban de tener asociación significativa.

- Necesidad de UCI.

De forma análoga al agravamiento, todos los parámetros influyeron significativamente en la necesidad de UCI, principalmente la BT (Tabla 4.26).

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>AST</b>	1,04	1,01 – 1,07	<b>0,012</b>
<b>ALT</b>	1,11	1,06 – 1,16	<b>&lt;0,001</b>
<b>FA</b>	1,46	1,19 – 1,80	<b>&lt;0,001</b>
<b>GGT</b>	1,10	1,06 – 1,15	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bilirrubina</b>	2,34	1,75 – 3,14	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.26.- Asociación entre parámetros de la bioquímica hepática y probabilidad de ingreso en UCI: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de UCI. Estimación de OR no ajustado.

En cambio, el modelo ajustado apreció que únicamente **AST se relacionó significativamente con necesidad de UCI**, concretamente un 42% más de riesgo por cada vez que AST supera su LSN (OR 1,42, IC95%: 1,17-1,72,  $p < 0,001$ ).

- Estancia hospitalaria.

Para los pacientes no-*exitus* las elevaciones de todos los parámetros de bioquímica hepática, salvo la GGT, incrementaron la estancia hospitalaria (Tabla 4.27).

	<b>B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>AST</b>	0,32	0,16 – 0,47	<b>&lt;0,001</b>
<b>ALT</b>	0,40	0,16 – 0,63	<b>0,001</b>
<b>FA</b>	2,99	1,83 – 4,14	<b>&lt;0,001</b>
<b>GGT</b>	0,14	-0,07 – 0,35	0,194
<b>Bilirrubina</b>	4,38	2,72 – 6,04	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.27.- Asociación entre parámetros de la bioquímica hepática y estancia hospitalaria: resultados de modelos de regresión lineal simple para variable dependiente N.º de días. Estimación de coeficientes B no ajustados.

Con el modelo ajustado apreciamos que **los incrementos de ALT y FA prolongaron la estancia**. Para FA, por cada incremento de su LSN se aumentó la estancia hospitalaria en 1,75 días (B 1,75, IC95%: 0,38-3,11, p 0,012) mientras que cada incremento de ALT supuso 0,63 días más de ingreso (B 0,63, IC95%: 0,36-0,89, p<0,001).

- Mortalidad.

Apreciamos en el modelo simple que algunos parámetros (AST, FA, BT) resultan factores de mal pronóstico para la supervivencia, mientras que otros (ALT, GGT) presentan HR<1, por lo que su elevación tendría un efecto protector (Tabla 4.28).

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>AST</b>	1,02	1,00 – 1,03	<b>0,018*</b>
<b>ALT</b>	0,92	0,86 – 0,98	<b>0,009**</b>
<b>FA</b>	1,14	1,00 – 1,30	0,050*
<b>GGT</b>	0,94	0,89 – 0,99	<b>0,031**</b>
<b>Bilirrubina</b>	1,39	1,24 – 1,55	<b>&lt;0,001*</b>

**Tabla 4.28: Riesgo instantáneo de mortalidad según parámetros de la bioquímica hepática:** resultados de modelos de regresión de Cox simple. Estimación de HR no ajustado.

\*Incrementa mortalidad    \*\*disminuye mortalidad

El modelo ajustado mostró que **la elevación de AST se relacionó significativamente con mayor riesgo instantáneo de mortalidad** (HR 1,03, IC95%: 1,00-1,05, p 0,043). Este riesgo se incrementaba en un 3% por cada vez que el valor de AST supere su LSN. Por lo tanto, aunque la presencia de alteración de la bioquímica hepática no se asoció con mayor mortalidad, sí lo hizo la elevación de AST.

#### 4.3.9. Parámetros de función hepática, inflamatorios y de afectación sistémica.

- Asociación con alteración de la bioquímica hepática.

La alteración de la bioquímica hepática global se relacionó significativamente con elevación de hemoglobina, Proteína C reactiva, ferritina y creatinina quinasa, además de con descenso de linfocitos y albúmina (Fig. 4.29).

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hemoglobina</b>	1,10	1,04 – 1,17	<b>0,002*</b>
<b>Linfocitos</b>	0,99	0,99 – 0,99	<b>0,001**</b>
<b>Albúmina</b>	0,69	0,55 – 0,87	<b>0,002**</b>
<b>PCR</b>	1,06	1,04 – 1,08	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Ferritina</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Creatinina quinasa</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>0,014*</b>

**Tabla 4.29.- Asociación entre alteración de la bioquímica hepática y parámetros analíticos iniciales:** resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de alteración de la bioquímica hepática. Estimación de OR no ajustados. \*Asociación con incremento \*\*Asociación con descenso

- Agravamiento clínico respiratorio.

La evolución de la enfermedad se mostró asociada a múltiples parámetros. Sólo algunos parámetros como hemoglobina y sodio no influyeron en el agravamiento (Tabla 4.30).

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Leucocitos</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>0,004*</b>
<b>Linfocitos</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>0,002*</b>
<b>Plaquetas</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>INR</b>	1,54	1,25 – 1,90	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Albúmina</b>	0,28	0,22 – 0,36	<b>&lt;0,001**</b>
<b>PCR</b>	1,07	1,06 – 1,08	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Dímero D</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Ferritina</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Urea</b>	1,02	1,01 – 1,02	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Creatinina</b>	1,51	1,33 – 1,71	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Filtrado G.</b>	0,98	0,97 – 0,98	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Creatinina quinasa</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Troponina</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.30.- Asociación entre evolución clínica y parámetros analíticos iniciales: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR no ajustados. \*Asociación con incremento \*\*Asociación con descenso.

- Necesidad de UCI.

Observamos relación con diversas variables. Valores elevados basales de PCR, dímero D o ferritina aumentaron la probabilidad de UCI. Por el contrario, el descenso de los valores de linfocitos o albúmina resultaron factores pronósticos para UCI (Tabla 4.31).

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Linfocitos</b>	0,99	0,99 – 0,99	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Albúmina</b>	0,46	0,34 – 0,61	<b>&lt;0,001**</b>
<b>PCR</b>	1,07	1,06 – 1,08	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Dímero D</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>0,006*</b>
<b>Ferritina</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.31.- Asociación entre Necesidad de UCI y parámetros analíticos iniciales: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de UCI. Estimación de OR no ajustados. \*Asociación con incremento \*\*Asociación con descenso

- Estancia hospitalaria.

Existió una asociación entre estos parámetros y una mayor estancia (Fig. 4.32).

	<b>B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hemoglobina</b>	-0,62	-0,90 -0,33	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Linfocitos</b>	-0,001	-0,001 -0,001	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Plaquetas</b>	$-8,88 \times 10^{-6}$	0,00 0,00	<b>&lt;0,001**</b>
<b>INR</b>	1,15	0,11 2,20	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Albúmina</b>	-6,57	-7,62 -5,52	<b>&lt;0,001**</b>
<b>PCR</b>	0,23	0,17 0,29	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Dímero D</b>	0,001	0,00 0,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Ferritina</b>	0,002	0,001 0,002	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Urea</b>	0,05	0,03 0,06	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Creatinina</b>	1,21	0,66 1,75	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Filtrado G.</b>	-0,07	-0,10 -0,05	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Potasio</b>	-1,41	-2,39-0,43	<b>0,005**</b>
<b>Creatinina quinasa</b>	0,001	0,00 0,00	<b>0,025*</b>
<b>Troponina</b>	0,01	0,01 0,01	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.32.- Asociación entre N.º días de estancia y parámetros analíticos iniciales: resultados de modelos de regresión lineal múltiple para variable dependiente N.º de días. Estimación de coeficientes B no ajustados. \*Asociación con incremento \*\*Asociación con descenso

- Mortalidad.

Varios parámetros afectaron a la supervivencia de forma significativa, bien incrementándola o disminuyéndola (Tabla 4.33).

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hemoglobina</b>	0,90	0,84 – 0,95	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Leucocitos</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Plaquetas</b>	0,99	0,99 – 0,99	<b>&lt;0,001**</b>
<b>INR</b>	1,25	1,17 – 1,34	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Albúmina</b>	0,27	0,21 – 0,36	<b>&lt;0,001**</b>
<b>PCR</b>	1,04	1,03 – 1,05	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Dímero D</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Ferritina</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Urea</b>	1,01	1,01 – 1,01	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Creatinina</b>	1,14	1,10 – 1,19	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Filtrado G.</b>	0,98	0,97 – 0,98	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Sodio</b>	1,01	1,01 – 1,01	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Potasio</b>	1,50	1,22 – 1,83	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Creatinina quinasa</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Troponina</b>	1,00	1,00 – 1,00	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.33.- Asociación entre mortalidad y parámetros analíticos iniciales: resultados de modelos de regresión de Cox simple. Estimación de HR no ajustados. \*Asociación con incremento \*\*Asociación con descenso

Se observó una asociación generalizada de las variables con los eventos adversos, destacando dos parámetros relacionados con el daño hepático como **albúmina y ferritina** que se encontraron **asociados con todos los eventos clínicos** analizados.

#### 4.3.10. AST/ALT elevados previo a la hospitalización.

El 4,8% (59/1225) de los pacientes con alteración de la bioquímica hepática inicial presentaron valores de AST/ALT elevados antes del ingreso, siendo en todos los casos incrementos < 2 veces su LSN. En estos 59 pacientes, la elevación de AST estaba presente en el 91,5% (54/59) y la de ALT en el 28,8% (17/59), mientras que en el 20,4% (12/59) estuvieron elevados ambos a la vez.

La presencia de estas alteraciones preingreso no se relacionó significativamente con la probabilidad de agravamiento (OR 1,12, IC95%: 0,63-1,98, p 0,698) ni con la mortalidad (HR 0,63, IC95%: 0,33-1,23, p 0,179). Por el contrario, sí lo hizo con la necesidad de UCI (OR 2,95, IC95%: 1,65-5,27, p<0,001) y con la estancia hospitalaria (B 4,13, IC95%: 1,33-6,94, p 0,004) (Tabla 4.34).

ALT/AST elevadas	Preingreso	OR/B/HR	IC 95%	p-valor
<b>Agravamiento</b>	No	1		
	Sí	1,12	0,63 – 1,98	0,698
<b>Necesidad de UCI</b>	No	1		
	Sí	2,95	1,65 – 5,27	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estancia hospitalaria</b>	No	1		
	Sí	4,13	1,33 – 6,94	<b>0,004</b>
<b>Riesgo instantáneo mortalidad</b>	No	1		
	Sí	0,63	0,33 – 1,23	0,179

Tabla 4.34.- Asociación de ALT/AST preingreso elevado con eventos adversos: resultados de modelos de regresión logística binaria con OR no ajustado para los dos primeros eventos, de regresión lineal simple con coeficiente B no ajustado para estancia y de regresión de Cox simple con HR no ajustado para riesgo instantáneo mortalidad.

De forma adicional se evaluó el impacto de la alteración de la bioquímica hepática **excluyendo los pacientes con ALT/AST preingreso elevada**. En este nuevo análisis

observamos que **los resultados no se modificaron** respecto a los obtenidos en la muestra global (Tabla 4.35).

	<b>Categoría</b>	<b>OR/B/HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Agravamiento</b>	No	1		
	Sí	2,72	2,06 – 3,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>Necesidad de UCI</b>	No	1		
	Sí	3,88	2,81 – 4,94	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estancia hospitalaria</b>	No	1		
	Sí	3,88	2,88 – 4,94	<b>&lt;0,001</b>
<b>Riesgo instantáneo mortalidad</b>	No	1		
	Sí	0,84	0,64 – 1,10	0,208

**Tabla 4.35.- Asociación de alteración de bioquímica hepática con eventos adversos eliminando pacientes con ALT/AST preingreso elevadas:** resultados de modelos de regresión logística binaria con OR no ajustado para los dos primeros eventos, de regresión lineal simple con coeficiente B no ajustado para estancia y de regresión de Cox simple con HR no ajustado para riesgo instantáneo mortalidad.

En los pacientes con AST/ALT preingreso elevados se comprobó que estos estaban más elevados al inicio de la hospitalización respecto al valor preingreso. De esta manera, la mediana de AST ya era un 10,3% superior y la mediana de ALT era un 18,2% superior a la del valor previo al ingreso en este momento (39 vs 43 y 33 vs 39, respectivamente). Además, la mediana del valor máximo de AST fue un 51,3% más elevada que la del valor previo al ingreso (39 vs 59) y en el caso de ALT este incremento fue del 193,9% (33 vs 97) (Fig. 4.22).

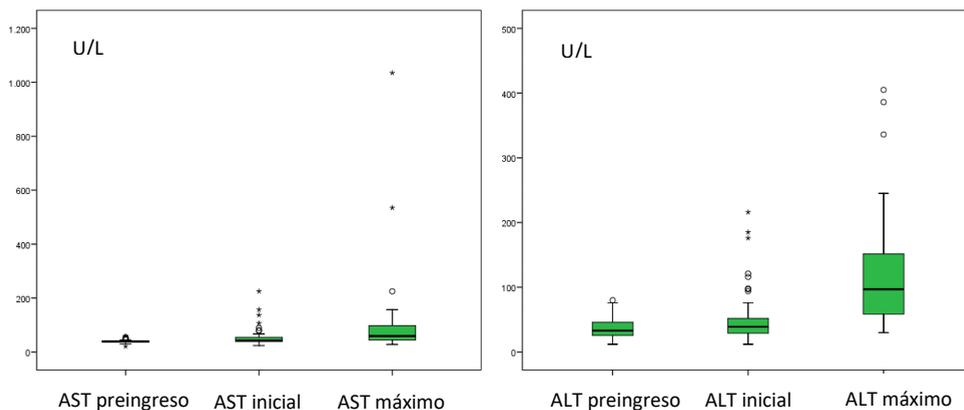


Figura 4.22. Valor medio preingreso, inicial y máximo de AST y ALT en pacientes con AST/ALT preingreso elevados.

Tanto para AST como para ALT, la prueba de Friedman confirmó que estas elevaciones eran estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Además, cualquier par de tiempos (preingreso, inicial, máximo) comparados entre sí mostraron cambios significativos ( $p < 0,001$  con test de Wilcoxon y corrección de Bonferroni).

Finalmente, observamos que, en todos los pacientes con alteración de la bioquímica hepática inicial, tanto para AST como para ALT, el incremento de estos parámetros desde el valor inicial al ingreso hasta su valor máximo resultó significativo ( $p < 0,001$ , Wilcoxon) y la comparación de medias también fue significativo ( $p < 0,001$ , t-test) (Fig. 4.23). La mediana de AST superó en un 36,8% a la del valor inicial (38 vs 52) y la de ALT lo hizo en un 108,5% (35 vs 73).

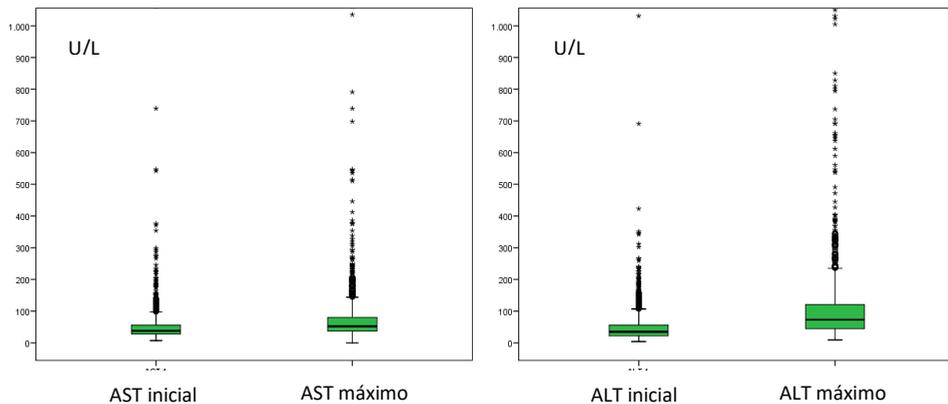


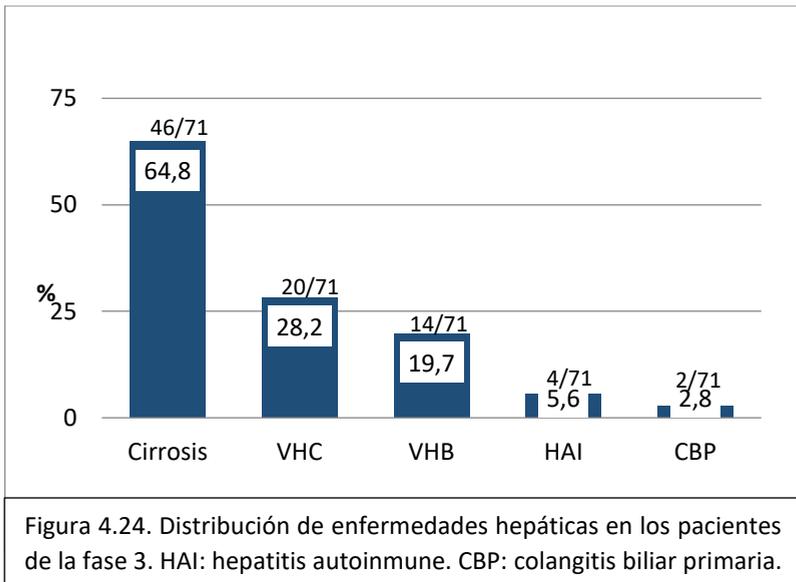
Figura 4.23. Valores medios de AST y ALT iniciales y máximos en pacientes con ALT/AST preingreso elevados.

#### 4.4. RESULTADOS DE LA FASE 3.

##### 4.4.1. Características basales de los pacientes.

Se incluyeron 71 pacientes con enfermedad hepática, que representaron el 3,3% (71/2146) de los pacientes hospitalizados. Recordamos que en este grupo no se incluyeron los pacientes con EHGNA, cuyo impacto ha sido previamente analizado.

El 64,8% (46/71) de esta muestra eran cirróticos, que resultaron ser el 2,1% (46/2146) del total de hospitalizados. El restante 35,2% (25/71) eran pacientes con enfermedades hepáticas sin estadio de cirrosis. Se registraron 20 pacientes VHC, 14 VHB, 4 con hepatitis autoinmune y 2 con colangitis biliar primaria. No se registró ningún paciente con colangitis esclerosante primaria (Fig. 4.24).



Con estos pacientes se constituyeron dos cohortes: una con cirrosis y otra sin cirrosis. En la de cirrosis la edad media fue de  $68,5 \pm 11,4$  años (rango 39-92) y predominó el sexo masculino (80,4%, 37/46). En la cohorte sin cirrosis la edad media fue de  $60,5 \pm 15,1$  años (rango 26-85) con predominio también del sexo masculino (64%, 16/25).

Comparando las variables sociodemográficas y comorbilidades en ambas cohortes, observamos que en la cirrosis destacó mayor consumo crónico activo de alcohol (34,8%, 16/46), obesidad (23,9%, 11/46) y vacunación para COVID-19 (13%, 6/46). Además, el valor medio del índice de Charlson estaba más elevado ( $6,5 \pm 2,2$  vs  $4,04 \pm 2,35$ ) (Tabla 4.36).

Variable	Cirrosis	No cirrosis
Número pacientes	46	25
Sexo masculino	80,4% (37)	64% (16)
Sexo femenino	19,6% (9)	36% (9)
Edad	68,5 ± 11,4	60,5 ± 15,1
Procedencia centro sociosanitario	4,3% (2)	12% (3)
Vacunación COVID-19	13% (6)	0%
Enlismo activo	34,8% (16)	0%
Tabaquismo activo	13% (6)	4% (1)
Obesidad	23,9% (11)	12% (3)
Diabetes mellitus	41,3% (19)	32% (8)
Hipertensión arterial	45,7% (21)	36% (9)
Dislipemia	19,6% (9)	38% (7)
Insuficiencia renal	39,1% (18)	16% (4)
Enfermedades cardiacas	9,7% (4)	4% (1)
Enfermedades neumológicas	9,7% (4)	20% (5)
Índice de Charlson	6,50 ± 2,20	4,04 ± 2,35

Tabla 4.36. Características basales de los pacientes de la fase 3. Tras cada porcentaje se indica el número de pacientes entre paréntesis.

#### 4.4.2. Comparación entre pacientes cirróticos y sin enfermedad hepática.

El perfil de los pacientes de ambos grupos fue distinto. Se relacionaron significativamente con la cirrosis el sexo masculino (80,4% vs 51,5%), la vacunación (13 vs 0,8%), los hábitos tóxicos, la diabetes mellitus (41,3% vs 26,3%) y un índice de Charlson más elevado. En cambio, la procedencia de centros sociosanitarios fue menor en este grupo (4,3% vs 16%) (Tabla 4.37).

Variable	Cirrosis	No patología hepática	OR	IC95%	p-valor
Número pacientes	46	2075			
Sexo masculino	80,4% (37)	51,5 % (1068)			
Sexo femenino	19,6% (9)	48,5 % (1007)	0,26	0,12-0,54	<b>&lt;0,001</b>
Edad	68,5 ± 11,4	66,5 ± 17,8	1,01	0,99-1,02	0,441
Procedencia centro sociosanitario	4,3% (2)	16% (332)	0,24	0,06-0,99	<b>0,048</b>
Vacunación COVID-19	13% (6)	0,9% (18)	17,1	6,46-45-5	<b>&lt;0,001</b>
Enolismo activo	34,8% (16)	2,6% (54)	15,4	7,86-30,1	<b>&lt;0,001</b>
Tabaquismo activo	13% (6)	3,2% (66)	3,72	1,50-9,21	<b>0,005</b>
Obesidad	23,9% (11)	13% (269)	1,17	0,56-2,46	0,682
Diabetes mellitus	41,3% (19)	26,3% (546)	1,97	1,09-3,57	<b>0,025</b>
Hipertensión arterial	45,7% (21)	47,3% (982)	0,94	0,52-1,68	0,822
Dislipemia	19,6% (9)	37,3% (775)	0,41	0,25-0,85	<b>0,017</b>
Insuficiencia renal	39,1% (18)	30,6% (635)	0,57	0,24-1,39	0,218
Enfermedades cardíacas	9,7% (4)	20,1% (418)	0,38	0,14-1,06	0,064
Enfermedades neumológicas	9,7% (4)	15,8% (328)	0,51	0,18-1,06	0,198
Índice de Charlson	6,50 ± 2,20	3,79 ± 2,99	1,32	1,20-1,44	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 4.37. Comparación de las características basales de los pacientes cirróticos y sin enfermedad hepática.

- Afectación clínica respiratoria inicial.

En el grupo de cirróticos el porcentaje de afectación respiratoria grave fue del 34,9% (16/71), muy similar al del grupo sin enfermedades hepáticas. Sin embargo, se observó una disminución de afectación moderada (39,1%, 18/71) a expensas de un incremento de la leve (23,9%, 11/71). La asintomática fue anecdótica (2,2%, 1/71) (Figura 4.25).

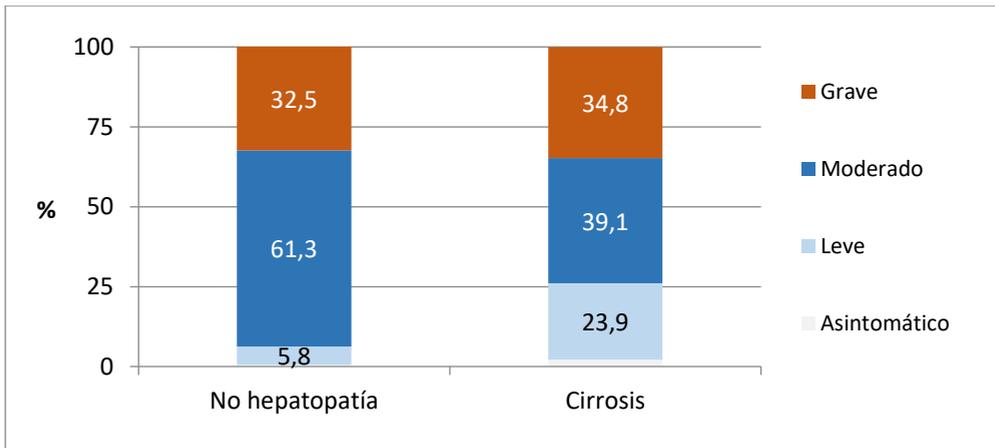


Figura 4.25. Distribución de la afectación clínica respiratoria inicial en los grupos sin enfermedades hepáticas (No hepatopatía) y con cirrosis.

Observamos que los pacientes con cirrosis presentaron significativamente menor afectación clínica moderada y grave respecto a la leve comparado con el grupo de pacientes sin enfermedades hepáticas (Tabla 4.38).

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
<b>Afectación clínica respiratoria</b>	Leve	1		
	Moderado	0,15	0,07 – 0,33	<b>&lt;0,001</b>
	Grave	0,26	0,12 – 0,56	<b>0,001</b>

Tabla 4.38. Asociación entre grupo (No enfermedades hepáticas vs. cirrosis) y afectación clínica inicial: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad cirrosis. Estimación de OR no ajustado.

- Agravamiento clínico respiratorio.

La tasa de agravamiento del grupo de cirrosis fue del 30,4%, muy similar a la del grupo sin enfermedad hepática (Fig. 4.26).

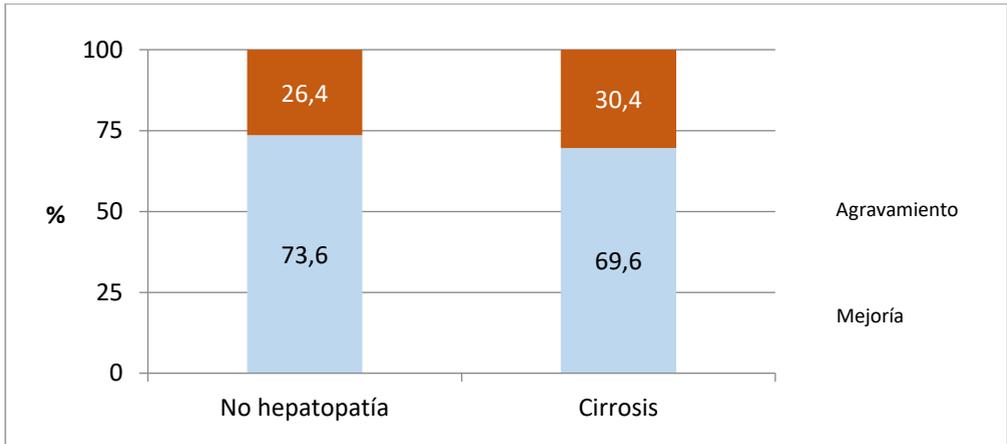


Figura 4.26. Evolución de la afectación clínica respiratoria en los grupos sin enfermedad hepática (No hepatopatía) y con cirrosis.

Sin embargo, se apreciaron diferencias en cuanto al tipo de empeoramiento clínico. De esta forma, en los pacientes con cirrosis existió mayor probabilidad de evolucionar de afectación clínica leve a grave (50%, 4/8) respecto a los pacientes sin enfermedad hepática (1%, 3/283) y de forma menos llamativa también sucedió con el cambio de leve a moderado (Tabla 4.39).

Tipo de empeoramiento	Cirrótico	No enfermedades hepáticas
Leve a moderado	12,5% (1/8)	1,1% (3/283)
Leve a grave	50% (4/8)	1,1% (3/283)
Moderado a grave	37,5% (3/8)	97,5% (276/283)

Tabla 4.39. Tipos de empeoramiento de la afectación clínica respiratoria inicial en los grupos con cirrosis y sin enfermedades hepáticas.

Objetivamos que **la presencia de cirrosis no incrementó significativamente la probabilidad de agravamiento** (OR 1,22, IC95%: 0,65-2,31, p 0,538). El análisis

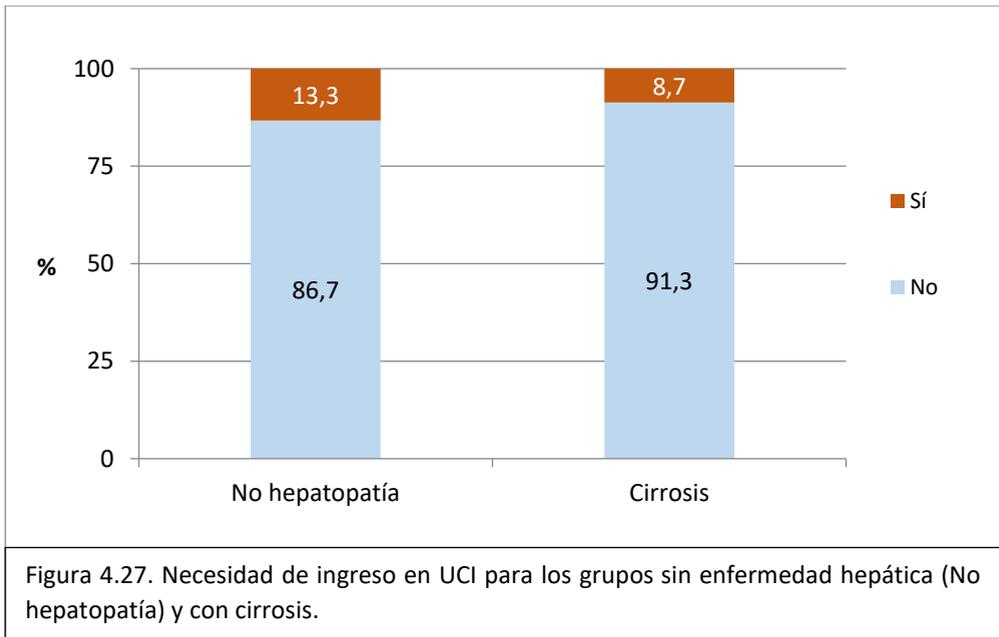
multivariante corroboró este hallazgo y mostró que la edad se asociaba con mayor probabilidad de agravamiento (OR 1,04, IC95%: 1,03-1,05,  $p<0,001$ ) mientras que el sexo femenino lo hizo con una menor probabilidad (OR 0,57, IC95%: 0,46-0,70,  $p<0,001$ ) (Tabla 4.40).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Grupo</b>	No hepatopatía	1		
	Cirrosis	1,03	0,53 – 2,02	0,926
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,57	0,46 – 0,70	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Edad</b>		1,04	1,03 – 1,05	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.40.- Asociación entre agravamiento y grupo (No hepatopatía vs. cirrosis) y variables secundarias: resultados de modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR ajustados. \*Incrementa riesgo \*\*Disminuye riesgo

- Necesidad de UCI.

La necesidad de UCI en el grupo de cirrosis fue del 8,7% (4/46), el 50% en el momento del ingreso y la otra mitad desde la sala de hospitalización. Esta tasa fue más baja que la del grupo sin enfermedades hepáticas (Fig. 4.27).



**No evidenciamos que el diagnóstico de cirrosis incrementara la necesidad de UCI (OR 0,62, IC95%: 0,22-1,75, p 0,370).**

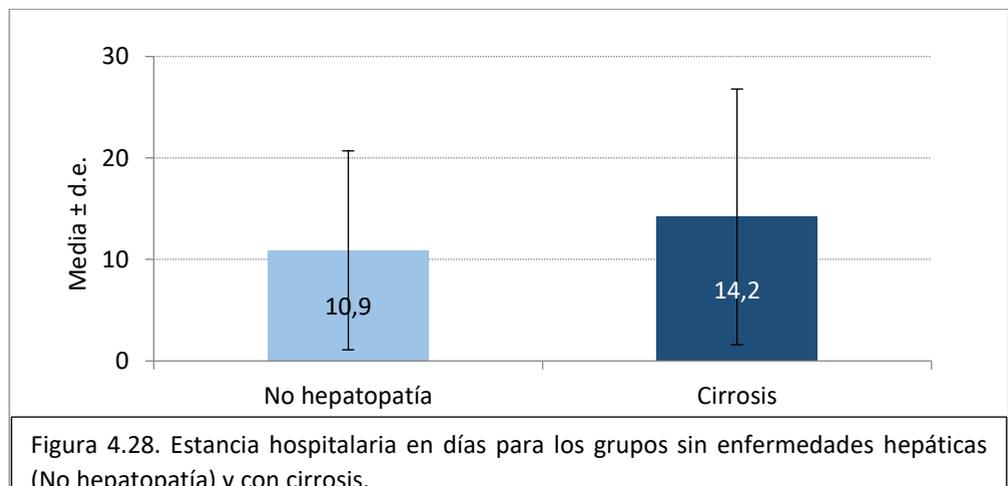
El análisis multivariante confirmó esta ausencia de asociación, a la vez que objetivo que la diabetes mellitus (OR 1,82, IC95%: 1,34-2,47,  $p < 0,001$ ) y la dislipemia (OR 1,57, IC95%: 1,16-2,12,  $p 0,003$ ) incrementaron significativamente la necesidad de UCI, mientras que el sexo femenino (OR 0,48, IC95%: 0,37- 0,63,  $p < 0,001$ ) y la edad avanzada (OR 0,98, IC95%: 0,97-0,99,  $p < 0,001$ ) la disminuyeron (Tabla 4.41).

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
<b>Grupo</b>	No hepatopatía	1		
	Cirrosis	0,54	0,19 – 1,58	0,261
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,48	0,37 – 0,63	<0,001**
<b>Edad</b>		0,98	0,97 – 0,99	<0,001**
<b>Diabetes</b>	No	1		
	Sí	1,82	1,34 – 2,47	<0,001*
<b>Dislipemia</b>	No	1		
	Sí	1,57	1,16 – 2,12	0,003*

Tabla 4.41. Asociación entre necesidad de UCI y grupo (No hepatopatía vs. cirrosis) y variables secundarias: resultados de modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de UCI. Estimación de OR ajustados. \*Incrementa riesgo \*\*Disminuye riesgo

- Estancia hospitalaria.

La estancia media en el grupo de cirrosis fue más elevada, con una media de 14,2 ± 11 días con mediana de 11 días (Fig. 4.28).



Aunque el tiempo de ingreso tendió a prolongarse en cirróticos, no alcanzó significación estadística (p 0,134; t-test). Además de confirmar este dato, el análisis multivariante identificó el sexo femenino (B -0,99, IC95%: -1,89 - -0,10, p 0,030) y la edad (B 0,10, IC95%: 0,07-0,14, p<0,001) como factores que acortaron y prolongaron el tiempo de ingreso, respectivamente (Tabla 4.42).

	<b>Categoría</b>	<b>B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Grupo</b>	No hepatopatía	0		
	Cirrosis	1,23	-1,30 – 3,76	0,339
<b>Sexo</b>	Varón	0		
	Mujer	-0,99	-1,89 – -0,10	<b>0,030**</b>
<b>Edad</b>		0,10	0,07 – 0,14	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.42.- Asociación entre N.º de días de estancia en hospital según grupo (No hepatopatía vs. cirrosis) y variables secundarias en pacientes no-exitus: resultados de modelo de regresión lineal múltiple para variable dependiente N.º de días. Estimación de coeficientes B ajustados. \*Incrementa estancia \*\*Disminuye estancia

- Mortalidad.

Esta tasa en el grupo de cirróticos fue del 21,7% (10/46), similar a la del otro grupo de pacientes, **sin apreciar asociación significativa** (HR 1,09, IC95%: 0,58-2,05, p 0,786). El modelo ajustado corroboró este resultado y mostró la edad como factor de riesgo (HR 1,07, IC95%: 1,06-1,08, p<0,001) y el sexo femenino (HR 0,63; IC95%: 0,51-0,78; p<0,001) como factor protector para mortalidad (Tabla 4.43).

	Categoría	HR	IC 95%	p-valor
<b>Grupo</b>	No hepatopatía	1		
	Cirrosis	1,51	0,78 – 2,91	0,222
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,63	0,51 – 0,78	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Edad</b>		1,07	1,06 – 1,08	<b>&lt;0,001*</b>

Tabla 4.43.- Riesgo instantáneo de Mortalidad según Grupo (No hepatopatía vs. cirrosis) y variables secundarias: resultados de modelo de regresión de Cox múltiple. Estimación de HR ajustado. \*Incrementa riesgo \*\*Disminuye riesgo

#### 4.4.3. Pacientes con cirrosis hepática. Índices Child-Pugh y MELD.

El tiempo medio desde el diagnóstico de cirrosis hasta la hospitalización por afectación clínica respiratoria por COVID-19 fue de  $6,2 \pm 6,7$  años. La etiología de la cirrosis predominante fue la enólica (60,9%, 28/46), seguida de VHC (23,9%, 11/46), metabólica (21,7%, 10/47), VHB (6,7%, 3/46) y hepatitis autoinmune (2,2%, 1/46) (Fig. 4.29).

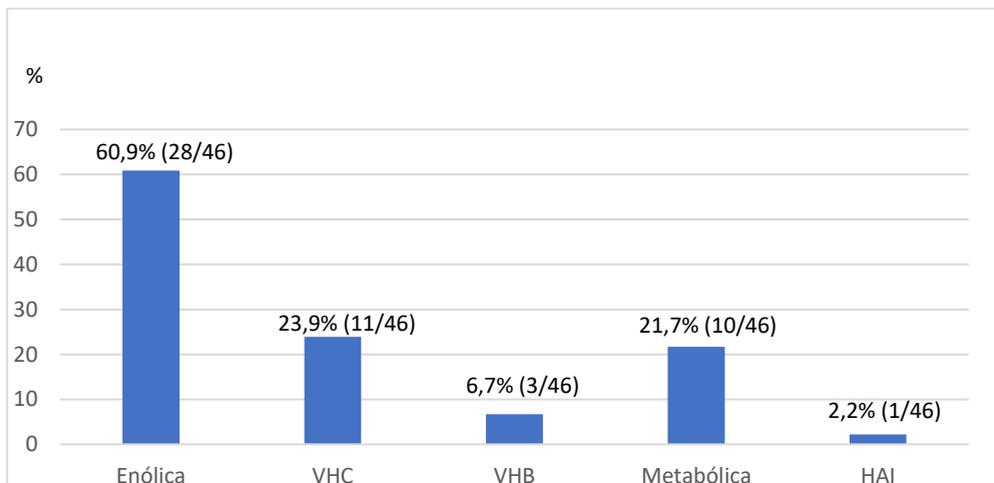


Figura 4.29. Etiología de la cirrosis hepática. HAI: hepatitis autoinmune.

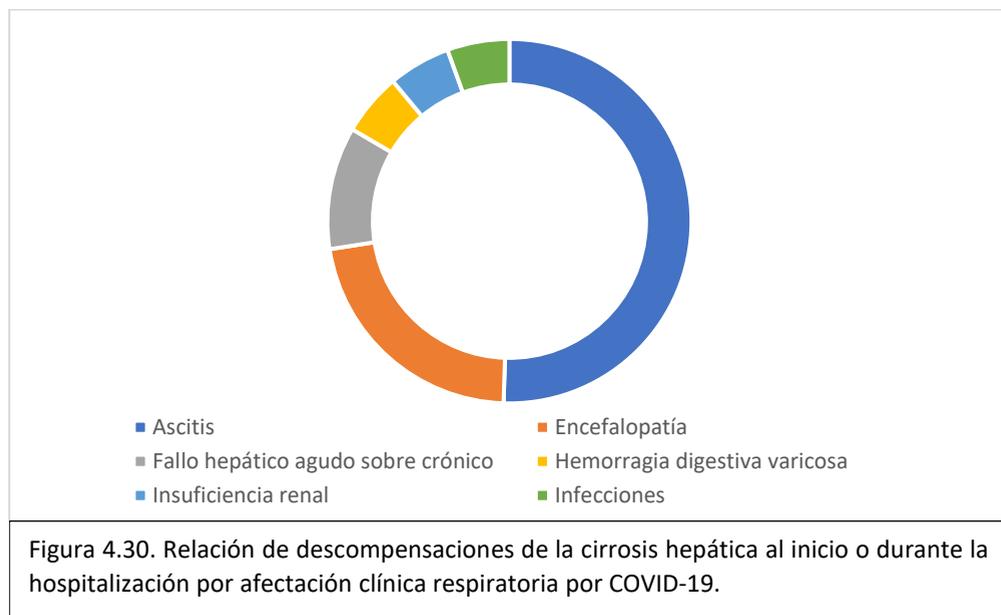
Todos los pacientes con VHC registrados habían recibido tratamiento antiviral antes del ingreso y habían alcanzado la respuesta viral sostenida. Los pacientes con VHB estaban con tratamiento viral activo en el 100% (3/3) al diagnóstico de COVID-19. El paciente con hepatitis autoinmune estaba en tratamiento combinado con prednisona y azatioprina.

El 69,6% (32/46) presentaban hipertensión portal, casi en su totalidad clínicamente significativa (81,2%, 26/32), con presencia de varices esofagogástricas en el 47,8% de los cirróticos (22/46). El 37% (17/46) habían presentado al menos una descompensación de la cirrosis antes del ingreso, especialmente ascitis (47%, 8/17) y hepatocarcinoma (35,3%, 6/17), seguidas por hemorragia digestiva varicosa (17,6%, 3/17), encefalopatía hepática (11,8%, 2/17) y peritonitis bacteriana espontánea e insuficiencia renal (AKI) (5,9%, 1/17 cada uno).

El 32,6% (15/46) de los pacientes llevaban tratamiento específico para la cirrosis en el momento del ingreso, principalmente diuréticos (73,3%, 11/15) y betabloqueantes no cardio-selectivos (66,7%, 10/15). Ningún paciente era portador de derivación portosistémica transyugular (DPPI) ni había sido sometido a un trasplante hepático. Justo en el momento del ingreso el 89,1% (41/46) de los pacientes estaban compensados, mientras que 2 presentaban ascitis y estaban en programa de paracentesis evacuadoras periódicas y otros 3 presentaban hepatocarcinoma.

Tras el diagnóstico de COVID-19 el 37% (17/46) presentaron una descompensación de la cirrosis. Estas fueron: ascitis (53,9%, 9/17), encefalopatía hepática (23,5%, 4/17), fallo hepático agudo sobre crónico (11,6%, 2/17), hemorragia digestiva varicosa (5,9%, 1/17) e insuficiencia renal u otras infecciones (5,9%, 1/17). La

media de tiempo hasta la descompensación fue de  $1,7 \pm 2,3$  días, con mediana de 0 y rango 0-7 días (Fig. 4.30).



- Índices Child-Pugh y MELD previos al ingreso.

El índice de MELD previo a la hospitalización tenía un valor medio de  $8,9 \pm 2,9$ , con mediana de 8 y rango 6-19. El índice Child-Pugh previo a la hospitalización era principalmente estadio A (80,4%, 37/46) (Fig. 4.31).

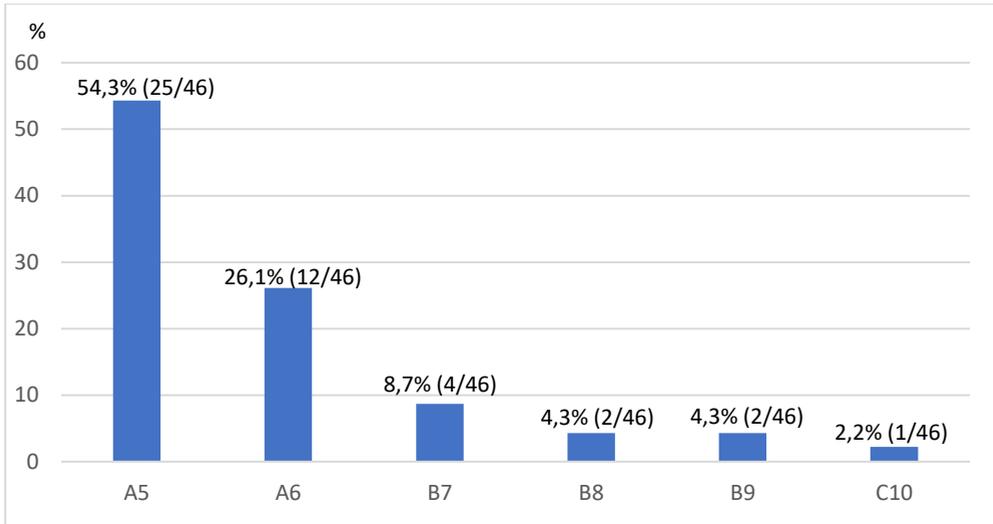
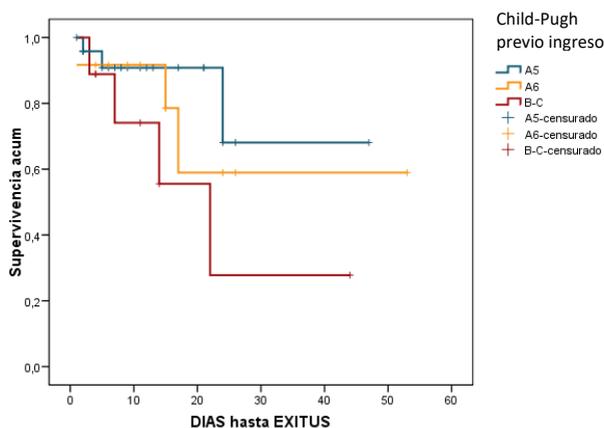


Figura 4.31. Distribución de pacientes cirróticos según el índice Child-Pugh previo a la hospitalización.

El análisis de la relación del valor previo al ingreso del Índice de Child-Pugh con la afectación clínica respiratoria y los eventos adversos no presentó asociaciones significativas (Tabla 4.44).

	<b>p-valor</b>
<b>Afectación clínica al ingreso</b>	r -0,13; p 0,404
<b>Agravamiento</b>	0,504 (Chi <sup>2</sup> )
<b>UCI</b>	0,159 (Chi <sup>2</sup> )
<b>Mortalidad</b>	0,171 (LR)
<b>Estancia</b>	r 0,14; p 0,432

Tabla 4.44.- Asociación entre Variables pronósticas e índice Child-Pugh previo al ingreso: resultados de las pruebas Chi<sup>2</sup>, correlación de Spearman (r) y test del logaritmo del rango (LR).



Las tablas de supervivencia tampoco mostraron asociación, aunque el tiempo de supervivencia tendió a acortarse en estadios más altos de Child-Pugh (Fig. 4.32).

Figura 4.32. Tabla de supervivencia de Kaplan-Meier según el Child-Pugh previo al ingreso.

El valor del índice MELD previo al ingreso tampoco se relacionó con peor pronóstico clínico (Tabla 4.45).

	<b>p-valor</b>
<b>Afectación clínica al ingreso</b>	r -0,05; p 0,725
<b>Agravamiento</b>	0,875 (Chi <sup>2</sup> )
<b>UCI</b>	0,365 (Chi <sup>2</sup> )
<b>Mortalidad</b>	0,710 (LR)
<b>Estancia</b>	r 0,03; p 0,883

Tabla 4.45.- Asociación entre variables pronósticas y MELD previo al ingreso: resultados de las pruebas Chi<sup>2</sup>, correlación de Spearman (r) y test del logaritmo del rango (LR)

- Evolución de índices Child-Pugh y MELD durante el ingreso.

Durante la hospitalización se apreció que el índice Child-Pugh empeoró en el 28,3% (13/46), mientras que en el 71,7% (33/46) no se modificó. De forma análoga, el índice MELD empeoró en el 41,3% (19/46) y no cambió en el restante 58,7% (27/46).

El empeoramiento del índice Child-Pugh durante el ingreso no se asoció significativamente con mayor probabilidad de efectos clínicos adversos (Tabla 4.46).

	<b>p-valor</b>
<b>Agravamiento</b>	0,146 (Chi <sup>2</sup> )
<b>UCI</b>	1,000 (Fis)
<b>Mortalidad</b>	0,519 (LR)
<b>Estancia</b>	0,084 (MW)

Tabla 4.46. Asociación entre eventos adversos y evolución de Child-Pugh durante el ingreso: resultados de las pruebas Chi<sup>2</sup>, test exacto de Fisher (Fis), test de Mann-Whitney (MW) y test del logaritmo del rango (LR).

Aunque no resultó significativo, la estancia hospitalaria presentó una tendencia a prolongarse en los pacientes con empeoramiento de Child-Pugh (p 0,084), siendo las medianas en ambos grupos son 8,5 y 22,5 días respectivamente (Figura 4.33).

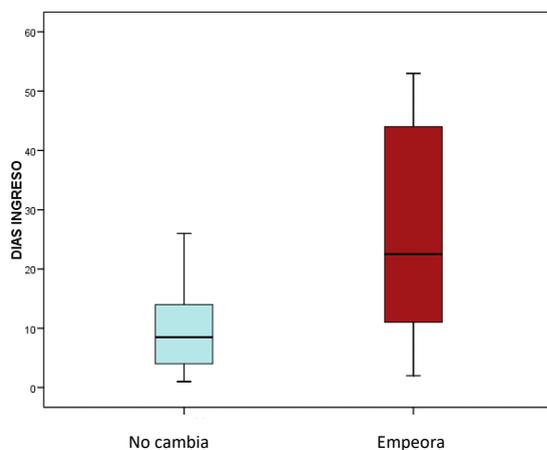


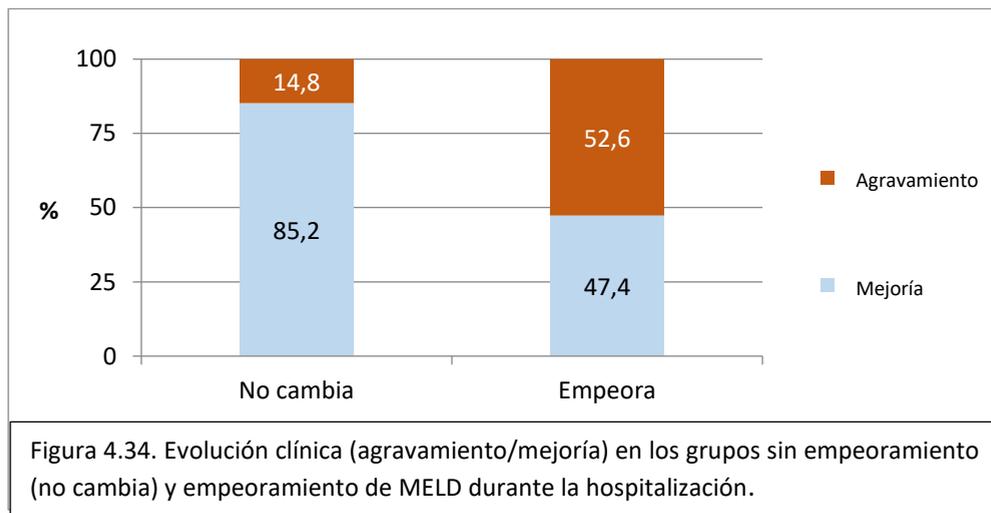
Figura 4.33. Estancia hospitalaria según evolución de Child-Pugh durante ingreso (no cambia vs empeora).

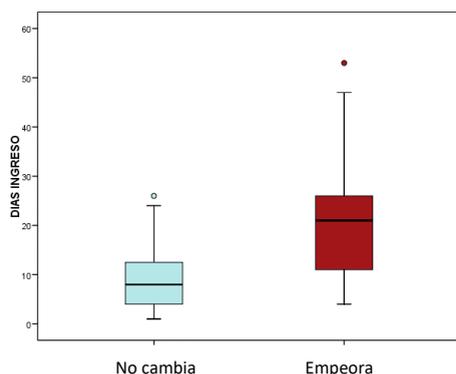
En cambio, el **empeoramiento del MELD** durante la hospitalización se asoció con **mayor probabilidad de agravamiento** (p 0,006) y de **estancia hospitalaria** (p 0,003) (Tabla 4.47).

	<b>p-valor</b>
<b>Agravamiento</b>	<b>0,006 (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>UCI</b>	0,632 (Fis)
<b>Mortalidad</b>	0,725 (LR)
<b>Estancia</b>	<b>0,003 (MW)</b>

**Tabla 4.47. Asociación entre eventos adversos y evolución de MELD durante la hospitalización:** resultados de las pruebas Chi<sup>2</sup>, test exacto de Fisher (Fis), test de Mann-Whitney (MW) y test del logaritmo del rango (LR).

La asociación con el agravamiento se derivó del hecho que en los pacientes con empeoramiento del MELD el 52,6% (10/19) presentaron agravamiento, pero en aquellos en que el MELD no se modificó el agravamiento fue del 14,8% (3/27) (Fig. 4.34).





Respecto a la mediana de la estancia, ésta fue de 8 y 21 días en ambos grupos (Fig. 4.35).

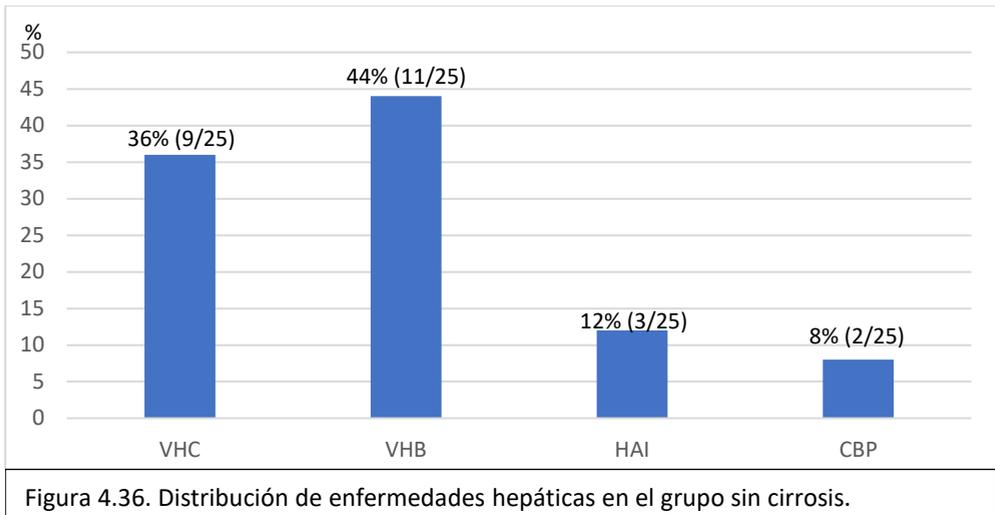
Figura 4.35. Estancia hospitalaria según evolución de MELD durante la hospitalización.

#### 4.4.4. Comparación de pacientes con hepatopatía no cirrótica y sin enfermedad hepática.

Este primer grupo estuvo constituido por 25 pacientes. De ellos, el 36% (9/25) eran pacientes con VHC, con la siguiente distribución según el grado de fibrosis: F2 el 55,6% (5/9) y F3 el 44,4% (4/9). Todos ellos habían recibido tratamiento antiviral y estaban en respuesta viral sostenida.

El 44% (11/25) eran VHB, con grado de fibrosis F0 en el 33,4% (4/11), F1 en el 45,5% (5/11) y F2 en el 9,1% (2/11). Los pacientes con estadio F2 estaban en tratamiento antiviral activo, mientras que el resto presentaban carga viral detectable.

El 12% (3/25) presentaban diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI), con un paciente en cada grado de fibrosis F0, F2 y F3. Un paciente estaba en tratamiento con prednisona con azatioprina, mientras que dos llevaban prednisona en monoterapia. Finalmente, el 8% (2/25) presentaban colangitis biliar primaria (CBP), uno F1 y el otro F2, ambos en tratamiento con ácido ursodesoxicólico (Fig. 4.36).



Los pacientes de este grupo presentaron unas características basales muy similares a la del grupo de pacientes sin patología hepática, sin identificar ninguna variable con diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 4.48).

Variable	Hepatopatía no cirrótica	No hepatopatía	OR	IC95%	p-valor
Número pacientes	25	2075			
Sexo masculino	64% (16)	51,5 % (1068)			
Sexo femenino	36% (9)	48,5 % (1007)	0,6	0,26-1,36	0,218
Edad	60,5 ± 15,4	66,5 ± 17,8	0,98	0,96-1,00	0,096
Procedencia centro sociosanitario	12% (3)	16% (332)	0,72	0,21-2,41	0,589
Vacunación COVID-19	0%	0,9% (18)			
Enolismo activo	0%	2,6% (54)			
Tabaquismo activo	4% (1)	3,2% (66)	1,24	0,16-9,49	0,836
Obesidad	12% (3)	13% (269)	0,84	0,22-3,18	0,793
Diabetes mellitus	32% (8)	26,3% (546)	1,32	0,57-3,07	0,523
Hipertensión arterial	36% (9)	47,3% (982)	0,63	0,28-1,42	0,264

Dislipemia	28% (7)	37,3% (775)	0,65	0,27-1,57	0,34
Insuficiencia renal	16% (4)	30,6% (635)	0,71	0,10-5,37	0,744
Enfermedades cardiacas	4% (1)	20,1% (418)	0,17	0,02-1,22	0,078
Enfermedades neumológicas	20% (4)	15,8% (328)	1,33	0,50-3,57	0,57
Índice de Charlson	4,04 ± 2,35	3,79 ± 2,99	1,03	0,90-1,17	0,671

Tabla 4.48. Comparación de las características basales de los grupos de pacientes con hepatopatía no cirrótica y sin hepatopatía o enfermedad hepática.

- Afectación clínica respiratoria al ingreso.

La distribución según la afectación clínica fue casi idéntica en ambos grupos de pacientes (Fig. 4.37).

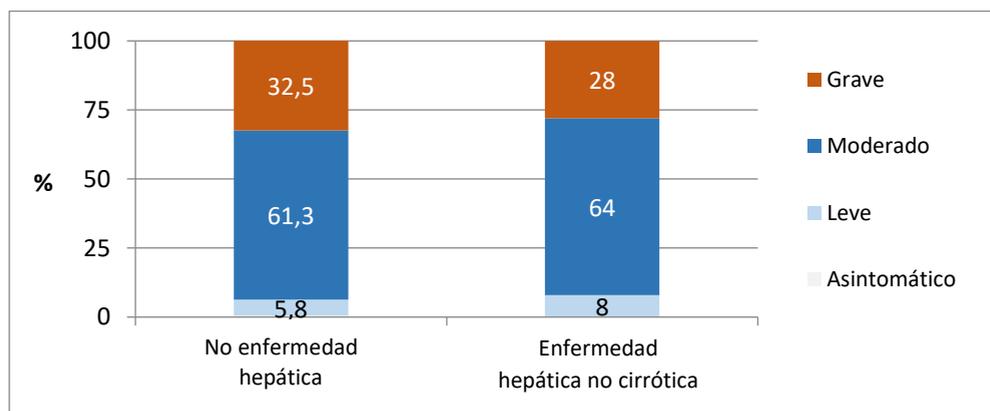


Figura 4.37. Afectación clínica respiratoria inicial en los grupos sin enfermedad hepática y con enfermedades hepática no cirrótica.

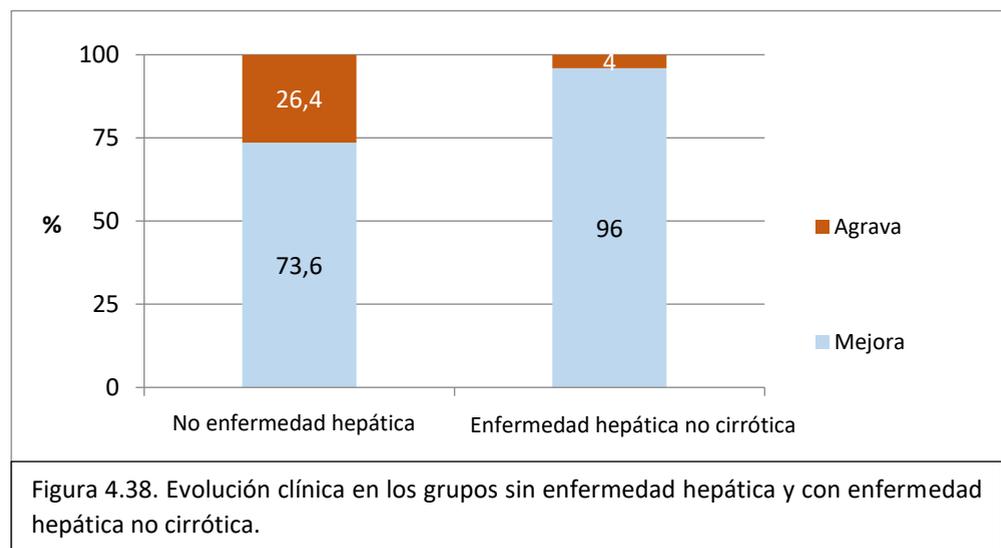
No se apreciaron diferencias significativas entre los distintos grupos de afectación clínica respecto a la afectación leve (Tabla 4.49).

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
<b>Afectación clínica respiratoria</b>	Leve	1		0,861
	Moderado	0,82	0,19 – 3,60	0,791
	Grave	0,68	0,14 – 3,29	0,627

Tabla 4.49. Asociación entre Grupo (No enfermedad hepática vs. Enfermedad hepática no cirrótica) y afectación clínica inicial: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad cirrosis. Estimación de OR no ajustado.

- Agravamiento clínico respiratorio.

El análisis descriptivo observó que el grupo con enfermedad hepática no cirrótica presenta una tasa menor de agravamiento (4%, 1/25) respecto a la del grupo de pacientes sin enfermedad hepática (Fig. 4.38).

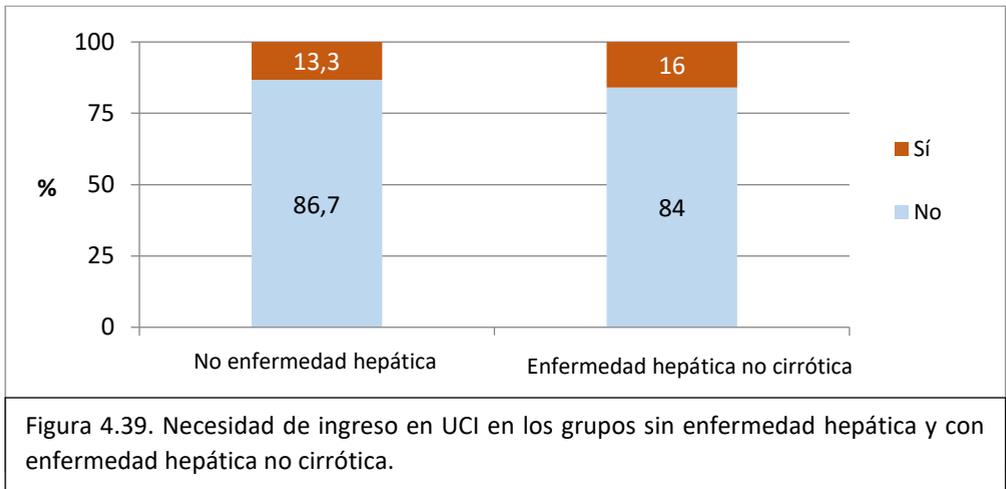


De esta manera, se apreció que pertenecer a este primer grupo resultó tener una menor probabilidad de agravamiento (OR 0,12, IC95%: 0,02-0,86, p 0,035).

- Necesidad de UCI.

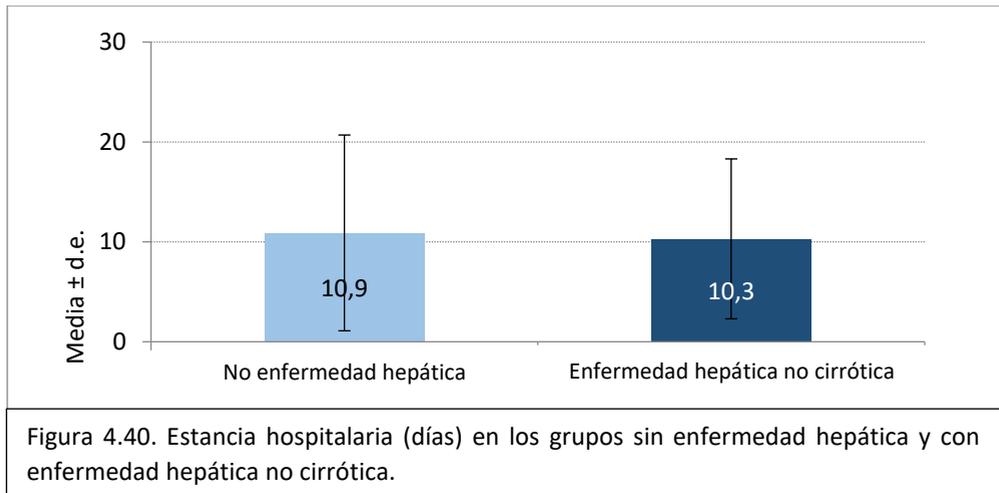
La tasa de ingreso en UCI en el grupo de patología hepática no cirrótica fue del 16% (3/25), muy similar al de la cohorte sin patología hepática (Fig. 4.39).

Por tanto, no evidenciamos de que la enfermedad hepática no cirrótica ocasionara mayor probabilidad de necesidad de UCI (OR 1,25, IC95%: 0,34-3,66, p 0,688).



- Estancia hospitalaria.

La estancia media para los pacientes no-*exitus* en este grupo fue de  $10,3 \pm 8$  días, muy similar a la del grupo control, por lo que no se apreciaron diferencias (p 0,758, t-test).



- Mortalidad.

En el grupo de pacientes con enfermedad hepática no cirrótica fallecieron el 4% (1/25), respecto al 16% (335/2075) del grupo de pacientes sin hepatopatía. El diagnóstico de enfermedad hepática no cirrótica no modificó significativamente el tiempo de supervivencia (HR 0,27, IC95%: 0,04-1,89, p 0,185).

4.4.5. Efecto del grado de fibrosis.

Predominaron los pacientes con grado de fibrosis F1 (6/25, 32%) y F2 (9/25, 28%). Para los grados F0 y F3 el porcentaje fue del 20% (5/25) para cada uno.

**El grado de fibrosis no se relacionó significativamente con la afectación clínica respiratoria inicial ni con los eventos adversos (Tabla 4.50).**

	<b>p-valor</b>
<b>Afectación clínica al ingreso</b>	r -0,01; p 0,556
<b>Agravamiento</b>	0,480 (Fis)
<b>UCI</b>	1,000 (Fis)
<b>Mortalidad</b>	0,285 (LR)
<b>Estancia</b>	r -0,21; p 0,319

Tabla 4.50.- Asociación entre eventos adversos y grado de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática no cirrótica: resultados de las pruebas exacta de Fisher (Fis), correlación de Spearman (r) y test del logaritmo del rango (LR).

#### 4.5. RESULTADOS DE LA ENCUESTA A FACULTATIVOS.

Se obtuvieron 173 respuestas de 13 centros hospitalarios con una media de respuestas por centro de  $13,4 \pm 12,3$ . Las respuestas obtenidas para cada pregunta fueron las siguientes (entre paréntesis se indica el porcentaje de cada respuesta y en negrita se remarca la más frecuente):

1. ¿Cuál ha sido su dedicación con pacientes con COVID-19 en los últimos meses?

Exclusiva (28,9%); **Parcial (56,6%)**; Esporádica (14,5%).

2. ¿Dónde atiende principalmente a estos pacientes?

**Sala de hospitalización (61,3%)**; Urgencias (11%); Unidad de cuidados intensivos (17,9%); Atención primaria (5,2%); Otros (4,6%).

3. ¿Cuál es su especialidad?

**Medicina interna/Infecciosas (27,7%)**; Neumología (8,6%); Anestesia/Intensivos (19,7%); Medicina de familia (11,6%); Aparato digestivo (21,4%); Otros (11%).

4. ¿Cuál es su experiencia profesional?

Médico interno residente (17,9%); **Adjunto hace < 10 años (46,2%)**; Adjunto hace > 10 años (35,8%).

5. ¿Realiza determinaciones de Bilirrubina total, AST, ALT, Fosfatasa alcalina y GGT en la valoración inicial del paciente COVID-19?

**Siempre (54,9%)**; Solo si precisan hospitalización (36,4%); Solo si presentan hepatopatía conocida (0%); No (6,4%); NS/NC (2,3%).

6. ¿Cuál es el principal motivo para realizar estas determinaciones?

**Está protocolizado en mi centro (72,3%)**; Realizo una búsqueda activa (23,1%); Pienso que tienen importancia pronóstica (27,7%); No existe un motivo concreto (4%); NS/NC (4,6%).

7. Si estas determinaciones son normales al diagnóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados SIN enfermedad hepática conocida ¿realiza nuevas determinaciones durante su seguimiento hospitalario?

Diariamente (21,4%); **Esporádicamente (43,9%)**; Solo si la evolución clínica no es favorable (13,3%); No (5,8%); NC/NC (15,6%).

8. Si estas determinaciones son normales al diagnóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados CON enfermedad hepática conocida ¿realiza nuevas determinaciones durante su seguimiento hospitalario?

Diariamente (36,4%); **Esporádicamente (38,2%)**; Solo si la evolución clínica no es favorable (5,8%); No (3,5%); NS/NC (16,2%).

9. Si atiende un caso asintomático o leve y considera necesario realizar una extracción sanguínea ¿incluye estas determinaciones?

**Siempre (50,9%);** Solo si presenta hepatopatía conocidas (10,4%); Solo en algunas ocasiones (16,2%); Nunca (6,9%); NS/NC (15,6%).

10. ¿Solicita serologías de hepatitis víricas B en pacientes con COVID-19?

**Siempre (36,4%);** Solo si presentan alteración de los parámetros de función hepática (12,1%); Solo si voy a indicar un tratamiento inmunomodulador para la COVID-19 (19,7%); No (25,4%); NS/NC (6,4%).

11. Si existe alteración de la bioquímica hepática en el momento del alta hospitalaria del paciente ¿realiza controles posteriores de estas alteraciones?

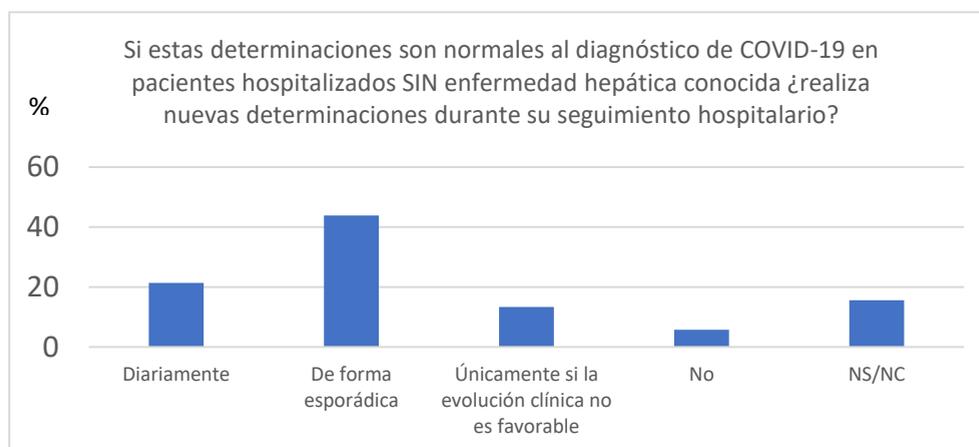
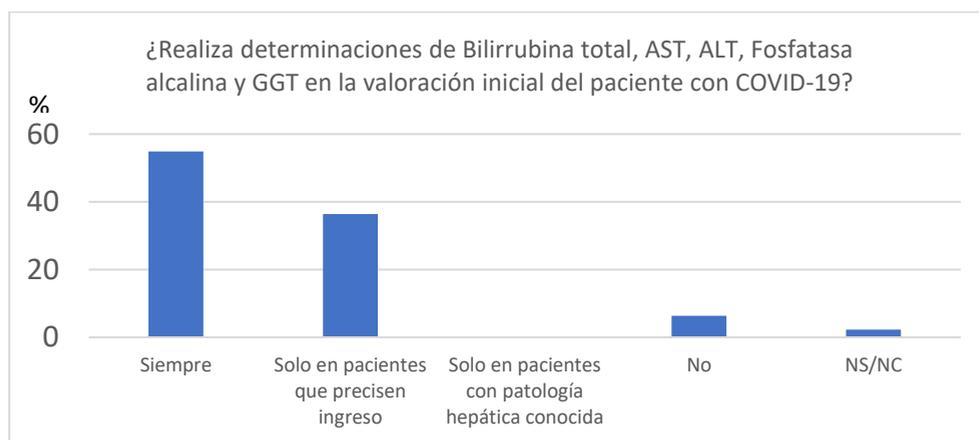
Siempre (31,2%); Solo si presenta hepatopatía conocidas (5,8%); Solo si el paciente estuvo grave o tuvo evolución tórpida (12,7%); No (9,2%); **NS/NC (41.1%).**

12. ¿La presencia de alteración de la bioquímica hepática le hace cambiar el manejo o seguimiento del paciente?

No (3,5%); No cambio el tratamiento, pero realizo un seguimiento clínico/analítico más estrecho (22,5%); **No cambio el tratamiento, pero solicito exploraciones complementarias y valoro hepatotoxicidad farmacológica (46,8%);** Sí que cambio o intensifico el tratamiento (13,3%); NS/NC (13,9%).

13. ¿Qué opina sobre la asociación de la alteración de la bioquímica hepática con la gravedad/pronóstico de los pacientes con COVID-19?

Existe asociación relevante con gravedad/evolución desfavorable (9,8%); **Existe asociación no relevante con gravedad/evolución desfavorable (64,7%)**; Existe asociación con gravedad/evolución favorable (1,2%); No existe asociación (9,8%); NS/NC (14,5%).



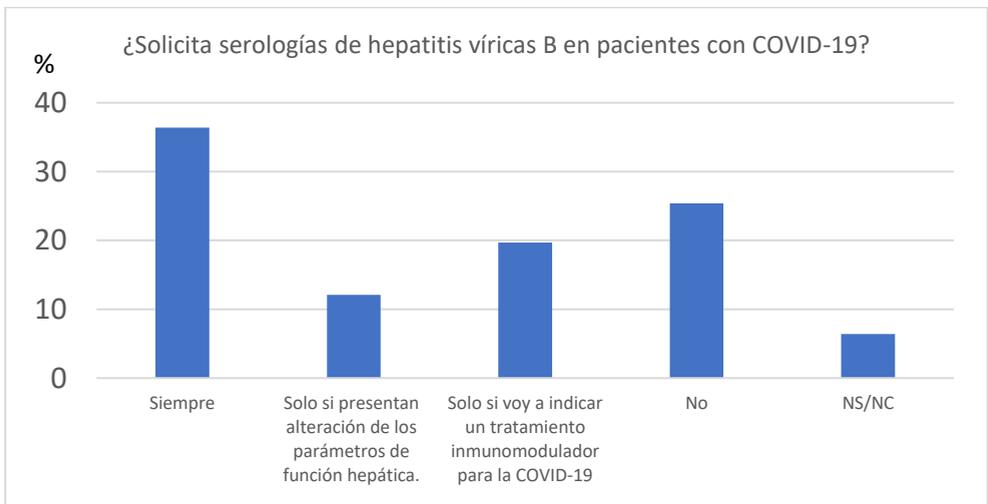
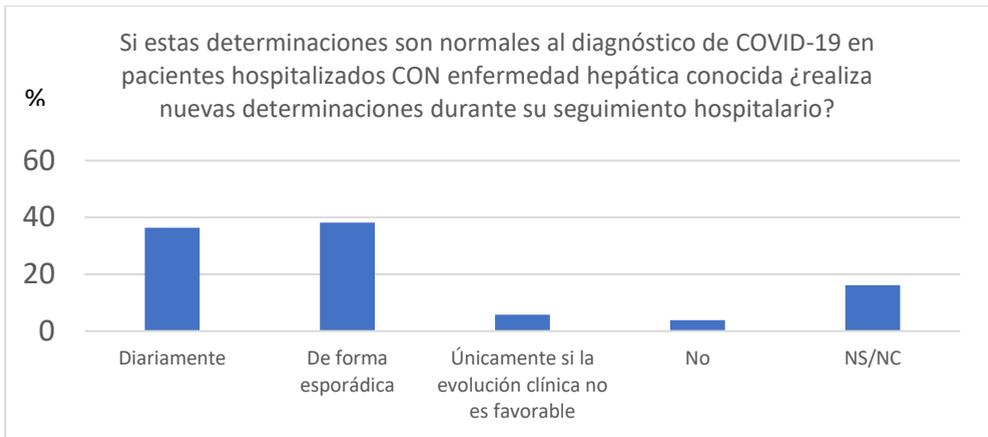
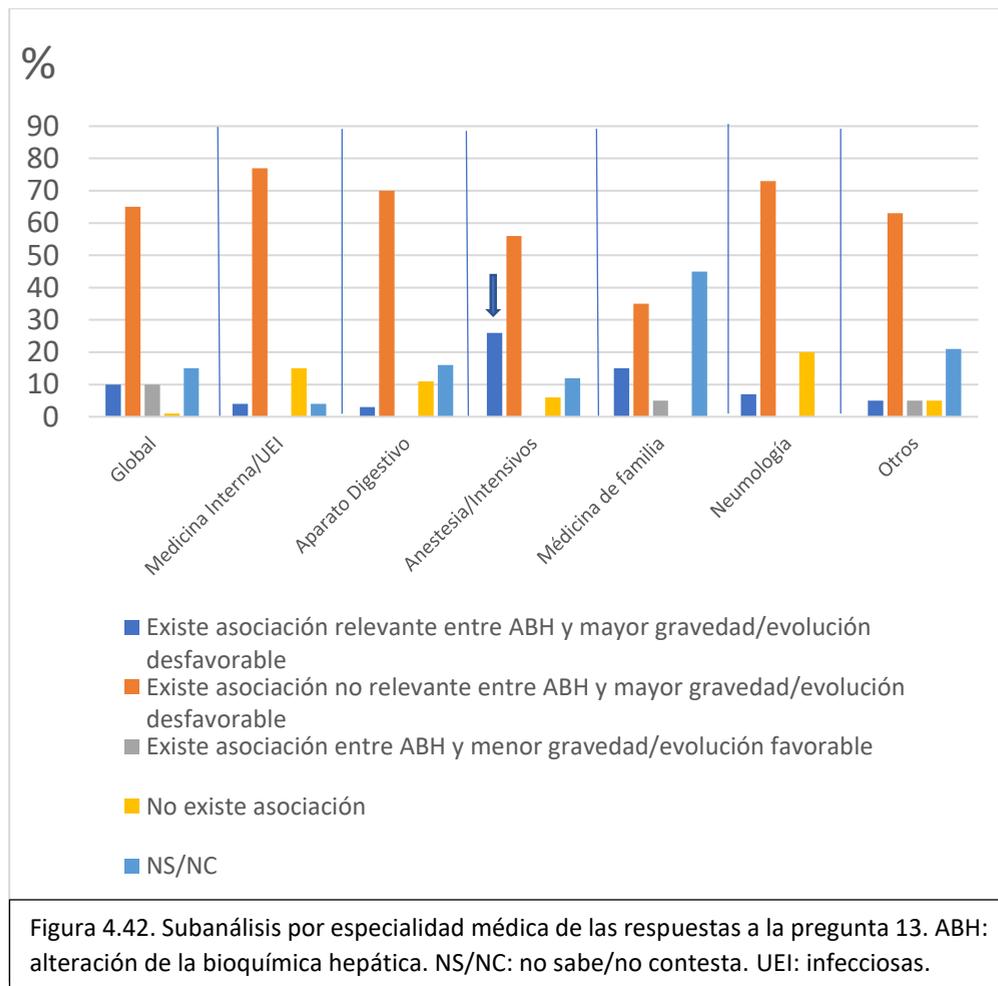


Figura 4.41. Resultados a las preguntas 5, 7, 8 y 10 de la encuesta (de superior a inferior).

Adicionalmente se realizó en la pregunta 13 un subanálisis por especialidad, confirmando que, para todas ellas, la respuesta más elegida fue “existe asociación no relevante con mayor gravedad y/o evolución desfavorable”, excepto para los médicos de familia, en cuyo caso fue la respuesta “NS/NC”.

La respuesta “existe asociación relevante con mayor gravedad y/o evolución desfavorable” presentó unos porcentajes inferiores al 20% en todos los grupos, excepto para el grupo Anestesia/Intensivos que fue del 26%, tal y como señala la flecha azul (Fig. 4.42).





# Capítulo 5:

## Discusión de los resultados



En este estudio observamos que la alteración de la bioquímica hepática se relaciona con un pronóstico más desfavorable en pacientes con COVID-19, ya que estos presentan mayor necesidad de hospitalización, afectación clínica respiratoria y aparición de eventos adversos, sin influir de forma significativa las variables del pacientes o comorbilidades analizadas, incluyendo la presencia de enfermedad hepática.

Realizamos una discusión de los resultados por áreas temáticas de interés, incluyendo una revisión de los mecanismos etiopatogénicos de la alteración de la bioquímica hepática.

## 5.1. PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE LA ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA.

Nuestros resultados muestran una prevalencia de alteración de bioquímica hepática muy elevada en pacientes sin enfermedad hepática conocida, ya que el 59,1% de los pacientes hospitalizados presentaban estas alteraciones en el momento del ingreso y el 75,8% en algún momento de la hospitalización. En el momento del ingreso predominaron las elevaciones de AST (41,6%), GGT (33,4%) y AST (27,4%).

Varios estudios muestran prevalencias de alteración de la bioquímica hepática similares a las nuestras, como la de Huang y cols. (35) del 58-78%, la de Qi y cols. (93) del 45,7% o la de Singh y cols. (94) del 50,6% en una muestra estadounidense de pacientes sin enfermedad hepática. Otro estudio muestra que el 69% presentaban al menos elevado un parámetro de la bioquímica hepática (95). Por el contrario, otros trabajos muestran prevalencias menores que los nuestros, destacando algunas

del 16-29% (96), o del 27,2% para la alteración de la bioquímica hepática inicial y del 36% para la global (97).

Con relación a estas diferencias, las revisiones sistemáticas aprecian una amplia variabilidad en estas prevalencias. Son ejemplos la de Wang y cols. (45) con un intervalo del 2,6% al 53% o la de Ekpanyapong y cols. (61) con variaciones muy llamativas tales como 1-58% para ALT, 13-54% para GGT o 3-23% para bilirrubina total.

Esta variabilidad probablemente esté condicionada por la definición de alteración de la bioquímica hepática y por el punto de corte elegido, que no es homogéneo en la literatura, tal y como mencionan Zarifian y cols. (43). De esta manera, algunos estudios la consideran como la elevación de los parámetros por encima de su LSN, mientras que otros definen puntos de corte superiores como AST o ALT > 3LSN o BT > 2 mg/dl (52,98). En nuestro caso, la elección del punto de corte se tomó bajo la premisa de lograr la mayor sensibilidad posible, principalmente porque la elevación de los parámetros de la bioquímica hepática que se describía en los primeros estudios eran baja, incluso para casos de COVID-19 graves (55,99).

Un ejemplo muy representativo de esta variabilidad según los puntos de corte empleados se observa en el trabajo de Cai y cols. (100). En este, adoptando valores de corte similares a los nuestros (40 U/L para AST y ALT y 49 U/L para GGT) mostraban tasas de alteración de la bioquímica hepática inicial del 41% y global del 76,3%. En cambio, considerando un punto de corte > 3 LSN de los valores previos, la prevalencia de alteración de la bioquímica hepática inicial descendía hasta un 5% y la global lo hizo hasta un 21%.

En este sentido, Kulkarni y cols. (52), en una cohorte de 20874 pacientes, mostraron una prevalencia de alteración de la bioquímica hepática del 24,4%, pero ésta se

redujo al 10,7% considerando puntos de corte  $> 3$  LSN. Otro ejemplo se aprecia en el trabajo de Ahmed y cols. (98), donde la prevalencia era del 16% tomando como punto de corte una elevación de los parámetros  $>3$  LSN. Un último ejemplo es el de Phipps y cols. (101) que muestran prevalencias del 45% si el punto de corte es  $< 2$  LSN, del 21% con corte en 2-5 LSN y del 6,5% si  $> 2,5$ LSN. En contraposición, Fan y cols. (48) obtuvieron una prevalencia de alteración de la bioquímica hepática inicial del 37,2% con puntos de corte similares a los nuestros. Es destacable que, aunque no todos los estudios alcancen porcentajes de alteración de la bioquímica hepática tan elevados como los nuestros, en todos ellos sigue siendo importante.

Por otra parte, también se aprecian diferencias entre las prevalencias de la alteración de la bioquímica hepática y de la elevación de los distintos parámetros de la bioquímica hepática. Sharma y cols. (102), aunque muestran una prevalencia de alteración de la bioquímica hepática del 26,5% (significativamente menor que la nuestra), obtuvieron unas elevaciones mayores para los distintos parámetros de bioquímica hepática, concretamente del 41,1% para AST y del 29,1% para ALT, las cuales son más concordantes con las nuestras. Así mismo, Kulkarni y cols. (52) describen un 24,1% de alteración de la bioquímica hepática global pero elevaciones del 22,5% para AST, del 20,1% para ALT y del 21,1% para GGT. De acuerdo con estos trabajos, si analizamos la prevalencia de elevación de los parámetros de la bioquímica hepática, los resultados son más similares a los nuestros.

Las tasas de elevaciones de estos parámetros también se han notificado que están condicionadas por el grado de afectación clínica respiratoria del paciente. En uno de los primeros estudios publicados, Guan y cols. (51) mostraban elevaciones del 18% para AST en pacientes sin afectación clínica respiratoria grave y de aproximadamente el 56% en pacientes con afectación grave. Análogamente describían elevaciones de ALT del 20% y del 28% para pacientes con afectación

clínica no grave y grave, respectivamente. Una revisión sistemática de 5700 pacientes mostró elevaciones de AST y ALT del 58,4% y 39%, respectivamente (14), mientras que en otra de 6557 pacientes las elevaciones para pacientes sin afectación clínica grave fueron del 30% para AST y 21% para ALT mientras que para pacientes con afectación clínica grave fueron ALT del 38% para AST y del 48% para ALT (103).

En esta misma línea, Wijarnpreecha y cols. (104) en un metaanálisis con 11254 pacientes apreciaron elevaciones de 23,2% para AST, 21,2% para ALT, 9,7% para bilirrubina total, 15% para GGT y 4% para FA, siendo la elevación de AST del 45,5% en los casos de afectación clínica respiratoria grave y del 15% en la no grave. Sin embargo, otros trabajos presentan prevalencias levemente menores al inicio de la hospitalización, concretamente del 35,8% para GGT, 21,8% para AST y 20,4% para ALT (97) o del 22% para AST y 19% para ALT (105).

En nuestro estudio resultó interesante observar que, pese a que los valores AST/ALT estuvieran elevados antes del ingreso (sucedió en un 4,8% de los pacientes), estos se incrementaron significativamente tanto al inicio del ingreso como durante el mismo.

Como hemos podido apreciar, la prevalencia de alteración de la bioquímica hepática, se incrementa significativamente en los pacientes con afectación clínica respiratoria grave respecto a aquellos no graves (50,51,55,95,106). Estas prevalencias alcanzan valores elevados, de hasta un 58,6-78%, para pacientes que fallecen por COVID-19 (107). Otro estudio ha relacionado este incremento en la prevalencia, además de con fallecimiento, con necesidad de ingreso en UCI y presencia de complicaciones clínicas graves (53), tal y como discutiremos más adelante.

Resulta llamativo que estas elevaciones suelen ser leves o moderadas, incluso para pacientes con afectación clínica grave, siendo en la mayoría de casos menores de 2-

3 veces su LSN (55,99,108,109). Además, la bilirrubina total y la FA se encuentran elevadas con una frecuencia mucho menor que el resto de parámetros, e incluso pueden no estar elevadas (55,95,97,110). Esta situación se apreció en nuestro trabajo, donde las elevaciones máximas en promedio de los parámetros de bioquímica hepática únicamente superaban el LSN en el caso de AST, ALT y GGT y en todas ellas esta elevación era menor de 2 veces su LSN, mientras que para BT y FA el valor máximo promedio estaba dentro de su intervalo de normalidad. En nuestro caso ningún paciente presentó fallo hepático, situación que se ha notificado de forma testimonial y que probablemente ocurra en el contexto de un fracaso multiorgánico y no debido a una disfunción hepática aislada (100).

Cronológicamente los parámetros de la bioquímica hepática tienden a incrementar sus valores durante los primeros días de hospitalización, siendo AST, ALT y GGT los parámetros que más se adaptan a esta tendencia (54,100). En cambio, estas alteraciones habitualmente mejoran o se resuelven a las 2-3 semanas de su aparición (54,61) e incluso llegan a normalizarse en el momento del alta hospitalaria (109). En nuestro estudio la evolución cronológica coincide con la descrita en estos estudios, ya que a los 7 días de hospitalización se apreció un empeoramiento de estos parámetros en el 54,9% de los pacientes. En cambio, al día 14 se observa, respecto al día 7, que únicamente en el 23,2% seguían empeoramiento, mientras que el 62,1% presentaban mejoría o normalización.

## 5.2. ETIOPATOGENIA DE LA ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA.

La alteración de la bioquímica hepática es un proceso cuyos mecanismos etiopatogénicos todavía no están claramente definidos y cuyo origen probablemente sea multifactorial (28,47–49,61,108,111,112). La relación entre estos mecanismos y los hallazgos analíticos observados en los pacientes también sigue siendo objeto de debate.

Como hemos comentado previamente existen tres mecanismos etiopatogénicos principales que pueden ocasionar la alteración de la bioquímica hepática:

- El daño hepático directo por el SARS-CoV-2.
- La hiperestimulación o desregulación del sistema inmune, con inflamación inmunomediada, tormenta citotóxica y fenómenos de isquemia-reperusión.
- La hepatotoxicidad farmacológica.

De forma adicional existen otros mecanismos etiopatogénicos que puedan estar implicados como el empeoramiento de enfermedad hepática crónica subyacente del paciente o las infecciones asociadas, especialmente en los pacientes de UCI (48,108).

El hallazgo del daño hepático directo por el virus se ha basado en la identificación de RNA y partículas de SARS-CoV-2 en el citoplasma de los hepatocitos de muestras de biopsia hepática de pacientes fallecidos por COVID-19, presentando el virus capacidad de replicación dentro de estas células (50,113). En el análisis ultraestructural de otras biopsias también se han observado dilatación mitocondrial y del retículo endoplasmático y disfunción de la membrana celular, que son hallazgos característicos de infección viral (113). De forma adicional, en la histopatología se

han apreciado focos de necrosis hepática peri-portal sin infiltración celular inflamatoria del área circundante, los cuales son un patrón característico de daño hepático agudo viral (61). Finalmente, las proteínas mitocondriales podrían alterarse directamente por el virus, con un incremento de AST mayor que el de ALT (61,114).

Para este primer mecanismo etiopatogénico existen dos posibles rutas mediante las cuales el SARS-CoV-2 alcanza los hepatocitos. Su origen común es la entrada del virus al torrente sanguíneo a través de los receptores ECA2, que están presentes en los distintos órganos, mediante la unión con su proteína S. Aunque la distribución de este receptor es heterogénea, el virus muestra predilección por ciertos órganos como el pulmón, ya que la concentración de ECA2 y SARS-CoV-2 no son directamente proporcionales en los distintos órganos (115).

En la primera de estas rutas el virus alcanza el torrente sanguíneo a través de los capilares alveolares, debido al daño tisular causado por la acumulación de citoquinas proinflamatorias a nivel pulmonar. Dado que el flujo venoso que recibe el hígado es abundante, existiría una vía directa para la llegada del virus a este órgano. En este sentido se han encontrado partículas del SARS-CoV-2 en la luz portal venosa y en el endotelio del hepatocito, lo cual refuerza esta hipótesis (115). En la segunda ruta, la entrada del virus ocurriría a través del tracto digestivo, donde la concentración de ECA2 es elevada, siendo esta teoría respaldada porque el 50% de los pacientes con COVID-10 presentan partículas del virus en las heces (115,116) (Fig. 5.1).

Existe un punto controvertido en la génesis del daño hepático, ya que la distribución del receptor ECA2 predomina en los colangiocitos (59,7%) respecto a los hepatocitos (2,9%) (117), mientras que en la literatura es más frecuente el patrón de alteración de bioquímica hepática hepatocelular que el colestásico, como hemos visto anteriormente. En nuestro estudio también observamos un predominio de

parámetros de perfil hepatocelular con elevaciones del 41,6% para AST y 27,4% para ALT, aunque la elevación de GGT se halló en el 33,4% y la de FA fue prácticamente testimonial.

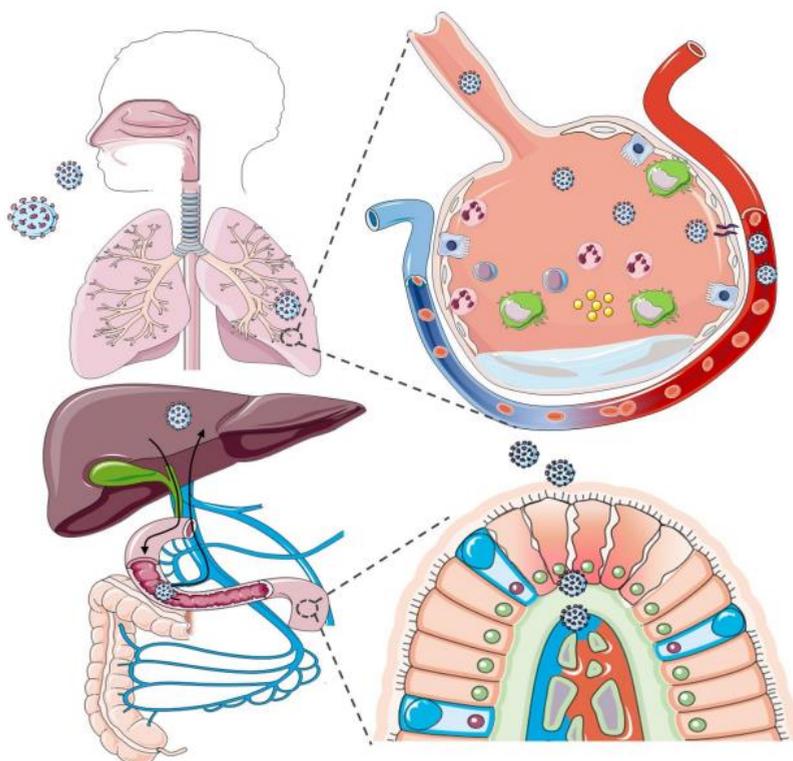


Fig.5.1. Rutas mediante las cuales el SARS-CoV-2 alcanza los hepatocitos. Extraído de: Zhang X, Yu Y, Zhang C, Zhao L, Wang H, Wang G, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022 Jan 1;14(1):e2022003

Esta anomalía ha hecho que se replanteara la existencia de otros mecanismos etiopatogénicos implicados más allá del efecto citopático directo por el virus (28,61,118). Así, se han propuesto varios mecanismos que justifiquen esta

disparidad entre la localización de ECA2 a nivel hepático y el patrón citolítico predominante. Estos mecanismos son la presencia de receptores ECA2 extra o correceptores a nivel hepático (113), así como la posibilidad de que el daño hepatocelular fuera resultante de la afectación del virus sobre el epitelio de las células biliares, las cuales tienen un importante papel en la regeneración hepática y en la respuesta inmune (61).

Sin embargo, el análisis histológico de las biopsias hepáticas de estos pacientes también ha apreciado hallazgos inespecíficos que incluyen inflamación lobulillar y portal, esteatosis micro vesicular, congestión vascular, dilatación sinusoidal o necrosis masiva. Estos hallazgos son más característicos de fenómenos de inflamación sistémica inmunomediada o de hepatotoxicidad farmacológica que de daño viral directo (55,61,110,119).

En este sentido, la hiperestimulación del sistema inmune con la inflamación inmunomediada y la tormenta citotóxica pueden ocasionar un daño a nivel hepático de patrón hepatocelular, con predominio de AST respecto a ALT (61,108). En los pacientes con COVID-19 grave la sepsis no es infrecuente y se debe a una desregulación de la respuesta inmune que deriva en disfunción multiorgánica y puede causar tanto alteraciones hepáticas hepatocelular secundarias a isquemia y shock como colestásicas por alteración del metabolismo biliar (28). El hallazgo de esteatosis microvascular a nivel hepático en pacientes fallecidos apoya que la sepsis sea un mecanismo implicado (120).

Por otra parte, los hepatocitos son susceptibles de desarrollar daño hepático en presencia de hipoxia. Esta situación, que tiene lugar especialmente en pacientes con COVID-19 grave, también favorece que predomine la elevación de AST debido a los fenómenos de isquemia-reperfusión (61). La hipoxia también contribuye al daño

hepatocelular por congestión hepática secundaria al incremento de la presión atrial cardiaca derecha que impide el retorno venoso (120). La situación de hipovolemia en los casos graves también ayuda a la génesis de estas alteraciones hepáticas (108). Por otra parte, los fenómenos de hipoxia/isquemia se asocian con cambios de la permeabilidad de la membrana mitocondrial, incrementando así las concentraciones séricas de AST (28). Sin embargo, las alteraciones de la bioquímica hepática no solo están presentes en pacientes con COVID-19 grave que requieren ventilación mecánica, lo cual refuerza la hipótesis del origen multifactorial.

También se ha descrito afectación vascular del sistema portal intrahepático, bien por cambios agudos (trombosis y ectasia luminal) como crónicos (engrosamiento fibrótico de la pared vascular). Estos hallazgos son sugestivos de disfunción de la coagulación y daño endotelial, los cuales podrían influir en el desarrollo del daño hepático (62). Además, la elevación de AST podría no ser exclusivamente de origen hepático, como ocurre con la miositis que se presenta en las infecciones graves por virus influenza. En este sentido la COVID-19 también incrementa los valores de CPK, LDH y mioglobina (120).

Resulta llamativo que, aunque los receptores ECA2 predominen en los colangiocitos, la elevación de la GGT sean significativamente más elevadas que la de FA y bilirrubina total (55,121). De hecho, la GGT, que es un marcador específico de daño colangiocítico, se muestra más elevada en la COVID-19 grave que en la COVID-19 no grave, lo cual no sucede con la FA (50,100). Esta situación sugiere que, igual que ocurría con los hepatocitos, la afectación de los colangiocitos no sea exclusivamente debida al efecto directo del virus, sino que en su desarrollo influyan mecanismos inmunológicos, especialmente la tormenta citotóxica (55,122). A este respecto se ha sugerido una colangiopatía asociada a la COVID-19, aunque sin poder definir si esta sería causada por daño viral directo o por fenómenos de isquemia (61,123).

Por último, la hepatotoxicidad farmacológica puede contribuir a la génesis de la alteración de la bioquímica hepática, ya que se han encontrado hallazgos microscópicos en las biopsias hepáticas sugestivas de este mecanismo etiopatogénico, como la esteatosis microvesicular (28). Además, el hígado es el órgano que se encarga de metabolizar muchos de estos fármacos.

En la revisión de Spearman y cols. (112) podemos encontrar una magnífica exposición de los mecanismos etiopatogénicos de la alteración de la bioquímica hepática en la COVID-19, subrayando su origen multifactorial (Fig. 5.2).

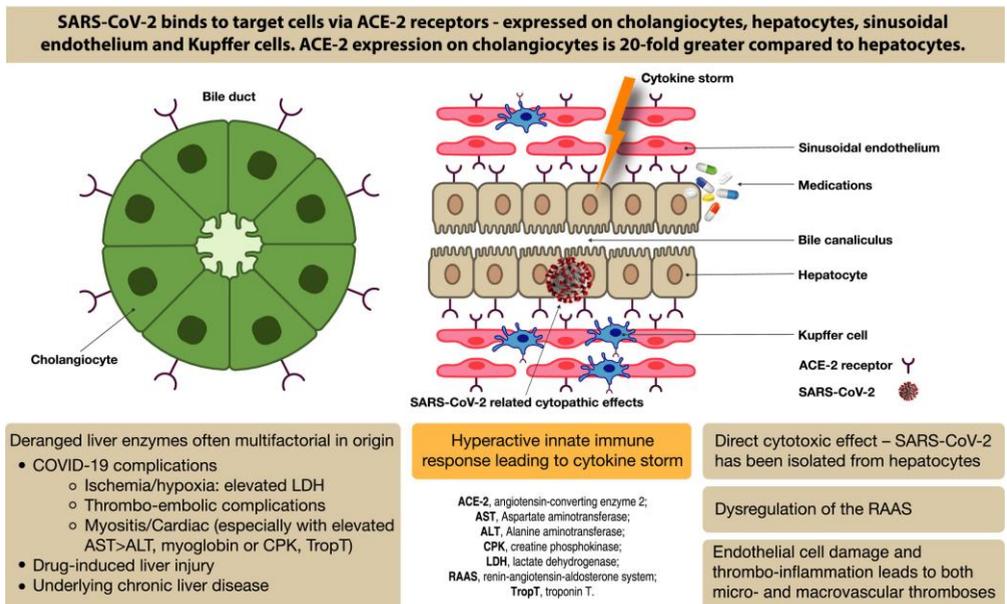


Fig. 5.2. Fisiopatología de las alteraciones de la bioquímica hepática en la COVID-19. Extraído de: Spearman y Cols. COVID-19 and the liver: A 2021 update. Liver Int. 2021;41(9):1988–98

### 5.3. IMPACTO DE LA ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA EN EL PRONÓSTICO.

Como hemos observado previamente, la prevalencia de las alteraciones de la bioquímica hepática es más elevada en los pacientes con afectación clínica respiratoria grave por COVID-19. En este sentido son múltiples los estudios que han mostrado asociación entre la presencia de alteraciones de la bioquímica hepática y el desarrollo de afectación clínica respiratoria. Destacan en este punto varios metaanálisis y revisiones sistemáticas con grandes tamaños muestrales, como los de Kulkarni y cols. (52) con 20874 pacientes, el de Wong y cols. (99) con 5952 y el de Wu y cols. (124) con 3722. En nuestro trabajo, de forma complementaria, apreciamos como la exclusión de los pacientes con AST/ALT elevadas previas al ingreso no modificó el valor pronóstico negativo en pacientes con alteración de la bioquímica hepática.

La definición de afectación clínica respiratoria grave empleada en la mayoría de estos estudios está basada, al igual que en nuestro estudio, en la definición de la *“Clinical management of COVID-19: interim guidance”* de la Organización Mundial de la Salud (86). Sin embargo, otros trabajos basan la definición de la gravedad en la *“Chinese National Health Commission Guidelines”* (125) que es similar a la anterior y define los casos graves si: frecuencia respiratoria  $\geq 30$  rpm, SatO<sub>2</sub> (aire ambiente)  $\leq 93\%$ , PAFI  $\leq 300$  o progresión significativa  $> 50\%$  de la lesión pulmonar inicial en TC a las 24-48 horas respecto a la inicial. Por último, la clasificación de la *“American Thoracic Society guidelines”* (126) también se emplea en algunos estudios, aunque es más abstracta y no fue diseñada para pacientes con COVID-19

Esta asociación con la afectación clínica respiratoria grave se ha mostrado de forma bastante homogénea con los parámetros de la bioquímica hepática que más

frecuentemente se encuentran elevados; es decir, con AST, ALT y bilirrubina total (98,99,107,113,124,127–132). Un buen ejemplo es el metaanálisis de Ampuero y cols. (53), con más de 5000 pacientes, que observó que el valor medio de estos parámetros estaba incrementado en 10,7 U/l para AST, 8 U/L para ALT y 0,3 mg/dl para bilirrubina total en los pacientes con afectación clínica respiratoria grave respecto a la moderada por COVID-19.

Por el contrario, su asociación con la GGT, a pesar de ser un parámetro muy frecuentemente elevado, no suele ser tan consistente en los estudios como la objetivada para los parámetros previos, aunque ha sido descrita por algunos autores (100,133).

En nuestro estudio, tanto el daño hepático inicial como el global se relacionaron con un grado mayor de afectación clínica respiratoria, sin haber diferencias entre ambos grupos. Algunos autores, a este respecto, consideran que la alteración de la bioquímica hepática se asocia con el grado de afectación clínica respiratoria de los síndromes respiratorios agudos, incluso con los virus previos al SARS-CoV-2, declinando la hipótesis de que sea un fenómeno no desencadenado con la propia infección (134).

Respecto a los eventos adversos, en diversos trabajos se ha mostrado su asociación con la alteración de la bioquímica hepática, especialmente con AST y ALT (102) pero también con la bilirrubina total (135). Según Ampuero y cols. (53) la elevación de AST, ALT o bilirrubina total por encima de su LSN se asocia con un incremento de la prevalencia de complicaciones graves con una especificidad del 78%, 77% y 94%, respectivamente. En otros estudios también se ha objetivado esta asociación entre la elevación de AST y la mortalidad (52,54,124,127,136,137) y entre los de AST y ALT y la necesidad de ingreso en UCI (95,136).

Saddiqui y cols. (138), también describen una asociación significativa entre las elevaciones de AST y ALT y los eventos clínicos adversos mortalidad, ingreso en UCI, necesidad de intubación orotraqueal y reingreso hospitalario en los primeros 30 días, especialmente cuando estas alteraciones son > 3 LSN. Por el contrario, en una cohorte de pacientes de Milán (Italia) se objetivo una prevalencia de elevación de AST del 69%, pero sin relación entre este parámetro y el desarrollo de eventos clínicos adversos (139).

La alteración de la bioquímica hepática también se ha relacionado con una mayor estancia hospitalaria, que, según Fan y cols. (48), condiciona un incremento de 3 días, resultados que coinciden con los nuestros. Sin embargo, otros estudios no muestran que estas alteraciones prolonguen la estancia hospitalaria (93). En este punto consideramos importante destacar que la inclusión de los pacientes fallecidos en este análisis puede acortar la estancia media debido a los pacientes graves que fallecen a las pocas horas o días de hospitalización. Con tal de evitar este posible sesgo, en nuestro trabajo los pacientes fallecidos fueron excluidos para el análisis estadístico de la estancia hospitalaria. También se desprende de nuestros resultados que la elevación de todos los parámetros de la bioquímica hepática se asocia con el agravamiento clínico respiratorio y la necesidad de UCI, así como con la estancia hospitalaria (excepto GGT) y que la elevación de AST se asocia con la mortalidad.

Los resultados obtenidos respecto a la afectación y agravamiento clínicos respiratorios no son homogéneos en la literatura y la explicación probablemente se deba a las definiciones empleadas por cada autor. Esta definición de gravedad varía significativamente entre los estudios, y en alguno de ellos es distinta a la nuestra porque se basa en necesidad de ventilación mecánica, UCI o muerte, como se observa en la Tabla 5.1. En cambio, nuestro estudio, además de analizar de forma independiente cada evento adverso, incluye el agravamiento clínico respiratorio.

Este es una definición muy selectiva de empeoramiento clínico durante el ingreso, porque no incluye a aquellos pacientes que presentaron una afectación clínica grave si posteriormente mejoraron y está basada en el empeoramiento de la situación clínica basal hasta estadios de afectación más elevados o la muerte. De esta forma, asociamos la presencia de alteración de la bioquímica hepática con un proceso dinámico de empeoramiento clínico y no únicamente la asociamos con el hecho de que el paciente presenta un estadio grave al inicio o durante la hospitalización.

De forma complementaria apreciamos en nuestro estudio que la alteración de la bioquímica hepática se asocia con la necesidad de hospitalización. Este evento clínico adverso ha sido mucho menos estudiado que los anteriores. Sin embargo, trabajos como el de Fernández-Carrillo y cols. (54) describen que los pacientes hospitalizados presentan cifras significativamente mayores de AST y ALT. No obstante, destacamos que los pacientes no hospitalizados son una población de difícil seguimiento por no ser sometidos a controles analíticos periódicos, lo cual dificulta la obtención de resultados respecto al pronóstico. En nuestro caso la rentabilidad de su estudio fue muy limitada porque presentaban una tasa de exclusión muy elevada por datos clínico y/o analíticos insuficientes.

En la tabla 5.1 se muestra las asociaciones entre alteración de la bioquímica hepática y eventos adversos de una muestra representativa de estudios, siendo la mayoría de ellos con pacientes de los primeros meses de la pandemia y con predominio de los metaanálisis y las revisiones sistemáticas, principalmente basados en estudios de China. Destaca la amplia variabilidad en los resultados, y la ausencia de valoración de asociación entre la alteración de la bioquímica hepática con eventos adversos como ingreso en UCI, estancia hospitalaria o mortalidad en muchos de ellos, situaciones que sí analizamos en nuestro estudio.

Autor	Año	Tipo estudio (periodo estudio, formato dd/mm/aa)	País	N (nº estudios)	Definición afectación grave	ABH/afectación grave	ABH/UCI	ABH/estancia	ABH/muerte
Phipps	2020	Retrospectivo multicéntrico (08/03/20 - 14/04/20)	EEUU	3381	UCI/muerte	Sí	Sí	NI	Sí (AST)
Xie	2020	Retrospectivo unicéntrico (2-23/02/20)	China	79	OMS	Sí	Excluidos	Sí	NI
Medetalibeyoglu	2020	Retrospectivo unicéntrico (16/03/20 - 12/05/20)	Turquía	604	Criterios radiológicos TC	Sí	Sí (AST/ALT)	Sí	Sí (AST/ALT)
Lei	2020	Retrospectivo multicéntrico (30/12/19 - 08/03/20)	China	5771	OMS	Sí	NI	NI	Sí (AST/ALT/FA/BT)
Ghahramani	2020	MA&RS (hasta 03/03/20)	Irán	3396 (22)	Insuficiencia respiratoria	Sí (AST/ALT/BT)	NI	NI	NI
Kumar	2020	MA&RS (hasta 17/03/20)	India	6896 (58)	OMS/UCI/muerte	Sí (AST/ALT/BT)	Sí (AST/ALT/BT)	NI	Sí (AST/ALT/BT)
Wang H	2020	Metaanálisis (hasta 31/03/20)	China	3024 (21)	OMS/UCI	Sí	Sí	NI	NI
Cai	2020	Retrospectivo unicéntrico (11-21/02/20)	China	417	OMS	Sí	NI	NI	NI
Afra	2020	MA&RS (hasta julio 2020)	Irán	4226 (24)	OMS/UCI	Sí (AST/ALT/BT)	Sí	NI	NI
Wang Y	2020	Retrospectivo 2 centros (20/02/20 - 25/03/20)	China	156	OMS	Sí (ALT/AST)	NI	No	No
Boregowda	2020	MA&RS (hasta 08/05/20)	EEUU	3256 (22)	OMS	Sí	NI	NI	Sí
Abdulla	2020	MA&RS (hasta 20/06/20)	Libia	6976 (10)	OMS	Sí (ALT/AST/BT)	NI	NI	NI
Youssef	2020	MA&RS (hasta 16/04/20)	EEUU	3428 (20)	OMS/muerte	Sí (ALT/AST/BT)	NI	NI	Sí
Wu	2020	MA&RS (hasta 27/04/20)	China	NI (30)	Criterios de cada estudio	Sí (ALT/AST/BT)	Sí	NI	Sí
Kulkarni	2020	MA&RS (hasta 24/04/20)	India	20874 (107)	CNHG/ATS	Sí	NI	NI	Sí
Parohat	2020	MA&RS (hasta 01/04/20)	Irán	3428 (20)	Criterios de cada estudio	Sí	NI	NI	NI
Zahedi	2020	MA&RS (hasta 30/04/20)	Irán	6557 (42)	Criterios de cada estudio	sí	NI	NI	Sí
Ampuero	2020	MA&RS (hasta 16/04/20)	España	5271 (22)	UCI/muerte/ventilación mecánica	Sí (AST/ALT/BT)	Sí (AST/ALT)	NI	Sí (AST)
Wijarnpreecha	2020	MA&RS (hasta 14/04/20)	EEUU	11245 (64)	ATS	Sí (AST)	NI	NI	NI
Dong	2020	MA&RS (hasta 28/02/20)	China	4682 (31)	OMS/UCI	Sí (AST/ALT)	NI	NI	Sí (AST/ALT)
Bloom	2021	Retrospectivo unicéntrico (21-27/02/20)	EEUU	60	OMS	Sí (AST/ALT)	Sí (AST/ALT)	NI	NI
Fernández	2021	Retrospectivo multicéntrico (11-20/02/20)	España	373	Ventilación mecánica (UCI)	Sí (AST/ALT)	Sí (AST)	NI	NI
Li	2021	MA&RS (hasta 13/04/2020)	China	NI (60)	Criterios de cada estudio	Sí (AST/ALT)	No	NI	No
Weber	2021	Prospectivo unicéntrico (01/03/20 - 30/7/2020)	Alemania	275	UCI/muerte	Sí (AST/ALT)	Sí (AST/ALT/GGT)	NI	Sí (BT)
Wong	2020	MA&RS (hasta 24/04/20)	Singapur	5961 (24)	Criterios de cada estudio	Sí (AST/ALT/BT)	Sí (AST/ALT)	NI	Sí (AST/ALT)

Tabla 5.1. Resumen representativo de estudios que muestra resultados de asociación entre alteración de la bioquímica hepática y afectación clínica respiratoria grave y eventos adversos (UCI, estancia hospitalaria y muerte). ABH: alteración de la bioquímica hepática. NI: no indicado. MA&RS: metaanálisis y revisión sistemática. OMS: "Interim COVID-19 guidance". CNHC: "Chinese National Health Commission guidelines". ATS: "American Thoracic Society guidelines". BT: bilirrubina total. Se considera asociación si p<0.05. En cada asociación se indican entre paréntesis los parámetros bioquímicos relacionados con dicha asociación.

#### 5.4. OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS ASOCIADOS CON EL PRONÓSTICO.

Además de mostrar asociación con los parámetros de la bioquímica hepática, la afectación clínica respiratoria y los eventos clínicos adversos se han relacionado con la alteración de otros parámetros séricos de función hepática y afectación sistémica.

El descenso de los valores de albúmina ha sido ampliamente descritos en la literatura en los pacientes con COVID-19, con prevalencias de hasta el 61,3% (55). A este respecto, varios estudios han asociado la hipoalbuminemia con una mayor afectación clínica respiratoria (98,99,107,130) y con un peor curso clínico e incremento de la mortalidad (31,48,56,57,133,140). La elevación de la ferritina también se ha relacionado con las elevaciones de AST y ALT (101,141), así como con mayor afectación clínica respiratoria (142), peor evolución clínica y mayor mortalidad (31,48,143,144).

En nuestro estudio ambos parámetros se asociaron con mayores tasas de afectación clínica respiratoria grave y eventos adversos. Estos hallazgos sugieren que la alteración de estos parámetros tiene valor pronóstico negativo, más teniendo en cuenta que nosotros únicamente registramos su valor inicial y no sus alteraciones máximas durante la hospitalización.

Al igual que observamos en nuestros resultados, se ha descrito un peor pronóstico asociado con la elevación de los valores de parámetros de proinflamatorios o sistémicos como leucocitos totales, dímero-D, procalcitonina y proteína C reactiva; así como con el descenso de los valores de linfocitos y plaquetas y con la alteración de la coagulación (130,133,135,141,145–148). Sin embargo, se trata de parámetros de afectación sistémica que habitualmente están alterados en situaciones de gravedad de cualquier patología y no son exclusivas de la COVID-19. Por ello, en

nuestra opinión, estas relaciones podrían ser poco significativas. Esta hipótesis explicaría la amplia variedad de parámetros que están alterados en estos estudios, tal y como se apreciamos en el nuestro, ya existe una relación de muchos de estos parámetros con uno o varios eventos adversos. No obstante, los parámetros que más consistentemente hemos observado que están relacionados con un pronóstico más desfavorable son la albúmina y la ferritina.

## 5.5. INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDADES.

No existen evidencias generalizadas en la literatura de que las variables del paciente influyan en una evolución clínica más desfavorable. De hecho, hay trabajos que no objetivan impacto pronóstico alguno de estas variables (95).

Sin embargo, otros autores han observado que el pronóstico puede variar en función de ciertas variables del paciente, entre las que destaca de forma muy llamativa el sexo masculino, que se revela como un factor pronóstico más desfavorable.

A este respecto, el metaanálisis de Li y cols. (149), de 21060 pacientes, muestra que el sexo masculino incrementa el riesgo de afectación clínica respiratoria grave por COVID-19. De igual modo, el de Parohan y cols. (150), de 29909 pacientes, y el de Figliozzi y cols. (148), de 602234 pacientes, también relacionan el sexo masculino con un peor pronóstico. En nuestro trabajo apreciamos que sexo masculino presenta, respecto al femenino, una mayor probabilidad de agravamiento clínico respiratorio, de necesidad de ingreso en UCI y de mortalidad, resultados que son concordantes con los mencionados, así como con los de otros autores, que también relacionan el sexo masculino con una mayor mortalidad (131,151).

Este hecho parece tener lugar porque los niveles circulantes del receptor ECA2 son mayores en los varones respecto a las mujeres. Por ello, los varones presentarían mayores concentraciones del receptor a nivel hepático y el SARS-CoV-2 tendría una mayor facilidad para introducirse en el citoplasma de las células hepáticas y, por tanto, producir la alteración de la bioquímica hepática, con las implicaciones pronósticas asociadas (151).

Otra variable de interés es la edad, que en nuestro estudio se relaciona con una afectación clínica respiratoria grave por COVID-19 y mortalidades más elevadas. De manera complementaria, se ha asociado la edad avanzada con mayor afectación clínica (149) y probabilidad de eventos adversos (152). Existe un trabajo que muestra específicamente que el pronóstico es significativamente más desfavorable en los mayores de 65 años respecto a los menores de 65 años (150).

Los factores de riesgo cardiovascular también se han mostrado relacionados con un peor pronóstico. Se trata de comorbilidades con prevalencias elevadas en los estudios, como el de Altaf y cols. (133) con un 54,8% para hipertensión arterial y un 35,6% para diabetes mellitus, que son porcentajes similares a los nuestros. A este respecto también se ha asociado la COVID-19 grave y un pronóstico desfavorable con la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades coronarias y obesidad (58,148,149,153,154). Estos resultados coinciden en algunos puntos con los nuestros, en los que observamos que la diabetes mellitus incrementaba significativamente la necesidad de UCI y la hipertensión arterial lo hace con la estancia. La explicación más aceptada es que los pacientes diabéticos o con enfermedades cardiovasculares presentan niveles circulantes elevados de ECA2, de forma análoga a lo que sucedía con el sexo masculino (155).

Siguiendo con los factores de riesgo cardiovascular, la obesidad también condiciona un pronóstico más desfavorable porque la expresión de ECA2 se encuentra más elevada en el tejido adiposo, por lo que el virus accedería a este tejido y posteriormente podría expandirse hacia otros órganos (156). Al este respecto, existe un trabajo que sugiere que la pérdida de peso condicionaría un descenso de los niveles de ECA2 en tejido adiposo subcutáneo, por lo que estos pacientes podrían tener un menor riesgo de afectación clínica por COVID-19 grave (157). En nuestro estudio apreciamos que la obesidad se asoció con la presencia de alteración de la bioquímica hepática, pero no con los eventos adversos. Estas diferencias entre nuestro estudio y el resto pueden deberse a que nuestra definición de obesidad fue presentar un IMC > 30 en lugar de un IMC > 25.

Las enfermedades crónicas pulmonares como asma o EPOC también ha sido relacionada con un peor pronóstico (149,153). En nuestro trabajo el asma resultó ser un factor de riesgo para ingreso en UCI y las enfermedades pulmonares un factor de mayor estancia hospitalaria. De manera más generalizada, otros autores también han evaluado el impacto de las comorbilidades, mostrando que estaban asociadas con peor pronóstico y mayor mortalidad (148,153). Nuestros resultados mostraron que el incremento de las comorbilidades, (medidas con el Índice de Charlson) se relacionó con mayor probabilidad de afectación clínica respiratoria, estancia hospitalaria y mortalidad, pero con una menor necesidad de UCI. Nuestra hipótesis de por qué las comorbilidades disminuyeron el ingreso en UCI es que estos pacientes, ante la necesidad de priorizar la asignación de camas de los servicios de Intensivos/Reanimación debido a su alta demanda durante la pandemia, fueron considerados como un grupo menos apto a ingresar en estos servicios debido a la menor probabilidad de supervivencia ocasionada por las propias comorbilidades. Además, consideramos que el hecho de que la edad avanzada o las comorbilidades

se asocian a un peor pronóstico probablemente no sea específico de la COVID-19, sino que se trate un denominador común para cualquier enfermedad grave.

Los pacientes de centros sociosanitarios de mayores no han sido prácticamente estudiados en este contexto, pese a ser una población especialmente vulnerable. En nuestro caso, estos pacientes se relacionaron con mayor mortalidad. Esto se justifica porque presentan más comorbilidades y menos tasas de ingreso en UCI que los otros pacientes, por no ser considerados candidatos a este servicio, tal y como acabamos de comentar. Además, presentaron porcentajes menores de alteración de la bioquímica hepática, lo cual, en nuestra opinión, se debe a que la capacidad de su sistema inmune de desencadenar la respuesta inflamatoria excesiva, típica de la COVID-19, está limitada.

Respecto a las complicaciones que los pacientes presentaron durante la hospitalización, la insuficiencia renal aguda fue la única relacionada con todos los eventos adversos, siendo un factor de riesgo de mal pronóstico también descrito por otros autores (148,149). Su etiopatogenia es multifactorial, con mecanismos similares a la de la afectación hepática (158), por lo que es probable que ambas ocurran simultáneamente.

La diarrea es un síntoma digestivo relativamente frecuente (43,44) y, en nuestro estudio, presentó asociación con la presencia de alteración de la bioquímica hepática. Su etiopatogenia se cree que está originada por un daño directo del SARS-CoV-2 a nivel intestinal, donde existe una alta concentración de receptores ECA2, mediante la vía de contagio oro-fecal (159). Existe controversia sobre las implicaciones pronósticas de la diarrea y el dolor abdominal. Algunos estudios han observado asociación entre dolor abdominal y estadios de mayor afectación clínica respiratoria por COVID-19 (41) o entre diarrea y dolor abdominal con mayor

necesidad de ingreso en UCI (44). En nuestro caso no se observó que se asociaran con curso clínico más desfavorable, resultados que concuerdan con los de otros autores (45,160).

## 5.6. TRATAMIENTO PARA LA COVID-19. HEPATOTOXICIDAD FARMACOLÓGICA.

La toxicidad hepática por los fármacos empleados para el tratamiento de la COVID-19 se considera como un factor etiopatogénico del desarrollo de la alteración de la bioquímica hepática. Sin embargo, la prevalencia de la alteración de la bioquímica hepática ya es elevada al inicio del ingreso, tal y como hemos visto previamente, cuando los pacientes todavía no han recibido tratamiento farmacológico. Por tanto, la repercusión real de la hepatotoxicidad farmacológica sigue siendo un objeto de debate (28,48,120,161).

En nuestro estudio la prevalencia de hepatotoxicidad farmacológica fue del 5,5%, mucho más baja que la descrita por otros trabajos, como la del 10% de Cai y cols. (100) o la del 25,4% de Kulkarni y cols. (52). Estas diferencias podrían explicarse teniendo en cuenta que en este último trabajo los principales fármacos causantes fueron lopinavir/ritonavir (37,2%) y remdesivir (15,2%). El primer fármaco fue muy utilizado en los primeros meses de la pandemia (primer periodo de contagios), que constituye el marco temporal de la mayoría de estos trabajos. En cambio, nuestro trabajo engloba un periodo más prolongado, de 3 periodos de contagio, y el lopinavir/ritonavir solo se utilizó durante el primer periodo, por lo que su utilización fue diluyéndose posteriormente hasta representar el tratamiento del 9,1% del total de pacientes. A pesar de ello, fue el segundo fármaco causante de hepatotoxicidad farmacológica. También destacamos que el remdesivir ha sido escasamente

empleado en nuestro estudio. El metaanálisis de Sodeifian y cols. (162) también describe que estos dos fármacos, junto el tocilizumab, son las más relacionado con la hepatotoxicidad.

El lopinavir/ritonavir es un fármaco antiviral de metabolismo hepático, empleado para los casos más graves de COVID-19 y cuya capacidad de producir hepatotoxicidad ha sido descrita en varios estudios (48). Cai y cols. (100) dejan constancia que su uso incrementa de forma significativa en 4 veces la aparición de alteración de la bioquímica hepática. Por el contrario, Cao y cols. (163) no encontraron un incremento significativo de hepatotoxicidad con lopinavir/ritonavir al compararlo con un grupo control. Otra hipótesis es que este fármaco al tener propiedades inhibitorias enzimáticas, podría favorecer el potencial hepatotóxico de los otros fármacos coadministrados (164). En nuestro estudio se consideró causante de hepatotoxicidad en 41 de los 189 pacientes tratados con este fármaco (21,7%), lo que representa un porcentaje considerable.

El tocilizumab es el fármaco que más frecuentemente encontramos en nuestros resultados como causante de la hepatotoxicidad y, a diferencia del lopinavir/ritonavir, fue utilizado durante todo el estudio, concretamente en el 16,9% de los pacientes. Sin embargo, detectamos un porcentaje de hepatotoxicidad en los pacientes tratados con este fármaco del 19,7% (69/351), que es menor que en el caso del lopinavir/ritonavir. Se trata de un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la IL-6, asociada con la hiperestimulación del sistema inmune y que ha mostrado capacidad para elevación de enzimas hepáticas especialmente ALT. Por este motivo no se recomienda su administración en pacientes con niveles de AST y/o ALT > 5 LSN o en pacientes cirróticos (165). Sin embargo, varios estudios no han observado asociación entre hepatotoxicidad y tocilizumab (166,167).

El remdesivir fue empleado de forma testimonial en los pacientes de nuestro estudio (0,5%, 11/2075), pero presentó una tasa de hepatotoxicidad del 18,2% (2/11), aunque debemos tener en cuenta que es una muestra muy pequeña. Un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo mostró elevaciones séricas de bilirrubina en el 10% y de AST o ALT en el 5% de pacientes del grupo de remdesivir (168). En otro trabajo la elevación de los enzimas hepáticos se observó en el 23% de los pacientes (169). Por tanto, debemos tener presente el potencial hepatotóxico de este fármaco (162,164).

El resto de los fármacos empleados en nuestro estudio presentaron tasas de hepatotoxicidad menores del 8%, muy alejadas de las de tocilizumab y lopinavir/ritonavir. Sin embargo, existen otros tratamientos con potencial hepatotóxico en la literatura. El primero es el interferón beta 1b, que en nuestro estudio únicamente se utilizó en los pacientes del primer periodo de contagio, y se ha descrito que presenta elevaciones leves de AST y ALT junto con FA normal o mínimamente elevada (164).

Otro fármaco implicado es la hidroxicloroquina, también usada solamente durante el primer periodo en nuestro estudio. Esta presenta capacidad de desencadenar hepatotoxicidad de tipo idiosincrática con predominio de colestasis y con inicio a las 1-3 semanas de iniciar el tratamiento. La azitromicina, que en nuestros pacientes se utilizaba habitualmente de forma conjunta con la hidroxicloroquina, se relaciona con alteraciones de perfil hepatocelulares a los pocos días de iniciarse (164,170,171). Sin embargo, en este caso también hay trabajos donde no se aprecia asociación (172).

El baricitinib, un inhibidor de JAK, se ha relacionado con elevaciones moderadas y transitorias de AST y ALT (164). Lo mismo sucede con el faviprevir, que presenta

elevaciones de AST y ALT en el 2,6% de los pacientes (173), aunque es un fármaco no empleado en nuestro estudio.

Los dos tratamientos más utilizados en nuestro estudio, que son los corticoides sistémicos y la heparina de bajo peso molecular, no son fármacos que se consideren hepatotóxicos (174), aunque para la heparina se ha descrito una baja capacidad de producir toxicidad hepática (175). Sin embargo, los corticoides tienen riesgo de incrementar las infecciones en pacientes con COVID-19 al atenuar el sistema inmune (106).

Destaca un estudio de Zekarias y cols. (176) en el que analiza la hepatotoxicidad farmacológica según el género del paciente. Así, aprecia que estos efectos adversos son más comunes en hombres, lo cual es previsible si tenemos en cuenta que probablemente precisen más tratamiento por presentar un curso clínico más desfavorable respecto a las mujeres, como hemos visto anteriormente. Sin embargo, destacan que, además de hepatotoxicidad, observan fenómenos de afectación renal y alargamiento del intervalo QT en los hombres, aunque concluyen que se precisan más estudios para confirmar estas diferencias según el género.

En nuestro trabajo la prevalencia de alteración de la bioquímica hepática inicial fue del 59,1%, cuando la mayoría de los pacientes todavía no habían recibido tratamiento farmacológico. Además, la asociación entre presencia de alteración de la bioquímica hepática y mayor afectación clínica respiratoria por COVID-19 fue prácticamente idéntica para la alteración de la bioquímica hepática inicial y global. También debemos tener en cuenta que los pacientes con presentan un peor curso clínico (que son lo que mayor alteración de la bioquímica hepática presentan) suelen recibir un esquema de tratamiento con mayor número de fármacos, tal y como mencionan Ahmed y cols. (98).

Finalmente, en base a nuestros resultados, consideramos que es difícil diferenciar si la alteración de la bioquímica hepática es debida a la propia COVID-19 o al tratamiento farmacológico porque la práctica totalidad de los pacientes reciben tratamiento farmacológico y el 40,8% de los pacientes sin alteración de la bioquímica inicial la desarrollan durante la hospitalización, principalmente durante los primeros 7 días, coincidiendo con el periodo en que se inician la mayoría de los tratamientos. Por ello, la prevalencia de hepatotoxicidad farmacológica podría estar sobreestimada al tratarse de elevaciones de la bioquímica hepática causadas por la propia enfermedad. Adicionalmente, en los resultados preliminares de nuestro estudio, con una cohorte de 302 pacientes en la que se excluían aquellos con hepatotoxicidad farmacológica, se mantuvo la alteración de la bioquímica hepática como factor independiente de peor pronóstico (177). Este trabajo puede encontrarse íntegramente en los anexos.

A pesar de que la hepatotoxicidad farmacológica sea un factor etiológico del desarrollo de estas alteraciones, consideramos, en base a todo lo expuesto, que su impacto es limitado y no justifica las alteraciones de la bioquímica hepática ni el peor pronóstico observado en este estudio.

## 5.7. IMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICA.

La enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA) es una entidad cada vez más prevalente en los países occidentales. En la planificación de nuestro estudio, teniendo en cuenta los estudios poblacionales de prevalencia (92), sospechábamos que iba a estar infradiagnosticada en la cohorte analizada. Pudimos confirmarlo al apreciar que el 57,8% de los pacientes presentan esteatosis hepática según el índice

HSI y el 18,4% presentaban fibrosis según los índices FIB-4 y APRI, mientras que según la historia clínica electrónica del paciente la prevalencia de EHGNA resultó ser del 1%.

Esta enfermedad es relevante porque se ha descrito un mayor riesgo de afectación respiratoria grave por COVID-19 en estos pacientes, pero existe controversia sobre si se trata de una situación específica de esta entidad o se debe a que estos pacientes presentan con mayor prevalencia que la población general factores independientes de peor pronóstico como la obesidad o la diabetes mellitus (27,58,61,153). No obstante, se han propuesto varios mecanismos fisiopatogénicos de la EHGNA que por sí mismos podrían agravar el curso clínico de la enfermedad, como la presencia de niveles más elevados de citoquinas en sangre (que los hace especialmente vulnerables a la tormenta citotóxica), o el hecho de que la COVID-19 incremente los niveles de citoquinas específicas que pueden exacerbar una esteatohepatitis subyacente (121).

A este respecto, un estudio multicéntrico de Targher y cols. (59) describe prevalencias de EHGNA del 30,3% en hospitalizados por COVID-19, presentando estos pacientes un peor pronóstico clínico. Zhou y cols. (178) describen que, en los pacientes menores de 60 años con COVID-19, la presencia EHGNA multiplicó por cuatro la probabilidad de afectación clínica grave una vez ajustado el análisis multivariante a las otras comorbilidades. Este mismo autor, en un estudio multicéntrico (179) establece un efecto sinérgico entre la EHGNA y la afectación clínica respiratoria grave por COVID-19 en población joven sin otras comorbilidades. Kumar y cols. (55) también refieren que el riesgo de afectación clínica respiratoria de los pacientes con EHGNA es significativamente mayor (1,33 veces) respecto a los pacientes sin EHGNA. Otros estudios también han relacionado la EHGNA con mayor aparición de afectación clínica grave (58). Por el contrario, varios metaanálisis no han

encontrado una asociación significativa entre EHGNA y afectación clínica grave por COVID-19 (44,52,102).

El índice de fibrosis FIB-4 ha sido catalogado en varios estudios como un factor predictor de peor pronóstico. López-Méndez y cols. (180), en un muestra de 155 pacientes con un 28,4% de obesidad, describen que la alteración de la bioquímica hepática se presentó en el 9,6% y la fibrosis según FIB-4 en el 44,5% (porcentaje todavía mayor que el nuestro). Apreciaron que la fibrosis por FIB-4 se asociaba con mayor riesgo de necesidad de UCI y muerte intrahospitalaria. Li y cols. (181) mostraron que el FIB-4 fue mayor en los pacientes que fallecieron y que, en los pacientes que no fallecieron, el FIB-4 empeoró y posteriormente se normalizó. Sin embargo, en los que fallecieron, el FIB-4 mantuvo su elevación, por lo que puede tratarse de un predictor de mortalidad. Ibáñez-Samaniego y cols. (182) observaron en una muestra de 160 pacientes de entre 35 y 65 años, con una tasa de fibrosis por FIB-4 del 28,1%, que el incremento de este índice se relacionó con mayores tasas de afectación clínica grave y necesidad de UCI.

Romero-Cristobal y cols. (183), en un estudio de 214 pacientes hospitalizados en UCI, apreciaron que el FIB-4 y el índice de Forns fueron más elevados en los fallecidos pero sin observar diferencias relevantes en los valores de los parámetros de bioquímica hepática. Además, en los pacientes con fibrosis según estos índices se incrementaba la afectación clínica respiratoria por COVID y presentaban mayor mortalidad en el análisis multivariante ajustado a las comorbilidades según el índice normalizado de Charlson. Park y cols. (184), en su trabajo multicéntrico retrospectivo de 1005 pacientes en Corea del Sur, apreciaron que el FIB-4 resultó menor en los supervivientes y que el incremento del FIB-4 durante la hospitalización fue más acusado en los pacientes que fallecieron independientemente de su nivel de afectación clínica respiratoria.

Elfeki y cols. (185), en su trabajo de 373 pacientes, refieren que la elevación de FIB-4 se asoció con necesidad de hospitalización por COVID-19 (un 67% adicional respecto a fibrosis indeterminada) y los pacientes con fibrosis probable por FIB-4 presentaron una mortalidad más elevada respecto a los pacientes con ausencia de fibrosis o fibrosis indeterminada (multiplicando por 5 esta probabilidad). No obstante, también apreciaron que la edad era el factor independiente más fuertemente asociado con la mortalidad. En otro estudio en 267 pacientes la fibrosis indeterminada mediante FIB-4 al ingreso se asoció con mayor gravedad, estancia hospitalaria y muerte, mientras que la fibrosis probable incrementó en 4 veces la probabilidad de COVID-19 grave respecto a la moderada (186). Otros autores también han descrito que un FIB-4 elevado incrementa la necesidad de UCI y la mortalidad (154).

Por el contrario, resulta interesante un trabajo que incluyó pacientes hospitalizados por COVID-19 en el cual aquellos con fibrosis por FIB-4 fueron más jóvenes que los pacientes sin fibrosis (60 vs 70,5 años) y la fibrosis se asoció con el sexo masculino y los marcadores inflamatorios, pero no con la mortalidad (187). Este hallazgo obliga a plantearnos si, en efecto, es la EHGNA y no otros factores de riesgo, como el sexo masculino o las comorbilidades asociadas a la EHGNA, el verdadero causante de la mortalidad.

En nuestro trabajo, los índices HSI y APRI no se relacionaron con la alteración de la bioquímica hepática, la afectación clínica respiratoria o los eventos clínicos adversos por COVID-19. En cambio, el FIB-4 sí que se relacionó significativa con la probabilidad de agravamiento clínico respiratoria. Por tanto, nuestros resultados sí que relacionan el FIB-4 con una evolución clínica más desfavorable, pero no directamente con necesidad de UCI o mortalidad. Estas diferencias con los estudios mencionados podrían explicarse porque en ellos el cálculo del FIB-4 se realizaba en el momento

del diagnóstico u hospitalización por COVID-19 (181,182,184–186). Debido a que la prevalencia de alteraciones de la bioquímica hepática inicial es elevada, el incremento de AST y ALT (incluidos en la fórmula del FIB-4) que presentan muchos de estos pacientes podrían sobreestimar el valor de este índice y, por tanto, de la fibrosis.

Con tal de evitar este potencial sesgo, en nuestro trabajo elegimos los valores de AST y ALT previos al ingreso para los pacientes con alteración de la bioquímica inicial. Romero-Cristóbal y cols. (183) emplearon una metodología similar a la nuestra y describen asociación entre fibrosis por FIB-4 y mortalidad. Sin embargo, sus pacientes estaban ingresados en UCI, por lo que probablemente existan otros factores que condicionen sus resultados. Destacamos que, en nuestro estudio, analizamos el valor inicial del FIB-4 y no sus variaciones durante la hospitalización.

## 5.8. COVID-19 Y ENFERMEDAD HEPÁTICA. CIRROSIS HEPÁTICA.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica se consideran población de riesgo, especialmente teniendo en cuenta que algunos están con tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, la prevalencia de estos pacientes es baja en la series de amplio tamaño muestral, como en la de Kulkarni y cols. que es del 3,6% (52), la de Mantovani y cols. del 3% (188) y la de Du y Cols. del 2-4% (96).

En nuestro estudio la prevalencia fue del 3,3%. Debemos tener en cuenta que los pacientes con enfermedad hepática fueron reclutados de forma multicéntrica, mientras que los pacientes sin estas enfermedades solo se recogieron en un centro. Por el contrario, no contabilizamos a los pacientes con EHGNA dentro del grupo de enfermedades hepáticas. En cualquier caso, se trata de prevalencias bajas, como hemos apreciado en nuestro trabajo, que limitan el tamaño muestral.

En otros estudios las prevalencias son más elevadas que la nuestra, pero incluyen pacientes con EHNGA. Este hecho justificaría tasas como las de Hashemi y cols. (189), con un 19% (con un 15,2% de EHGNA), la de Wijarnpreecha y cols. (104) de 11254 pacientes y un 37,6% de pacientes con enfermedad hepática crónica, o las de Fan y cols. (48) del 3-11%.

Varios trabajos han descrito en pacientes con COVID-19 una asociación entre la presencia de enfermedad hepática y una mayor progresión a afectación clínica grave con respecto a pacientes sin enfermedad hepática (60,96,190,191). También se ha relacionado la enfermedad hepática con incrementos de estancia hospitalaria, necesidad de UCI y mortalidad (60,64,94,96,189,191–193). Singh y cols. (94) obtuvieron un riesgo relativo de mortalidad 4,6 veces mayor en los cirróticos respecto a pacientes con enfermedad hepática crónica no cirrótica y 3 veces mayor comparando estos últimos con pacientes sin enfermedad hepática crónica.

Sin embargo, no todos los estudios coinciden en estas asociaciones. Un ejemplo es el metaanálisis de Kulkarni y cols. (52), que presenta una prevalencia del 3,9% de enfermedad hepática crónica entre los pacientes con afectación respiratoria grave por COVID-19. En él no se observa un mayor riesgo de afectación grave en los pacientes con enfermedades hepáticas respecto a aquellos sin enfermedad hepática, con un OR 0.8. Lipa y cols. (194) tampoco apreciaron incremento significativo de gravedad o mortalidad en los pacientes con enfermedad hepática.

El perfil de paciente con COVID-19 y enfermedad hepática que más frecuentemente ha presentado alteración de la bioquímica es el de varón, de edad avanzada y con obesidad (195). Destacamos que estas variables se relacionan de forma independiente con un curso clínico más desfavorable y son más prevalentes en los

pacientes con enfermedad hepática, como hemos visto anteriormente. Esto propicia que se trate de un subgrupo más susceptible de presentar alteración de la bioquímica hepática por COVID-19 (188).

Dentro de las enfermedades hepáticas, la que más se han relacionado con un peor pronóstico por COVID-19 es la cirrosis hepática (61,62,193). A este respecto, Sharma y cols. (196) afirman que la cirrosis hepática es un factor predictor independiente de afectación clínica respiratoria grave por COVID-19 e incrementa el riesgo de hospitalización y la mortalidad. Kushner y cols. (197), además de con la afectación respiratoria grave, asocian la COVID-19 con un mayor riesgo de descompensación de la cirrosis.

La disfunción inmune asociada a la cirrosis puede derivar en el aumento de morbimortalidad de estos pacientes durante la COVID-19 y se presenta con recuentos bajos de plaquetas y linfocitos (192). Además, debido al incremento en la activación de citoquinas producido por tormenta citotóxica, se generan fenómenos de apoptosis y necrosis en los hepatocitos. El hecho de que la reserva funcional hepática esté disminuida en la cirrosis, junto con el mayor riesgo de infecciones bacterianas inherente a esta entidad, puede desencadenar una descompensación hepática (198). Por último, en los pacientes con afectación grave por COVID-19, la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo y sepsis favorece la aparición de un fallo hepático agudo sobre crónico (199).

Por otra parte, es importante tener presente que el alcohol sigue siendo una causa relevante de cirrosis hepática, destacando que en nuestro estudio supuso la etiología del 60,9% de los cirróticos. Las medidas de aislamiento y distanciamiento social, junto con las repercusiones psicosociales de la pandemia, incrementaron el consumo de alcohol de forma global, así como una limitación en la asistencia a consultas

médicas, unidades de adicción o reuniones dirigidas a mantener la abstinencia enólica (197,200). Sirve como ejemplo que el 34,8% de los pacientes cirróticos de nuestro estudio admitían mantener un consumo de alcohol activo previo a la hospitalización por COVID-19.

Dirimir si es la COVID-19 o la propia cirrosis la causa del incremento de la morbimortalidad en los cirróticos es un asunto complejo. En este sentido, Bajaj y cols. (201) realizaron un estudio multicéntrico norteamericano con pacientes hospitalizados comparando pacientes cirróticos con COVID-19 (n=37), cirróticos sin COVID-19 (n=127) y con COVID-19 pero sin cirrosis (n=108). Apreciaron que los pacientes con COVID-19 y cirrosis presentaban mayor mortalidad que los pacientes con COVID-19 sin cirrosis (30% vs 13%) pero más similar a la de los pacientes con cirrosis sin COVID-19 (30% vs 20%). Además, los pacientes cirróticos con y sin COVID-19 presentaron tasas similares de UCI. De forma llamativa, los pacientes con cirrosis sin COVID-19 presentaron una mayor tasa de complicaciones asociadas a la cirrosis y un MELD más elevado comparado con los cirróticos con COVID-19, pero el desarrollo de fallo hepático sobre agudo fue similar en ambos grupos. No obstante, describen que el índice de comorbilidades de Charlson resultó ser la única variable predictora de mortalidad. Según estos autores, el desarrollo de eventos adversos se condiciona a la presencia de cirrosis, sin objetivar una clara influencia de la COVID-19.

Por el contrario, Sarin y cols. (202) realizaron un registro en 13 países asiáticos de pacientes con enfermedad hepática, 185 sin cirrosis y 43 con cirrosis de etiología predominante viral. En él se apreció que las variables del huésped más asociadas con el desarrollo de alteraciones de la bioquímica hepática fueron la diabetes y la obesidad en los no cirróticos y cirróticos, respectivamente. Además, un 20% de los cirróticos presentaron fallo hepático agudo sobre crónico u otras

descompensaciones hepáticas agudas en el momento del diagnóstico de COVID-19, presentando un empeoramiento de los parámetros de la bioquímica hepática en el 57% y una mortalidad del 43%. Tanto el incremento de la bilirrubina total como de la razón AST/ALT fueron predictores de mortalidad en cirróticos.

El punto que consideramos más interesante de este trabajo es que la descompensación de la cirrosis estuvo relacionada con la presencia de alteración de la bioquímica y de la función hepática relacionadas con la COVID-19, independientemente del tipo de descompensación (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia o infecciones). De manera adicional, las complicaciones respiratorias de la COVID-19 en cirróticos aumentaron la necesidad de UCI y mortalidad respecto a las mismas complicaciones en no cirróticos, siendo la afectación grave por COVID-19 más común en cirróticos descompensados respecto a compensados en el momento del ingreso hospitalario (71,4% vs 13,8%). Una complicación frecuente que relata este estudio fue la insuficiencia renal aguda, que en nuestro trabajo también se asoció con un peor pronóstico y se relacionó con fibrosis por EHGNA, pero no la estudiamos en pacientes con cirrosis. En esta misma línea, Qi y cols (192) describen que el principal causante del fallecimiento de su serie de pacientes cirróticos no fue debida al empeoramiento de la enfermedad hepática, sino que fue la afectación respiratoria.

Moon y cols. (193), en un trabajo con 103 pacientes cirróticos y 49 con enfermedad hepática no cirrótica, presentaron mortalidades del 12,2% en los no cirróticos y del 24%, 43% y 63% para los estadios Child-Pugh A, B y C, respectivamente, siendo la causa del fallecimiento la afectación pulmonar en el 78,7% y la hepática en el 12,2%. Además, mostraron que la descompensación hepática estaba fuertemente asociada con la COVID-19, incrementándose el riesgo de muerte del 26,2% al 63,2%.

En este mismo trabajo se describe que el 23,4% de los pacientes hospitalizado por COVID-19 con descompensación de la cirrosis no tenían síntomas respiratorios. De forma análoga, en nuestro estudio llama la atención que la tasa de pacientes con afectación clínica respiratoria leve fuera significativamente mayor en el grupo de cirróticos respecto al grupo sin enfermedad hepática crónica. En este sentido, y basado en que la sintomatología respiratoria en estos pacientes puede ser larvada o estar ausente, Boettler y cols. (62) recomiendan valorar ingreso hospitalario precoz en todos los pacientes cirróticos con COVID-19.

Otros autores también han relacionado los índices Child-Pugh y MELD con la evolución clínica. Marjot y cols. (63) realizaron un registro de 745 pacientes con enfermedad hepática hospitalizados por COVID-19 entre marzo y julio de 2020 en 130 centros de 29 países, siendo el 51,8% (386/745) cirróticos. Obtuvieron una mortalidad significativamente mayor en el grupo con cirrosis (32%) comparada con el grupo sin cirrosis (8%). Esta mortalidad se incrementaba según lo hacía el índice Child-Pugh, siendo del 19%, 35% y 51% para Child-Pugh A, B y C, respectivamente. Además, observaron que la principal causa de mortalidad (71%) era la patología respiratoria. El 46% de pacientes con cirrosis se descompensaron durante el ingreso, la mitad con un fallo hepático agudo sobre crónico, destacando que el 21% de estos pacientes descompensados no tenían síntomas respiratorios. El Child-Pugh, el historial de enolismo y la edad avanzada fueron factores independientes de mortalidad.

lavarone y cols. (64) realizaron un estudio multicéntrico de pacientes cirróticos hospitalizados por COVID-19 grave del 1 al 31 de marzo de 2020 con una muestra de 50 pacientes con el objetivo de valorar la mortalidad a 30 días. Apreciaron que, comparado con los valores previos al ingreso, la tasa de pacientes con MELD > 15 se incrementó significativamente del 13% al 26%, desarrollando un 28% un fallo

hepático agudo sobre crónico. La mortalidad a los 30 días fue del 34%, siendo la gravedad de la afectación respiratoria (según los índices CLIF-C y CLIF-OF) y la gravedad hepática (medida por el MELD) factores predictores independientes de mortalidad, con un tercio de los pacientes evolucionando de Child-Pugh A a Child-Pugh B-C tras el diagnóstico de COVID-19. Comparado con los valores previos al ingreso, las cifras de bilirrubina total, INR, ALT y creatinina se incrementaron significativamente, mientras que los valores de albúmina disminuyeron. Finalmente, la mortalidad fue mayor en aquellos pacientes con infecciones bacterianas asociadas a la cirrosis.

En este sentido, dado que el índice Child-Pugh se relaciona de forma inherente con la gravedad de los pacientes cirróticos, es lógico pensar que en la infección por COVID-19, como en cualquier otra enfermedad, la morbimortalidad se incrementa según lo hagan los valores del índice Child-Pugh. Es muy representativo al respecto el trabajo de Marjot y cols. (203) que describe un aumento progresivo de la mortalidad de forma paralela al incremento del Child-Pugh en las situaciones clínicas de necesidad de hospitalización, ingreso en UCI o ventilación invasiva, tal y como apreciamos en la Fig. 5.3.

Sarin y cols. (202) describen unos resultados similares para el índice MELD. Según estos autores, el aumento en el valor de este índice se relacionó con tasas más elevadas de descompensación de la cirrosis y de afectación clínica respiratoria grave por COVID-19. Sharma y cols. (196) también asocian el incremento de Child-Pugh y MELD con una mayor mortalidad.

	Mortality		
	Once hospitalized	Once admitted to ICU	Once receiving invasive ventilation
CLD without cirrhosis	8%	20%	21%
CP-A	22%	40%	52%
CP-B	39%	62%	74%
CP-C	54%	79%	90%

Figura 5.3. Mortalidad en cirrosis hepática según el índice Child-Pugh (CP) en hospitalizados, UCI o con ventilación invasiva por COVID-19. Extraído de: Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, IV, Moon AM, Stamataki Z, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 May 1;18(5): 348-64.

Algunos de nuestros resultados no coinciden con los mencionados en estos estudios. El más relevante, bajo nuestro punto de vista, es que no apreciamos que los pacientes con cirrosis presentaran un peor pronóstico respecto a los pacientes sin enfermedad hepática. Sin embargo, es necesario tener presente que nuestra cohorte de pacientes cirróticos tiene un tamaño muestral limitado y con mayor tasa de pacientes con afectación clínica respiratoria leve que los pacientes sin enfermedad hepática. De manera adicional, tuvimos un predominio de cirróticos compensados, con Child-Pugh A y con una tasa de descompensación de la cirrosis relativamente baja (37%).

Estas características particulares de nuestros pacientes probablemente justifiquen las diferencias obtenidas respecto a otros autores. En particular, la presencia de

pacientes con afectación clínica respiratoria leve y la alta tasa de pacientes compensados creemos que influyó en que no objetiváramos una mayor probabilidad de agravamiento clínico respiratorio en este grupo de pacientes, así como un incremento en la aparición del resto de eventos adversos. Por otra parte, como sucede con otros subgrupos de pacientes, consideramos que la presencia de cirrosis hepática pudo haber limitado la entrada en UCI de estos pacientes por presentar mayor comorbilidad.

Otro punto interesante de nuestros resultados es que el Child-Pugh al ingreso no se asoció con un peor pronóstico, si bien es cierto que predominaban los pacientes con buena función hepática, ya que el 80,4% tenían un Child-Pugh A antes del ingreso y únicamente en el 28,3% empeoró este índice durante la hospitalización. La evolución clínica favorable respecto a la hepatopatía, junto con el menor tamaño muestral, podrían explicar las diferencias obtenidas respecto a los estudios anteriores. Esta hipótesis se refuerza por trabajos como el de Qi y cols. (192) que presentan resultados similares en una serie pequeña de cirróticos donde la mayoría también estaban compensados. Sin embargo, sí que apreciamos relación entre algunos eventos adversos y el incremento del MELD.

Los pacientes con neoplasias, y específicamente hepatocarcinoma, han sido una población especialmente vulnerable durante la pandemia por COVID-19, porque presentan un aumento de la morbimortalidad tanto por la cirrosis hepática como por el proceso neoplásico asociado. Un estudio de Zhang y cols. (204) con 28 pacientes con cáncer, dos de ellos con hepatocarcinoma, observó que los pacientes oncológicos presentaban un peor pronóstico comparados con la población general, especialmente si tenían edad avanzada, comorbilidades o cirrosis hepática. Estos pacientes asociaban hipoproteinemias asociadas a un pobre estado nutricional, lo cual compromete la inmunidad y los hace más vulnerables a la infección. Por su parte,

Kuderer y cols. (205) en su trabajo de 928 pacientes de Norteamérica y España, que incluye pacientes con hepatocarcinoma, confirmaron que se trata de pacientes con un peor pronóstico. Además, concluyen que el hecho de presentar una neoplasia activa es un factor independiente de peor pronóstico, aunque sin diferencias según el tipo de neoplasia.

Tampoco debemos olvidar que, durante la pandemia (en especial los primeros meses), los pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma han sufrido modificaciones en sus protocolos de seguimiento y tratamiento debido a la restricción de exploraciones no urgentes y/o asistencia al centro sanitario. La *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, recomendó al inicio de la pandemia demorar el cribado del hepatocarcinoma un periodo de 2 meses, tras discutir riesgos y beneficios con el paciente (165). Además, los programas de cribado de varices esofagogástricas y de hepatocarcinoma dejaron de ser prioritarios y los procedimientos electivos como el trasplante hepático de donante vivo y el tratamiento loco-regional del carcinoma hepatocelular también se ralentizaron, probablemente condicionando una mayor progresión de la enfermedad y mortalidad.

Respecto a los procedimientos endoscópicos, la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y la Sociedad Española de Gastroenterología (AEG), en abril de 2020 publicaron conjuntamente un artículo de posicionamiento (206) en el que recomendaban mantener el funcionamiento de las unidades de endoscopias con medidas específicas para la COVID-19 evitando demoras en los procedimientos urgentes pero posponiendo (siempre más de 30 días) las exploraciones no urgentes cuyos pacientes hubieran presentado fiebre o clínica respiratoria los 15 días previos. Con el objetivo de mitigar este impacto se hizo hincapié en estrategias alternativas, como el uso de betabloqueantes no cardio-selectivos y la telemedicina (197,207).

Esta última se ha revelado como una herramienta muy útil para mantener el seguimiento de los pacientes, especialmente durante los periodos de mayor restricción en la movilidad, tanto que ha conseguido posicionarse como una herramienta cada vez más utilizada tras este periodo (208–210).

Sin embargo, tal y como refieren Téllez y cols. (211), el manejo de los pacientes con hepatopatía crónica avanzada es complejo por ser una población vulnerable, en la cual los cambios en los procesos asistenciales habituales incrementaron el riesgo de descompensación y mortalidad, incluso si no presentaron contagio por el SARS-CoV-2. También postulan, tal y como comentamos en la introducción, que la reubicación de los profesionales sanitarios especializados en hepatología en las unidades COVID-19, ha repercutido de forma negativo sobre estos pacientes.

Sirve como ejemplo ilustrativo de este último punto la encuesta a hepatólogos realizada por la Sociedad Italiana para el Estudio del Hígado entre abril y mayo de 2020. En ella confirmaron que procedimientos de práctica clínica habitual relacionados con la asistencia en consultas a cirróticos descompensados, la realización de paracentesis evacuadoras periódicas o el trasplante hepático había sufrido modificaciones durante la pandemia por COVID-19 (68).

Finalmente, destacamos la importancia de la educación sanitaria en poblaciones de riesgo, como es la cirrosis. Xiao y cols. (212) realizaron una intervención en 111 pacientes con cirrosis descompensada, a los que explicaron durante varias sesiones a través de WeChat las precauciones estándar para la prevención del contagio por SARS-CoV-2. Se comparó esta cohorte con otra de pacientes de otra provincia china que no había recibido esta información. Según describen, ninguno de los pacientes que recibieron la formación presentaron síntomas de COVID-19, frente a un 17% en el otro grupo.

## 5.9. OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS EN LA COVID-19.

Además de para EHGNA y cirrosis hepática, en nuestro trabajo también se ha valorado el impacto de la COVID-19 en otras enfermedades hepáticas crónicas como VHB, VHC y hepatitis autoinmune.

En el caso del VHB se ha postulado que la disfunción inmune causada este virus pueda jugar un papel importante en la progresión de la infección por COVID-19 (26). Es importante tener presente que la prevalencia de VBH en estos pacientes es baja pero no despreciable, con tasas de Ag HBs del 0,11% y Ag HBc del 1,99% en una cohorte de pacientes COVID-19 grave hospitalizados en un centro de referencia de México (213). Este trabajo también refiere que la cobertura vacunal del VHB en estos pacientes era subóptima. Por otra parte, se trata una situación relevante ya que están publicados el caso de un paciente de 24 años sin enfermedades previas hospitalizado por afectación clínica moderada por COVID-19 que presentó una hepatitis aguda fulminante por VHB con fallo multiorgánico y muerte (214), y el de una hepatitis aguda fulminante por reactivación del virus (215).

Zhou y cols. (216), en un estudio con 105 pacientes con VHB hospitalizados por COVID-19, describen incrementos significativos durante la hospitalización de los parámetros de la bioquímica hepática, principalmente ALT (21%) y AST (27,6%), así como desarrollo de fallo hepático agudo sobre crónico en 4 de estos pacientes. Adicionalmente, objetivaron que la afectación clínica respiratoria grave y la mortalidad fue mayor en aquellos pacientes que presentaron estos incrementos en los parámetros de la bioquímica hepática. Chen y cols. (217) destacan que los pacientes con VHB son más susceptibles de presentar una peor evolución clínica. Sin embargo, otros estudios no encuentran relación entre esta enfermedad y un curso clínico más desfavorable de la COVID-19 (50,51). En esta misma línea, un

trabajo de 24 pacientes de China no mostró diferencias respecto a afectación clínica respiratoria grave y estancia hospitalaria (218).

Respecto al VHC un estudio que realizó un cribado de SARS-CoV-2 a pacientes con VHC describe en estos unas tasas de contagio por el SARS-CoV-2 del 6,2% (219), sugiriendo que VHC podría incrementar el riesgo de contraer COVID-19. De forma complementaria, otros dos trabajos han valorado la prevalencia de VHC en pacientes hospitalizados por COVID-19, con tasas de anti-VHC del 0,66% (213) y de RNA VHC del 0,10% (220).

En este mismo sentido, un trabajo realizado en nuestro centro obtuvo rentabilidad en el cribado de VHC en pacientes hospitalizados por COVID-19 (221). En él analizamos la implantación de un sistema automático de alertas para detección de VHC durante un periodo que coincide con el de la pandemia (15/03/2020 al 15/12/2021). Observamos que el 11,7% (20/171) de los nuevos diagnósticos de VHC procedían de la unidad COVID-19. De manera adicional, un trabajo con 975 pacientes VHC hospitalizados por COVID-19 concluyó que los pacientes con VHC eran más propensos a precisar hospitalización, pero sin presentar un riesgo mayor de eventos adversos (222).

La recomendaciones de la AALSD para estos pacientes son realizar cribado de VHB y VHC en todos los que presenten alteración de la bioquímica hepática, mantener siempre que sea posible el tratamiento antiviral durante la COVID-19 y valorar iniciar tratamiento antiviral para VHB en pacientes no tratados pero que sospeche un brote o reactivación de esta enfermedad (165). Esta situación preocupó a autoridades sanitarias y sociedades científicas porque la pandemia por COVID-19 ralentizó significativamente los programas de detección y tratamiento de hepatitis víricas con el riesgo de incremento de cirrosis y hepatocarcinoma (62).

También existe un trabajo que describe un aumento de casos de hepatitis aguda por virus A en el contexto de la COVID-19 (223). Es llamativo que también se han publicado un caso de hepatitis aguda fulminante por este virus (224) y otro con hepatitis grave por coinfección entre hepatitis A y virus herpes simple (225) en este contexto. En nuestro estudio ningún paciente presentó una hepatitis aguda por virus A durante la hospitalización por COVID-19.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) son muy poco prevalentes, lo cual dificulta que puedan obtenerse series con muestras representativas. Sin embargo, destaca un trabajo multicéntrico europeo y estadounidense de Efe y cols. (226) con 110 pacientes con hepatitis autoinmune hospitalizados por COVID-19 que observó que el curso clínico de la COVID-19 no fue más desfavorable para los pacientes inmunosuprimidos ni el mantenimiento de la inmunosupresión se asoció con eventos adversos, aunque este no normalizó las alteraciones de la bioquímica hepática. No obstante, sí que observó una asociación entre pacientes con hepatitis autoinmune en fase de cirrosis y una mayor probabilidad de afectación clínica respiratoria grave.

Se han publicado varios casos clínicos de pacientes con un brote de hepatitis autoinmune supuestamente desencadenado por COVID-19 (227–229). En este sentido, la *European Association for the Study of Liver* (EASL) recomienda no reducir la medicación inmunosupresora en estos pacientes durante la COVID-19, con la excepción de circunstancias concretas como linfopenia grave farmacológica o infección bacteriana o fúngica grave (62). Por otra parte, la AASLD recomienda que ante la elevación de los parámetros de la bioquímica hepática en pacientes con hepatitis autoinmune no se considere que es un brote de la enfermedad sin confirmación histológica (165).

El estudio de la COVID-19 en pacientes con colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria ha sido mucho menos estudiado, probablemente por la baja prevalencia de estas entidades y la dificultad de conseguir series de pacientes, tal y como nos sucedió a nosotros. Existen casos clínicos aislados de pacientes diagnosticados tras la COVID-19, destacando un síndrome de solapamiento con la hepatitis (230) o de una colangitis esclerosante secundaria tras una COVID-19 grave (231).

En nuestro estudio no apreciamos que el grupo de pacientes con enfermedad hepática no cirrótica tenga un riesgo aumentado de afectación clínica respiratoria grave o eventos adversos respecto a los pacientes sin enfermedad hepática, sin influir tampoco el grado de fibrosis. Estos resultados son congruentes con los de la literatura; si bien es cierto que nuestro tamaño muestral, al igual que el de la mayoría de los estudios, es pequeño y ello puede condicionar la obtención de resultados fiables. De forma llamativa, en nuestro estudio, apreciamos que el agravamiento respiratorio es significativamente menor en estos pacientes respecto a los que no presentan enfermedad hepática. Este hallazgo creemos que es debido a un efecto del bajo tamaño muestral y, por tanto, no es sensato concluir que la enfermedad hepática no cirrótica sea un factor protector en este sentido.

#### 5.10. BÚSQUEDA DE LA ALTERACIÓN DE LA BIOQUÍMICA HEPÁTICA: ENCUESTA.

En el momento en que realizamos la encuesta para determinar el grado de búsqueda de la alteración de la bioquímica hepática por los facultativos que tratan pacientes con COVID-19 no existían estudios publicados similares y tampoco los ha habido

posteriormente, según nuestro conocimiento. Debido a que era un aspecto novedoso creamos una encuesta para tal fin.

En esta encuesta apreciamos que los porcentajes de búsqueda de la alteración de la bioquímica hepática por parte de los facultativos en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes con COVID-19 no superaron el 60% en ninguno los supuestos clínicos. La búsqueda rutinaria de la alteración de la bioquímica hepática se realizó en el 54,9%, pero en el 36,4% se realizaba únicamente si el paciente precisaba hospitalización. Por el contrario, la opción de no determinar nunca la alteración de la bioquímica hepática resulto baja (6,4%).

El principal motivo para realizar búsqueda de la alteración de la bioquímica hepática fue por estar incluido en el protocolo del centro hospitalario, con un porcentaje elevado (72,3%). Sin embargo, el porcentaje fue sensiblemente menor cuando se realizaba por considerar que la alteración de la bioquímica hepática presenta implicaciones pronósticas (27,7%) o por realizar una búsqueda activa de la misma (23,1%). Por tanto, a pesar de estando protocolizado en algunos centros, no se realizó una búsqueda sistemática de la alteración de la bioquímica hepática.

En cuanto al seguimiento de los pacientes que no presentaban alteración de la bioquímica hepática al ingreso, apenas se realizó un cribado de afectación hepática diario durante la hospitalización (21,4%). Incluso en casos de hepatopatía conocida, la búsqueda diaria de la alteración de la bioquímica hepática mantuvo porcentajes bajos (36,4%). En ambos escenarios, la búsqueda esporádica de la alteración de la bioquímica hepática fue más frecuente (43,9% y 38,2%, respectivamente). Resultó llamativo que únicamente en el 31,2% de los pacientes que eran dados de alta con alteración de la bioquímica hepática se programara un seguimiento analítico posterior, independientemente de si habían presentado gravedad o evolución clínica

tórpida. Se desprende de estos resultados que la búsqueda y monitorización de alteración de la bioquímica hepática durante y tras la hospitalización también resultó subóptima.

Respecto al impacto de la alteración de la bioquímica hepática en el manejo de los pacientes por parte de los facultativos encuestados, observamos que solamente el 13,3% realizaba cambios o intensificación de tratamiento cuando la alteración de la bioquímica hepática aparecía, siendo mucho más habitual la opción de realizar exploraciones complementarias y/o valorar hepatotoxicidad farmacológica (46,8%). No existen estudios que indiquen cual es la mejor estrategia en este sentido, pero en nuestra opinión sería interesante investigar sobre la efectividad de un tratamiento farmacológico más agresivo en estos pacientes.

Como hemos observado, los pacientes con COVID-19 habitualmente son tratados con corticoides, los cuales presentan potencial de reactivación de VHB (232). Existen dos estudios que han evaluado el riesgo de reactivación en esta enfermedad y, aunque esta situación no se considere de alto riesgo, sí recomiendan el cribado serológico sistemático mediante Ag HBs y anti-HBc (65,233). El efecto de otros inmunomoduladores ampliamente empleados para la COVID-19 como tocilizumab o baricitinib ha sido estudiado de forma menos exhaustiva en esta patología, pero trabajos con pacientes con artritis reumatoide recomiendan el cribado antes del inicio del tratamiento, así como realizar profilaxis antiviral en casos seleccionados (66,67).

A pesar de ello, la determinación de virus de hepatitis B solo se realizó sistemáticamente por el 36,4% de los encuestados. Este porcentaje fue todavía más bajo si el paciente presentaba alteración de la bioquímica hepática y el 19,7% únicamente las realizaban si pensaban iniciar un tratamiento inmunomodulador.

Además, el 25,4% refirió no realizar nunca estas determinaciones. Consideramos que estos resultados son deficientes y recomendamos realizar esta determinación al diagnóstico de la COVID-19, ya que en muchas ocasiones la necesidad de instaurar el tratamiento inmunomodulador es urgente.

Finalmente, predominaron los encuestados que consideraban que existe una asociación no relevante entre la alteración de la bioquímica hepática y la gravedad y evolución clínica del paciente. Por contra, únicamente el 9,8% consideraron que esta relación es relevante, siendo este porcentaje similar para la mayoría los subgrupos según la especialidad. La excepción la constituyen Anestesia/Intensivos, que presentaron un porcentaje mayor (26%), probablemente porque atienden a pacientes más graves en la UCI o Reanimación y porque se ha descrito asociación entre alteración de la bioquímica hepática y necesidad de ingreso en estas unidades. Queremos destacar que un porcentaje no desdeñable (14,5%) eligió la respuesta NS/NC a esta pregunta.

En nuestra opinión estos resultados sugieren que es necesario concienciar sobre la importancia de la alteración de la bioquímica hepática como factor de gravedad y evolución clínica desfavorable, así como recordar la importancia de la determinación de serología VHB antes de iniciar tratamiento inmunosupresor.

## 5.11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio, que son las siguientes:

- El periodo analizado es previo a la vacunación masiva para la COVID-19, por lo que la muestra poblacional incluida difiere de la actual, en su mayor parte vacunada. Aunque se incluye la variable vacunación en el análisis multivariante, el porcentaje de vacunados es muy bajo (0,9%). Para solventar esta importante limitación se realiza un análisis adicional en forma de adenda que se incluye en el siguiente capítulo.
- Se trata de un estudio retrospectivo. Sin embargo, la determinación de los parámetros de bioquímica hepática se realizó de forma protocolizada para todos los pacientes hospitalizados.
- Es unicéntrico en su mayor parte, aunque el tamaño muestral para las fases 1 y 2 fue elevado y no inferior al de algunos metaanálisis y revisiones sistemáticas.
- Para la fase 3, a pesar de realizar un registro multicéntrico, la muestra obtenida de pacientes con enfermedad hepática fue bajo, especialmente para pacientes con enfermedad hepática no cirrótica. Para algunas enfermedades, como la hepatitis autoinmune o la colangitis esclerosante primaria, la muestra fue poco representativa, mientras que no se obtuvieron pacientes con colangitis biliar primaria. Esta limitación es probable que condicionara la obtención de resultados, aunque como hemos visto no difieren de los publicados y sigue habiendo debate en este punto.
- En los pacientes no hospitalizados hubo un porcentaje muy alto de exclusión por datos clínicos y/o analíticos insuficientes y el seguimiento de esta corte fue muy deficiente por el mismo motivo. Ello, el único resultado

representativo que obtuvimos en esta cohorte fue la asociación entre alteración de la bioquímica hepática y necesidad de hospitalización.

- No se realizó una valoración dirigida al diagnóstico de EHGNA en los pacientes incluidos, por lo que esta entidad es un potencial factor de confusión con un claro infradiagnóstico. Sin embargo, para minimizar su impacto se han empleado estrategias como la detección de alteración de la bioquímica hepática preingreso, el empleo sistemático de índices de esteatosis y fibrosis hepática y el registro de las variables enolismo y obesidad.
- El score HSI solo se pudo detectar en el 50%, aproximadamente por no disponer en el resto de un índice de masa corporal reciente.
- No disponemos de las fracciones de bilirrubina total para elevaciones entre 1-1,5 veces su LSN.
- El ámbito geográfico y número de participantes de la encuesta fueron limitados.

## 5.12. FORTALEZAS E INTERÉS ACTUAL DEL ESTUDIO.

El principal interés de este trabajo es que realiza una valoración directa, integral, completa y desde distintas perspectivas de la alteración de la bioquímica hepática como factor independiente de mal pronóstico excluyendo el efecto de confusión de otros factores etiológicos. A pesar de que existe una amplia variedad de trabajos sobre esta temática, la mayoría analizan resultados parciales o se centran en los primeros meses de pandemia por COVID-19, por lo que nuestro trabajo aporta una visión más global en cuanto a variables y asociaciones analizadas y contempla un periodo de inclusión más prolongado, lo cual permite una mejor valoración del impacto de las distintas variantes. Además, la adenda del capítulo 6 realiza un

análisis novedoso, que es comparar estos resultados con una población de pacientes vacunados de finales de 2021 y principios de 2022.

### 5.13. PREGUNTAS SIN RESPONDER Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

- Posibles diferencias clínicas y pronósticas de la alteración de la bioquímica hepática en función de las variantes del SARS-CoV-2.
- Influencia del número de anticuerpos contra SARS-CoV-2 tras la vacunación en la prevención de la aparición de la alteración de la bioquímica hepática.
- Pronóstico clínico en función de si la alteración de la bioquímica hepática se origina por predominio del daño hepático directo por el SARS-CoV-2 en el hepatocito o por otros mecanismos etiopatogénicos.
- Utilidad de estrategias de intensificación de tratamiento en pacientes hospitalizados con alteraciones de la bioquímica hepática y su impacto en el pronóstico.
- Estrategias farmacológicas de prevención de la aparición de las alteraciones de la bioquímica hepática y su impacto en la evolución clínica.

# Capítulo 6: Adenda.

## Alteración de la bioquímica hepática y pronóstico por COVID-19 en pacientes vacunados



## 6.1. INTRODUCCIÓN.

Tal y como se ha comentado en el apartado de limitaciones, la muestra poblacional en la que se basa la fase 2 de nuestro estudio presenta una tasa de vacunación para el SARS-CoV-2 muy baja (0,9%). Pese a que no hemos apreciado en nuestros resultados un influencia de la vacunación con la presencia de alteración de la bioquímica hepática ni con los eventos adversos, en septiembre de 2022 la tasa de vacunación completa en la población española alcanzaba el 93% (73), por lo que nuestros resultados previos podrían no ser extrapolables a la población actual.

En el momento de depósito de esta tesis no existían estudios comparativos específicos que analizaran de forma directa si la asociación entre alteración de la bioquímica hepática y afectación clínica respiratoria y eventos clínicos adversos observada en pacientes no vacunados, se mantiene o sufre variaciones en los pacientes vacunados para el SARS-CoV-2.

Respecto a la vacuna, resulta llamativo que se han descrito casos de hepatitis aguda tras la vacunación sin otro claro desencadenante, cuyo origen podrían ser fenómenos inmunológicos inmunomediados desencadenados por la respuesta inmune del paciente ante la proteína S del virus (234,235), aunque las prevalencias descritas son bajas (236).

Nuestra hipótesis es que estas asociaciones pronósticas siguen siendo significativas pese a las estrategias de vacunación. El objetivo principal es valorar si la relación entre alteración de bioquímica hepática y peor pronóstico de COVID-19 se mantiene en la población vacunada. El objetivo secundario es determinar si existen diferencias en las asociaciones entre las cohortes de pacientes vacunados y no vacunados para SARS-CoV-2.

## 6.2. PACIENTES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de pacientes adultos sin enfermedad hepática, excepto enfermedad por hígado graso no alcohólica, que precisaron hospitalización por afectación clínica respiratoria por COVID-19 en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia del 1 de octubre de 2021 al 20 de enero de 2022. Fue imprescindible que la paciente presentara la pauta de vacunación completa para ser incluido, la cual consiste en 2-3 dosis según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana.

De forma análoga con la cohorte de la fase 2 del estudio previo, se valoró la asociación de la alteración de la bioquímica hepática con la afectación clínica respiratoria por COVID-19 y con los eventos adversos (agravamiento clínico respiratorio, necesidad de UCI, estancia hospitalaria y muerte). Posteriormente, se realizó un estudio comparativo de estas asociaciones entre el grupo de pacientes vacunados y el grupo de pacientes de la fase 2 del estudio previo que no hubieran recibido ninguna dosis de vacuna para SARS-CoV-2, que corresponde al 99,1% de su total.

El resto de los criterios de inclusión y exclusión, la definición de variables al diagnóstico de COVID-19, de alteración de la bioquímica hepática (inicial y global), afectación clínica respiratoria y eventos adversos (agravamiento clínico, necesidad de UCI, estancia hospitalaria y mortalidad) fueron definidas de manera idéntica a la de la fase 2 del estudio previo. De forma adicional, se excluyeron los pacientes asintomáticos al inicio de la hospitalización, por su escasa relevancia en el análisis previo. Consideramos importante recordar que los pacientes hospitalizados con COVID-19 pero cuyo motivo de hospitalización no fue la afectación clínica respiratoria de esta enfermedad eran excluidos.

Las variables sociodemográficas analizadas en el paciente vacunado fueron: edad, sexo y obesidad (IMC > 30). Las comorbilidades fueron valoradas mediante el índice normalizado de Charlson y la presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico mediante los índices HSI para esteatosis hepática y FIB-4 y APRI para fibrosis hepática, tomando los valores de AST, ALT y plaquetas previos a la hospitalización en los 12 meses previos en caso de presentar alteración de la bioquímica hepática al inicio de la hospitalización, de idéntica manera a la empleada en el estudio previo.

En los pacientes con alteración de la bioquímica hepática se registraron los valores iniciales de bilirrubina total, AST, ALT, FA y GGT, así como su valor máximo según las veces que superaron su LSN.

El análisis estadístico realizó inicialmente un estudio descriptivo que mostró porcentaje, media con desviación estándar y/o mediana según las variables fueran cuantitativas o cualitativas. Para el análisis inferencial se obtuvo una potencia del 81,4% para detectar como significativamente distintas tasas del 75% y 80% para dos grupos de pacientes (p.ej. pacientes con o sin alteración de la bioquímica hepática) con un nivel de confianza del 95%. Las pruebas estadísticas empleadas fueron regresión logística múltiple binaria no ajustada y posteriormente ajustada para las variables significativas en el primer análisis, mostrando OR e IC95%. Para la estancia hospitalaria se empleó el t-test para muestras independientes, para la mortalidad el HR y para los parámetros de bioquímica hepática se empleó el test ANOVA. También se emplearon Chi<sup>2</sup>, test de Fischer y U de Mann-Whitney. El nivel de significatividad estadística fue  $p < 0,05$ .

## 6.3. RESULTADOS.

### 6.3.1. Flujo de pacientes.

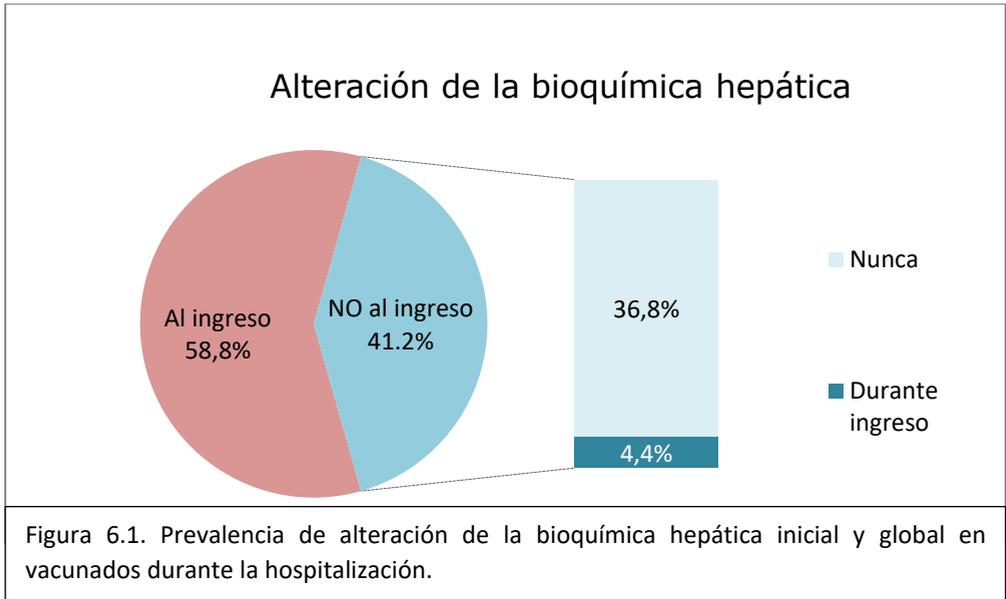
Se registraron 323 pacientes hospitalizados con COVID-19 durante el periodo de tiempo seleccionado. De estos, se excluyeron 35 porque el motivo de ingreso no fue la afectación clínica respiratoria. De los pacientes restantes, el 20,8% (60/288) también fueron excluidos por no estar vacunados o no tener la pauta de vacunación completa. Por tanto, fueron incluidos 228 pacientes.

De la cohorte de pacientes no vacunados de la fase 2 del estudio previo se excluyeron 18 pacientes por presentar pauta de vacunación completa o incompleta y 10 pacientes asintomáticos. Por tanto, de los 2075 pacientes iniciales fueron incluidos 2047, que corresponde al 98,6% de la muestra inicial. De esta forma, la muestra global consistió en 2275 pacientes.

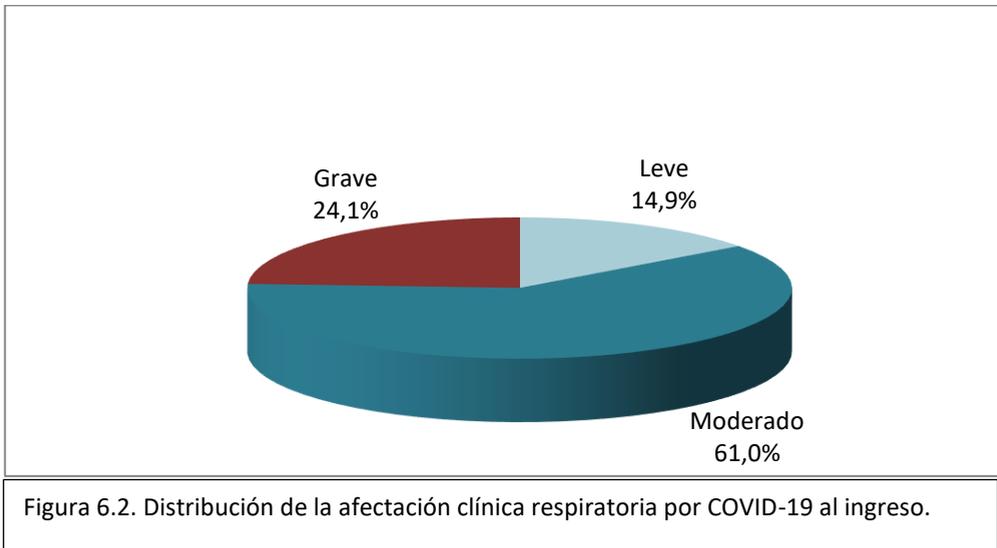
### 6.3.2. Pacientes vacunados para SARS-CoV-2.

En esta cohorte predominaron los pacientes varones (56,6%, 99/228) con una edad media de  $61,9 \pm 17,4$  años y rango de 20 a 99 años.

La prevalencia de la alteración de la bioquímica hepática global fue del 63,2% (144/228, IC95%: 56,9-69,4%). La prevalencia de la alteración de la bioquímica hepática inicial fue del 58,8% (134/228), mientras que el restante 4,4% (10/228) la desarrollaron durante la hospitalización (Fig. 6.1).



La afectación clínica respiratoria por COVID-19 predominante al ingreso fue la moderada (61%, 139/228), seguida de la grave (24,1%, 55/228) y la leve (14,9%, 34/228) (Fig. 6.2).



Entre los pacientes con alteración de la bioquímica hepática inicial predominaron los pacientes con afectación moderada (64,5%, 86/134), seguida de la grave (35,1%, 57/139); mientras que la leve fue anecdótica (0,7%, 1/139). En cambio, en los pacientes sin alteración de la bioquímica hepática, a pesar de que también predominó la afectación clínica moderada (56,4%, 53/94), se observó un claro incremento de la leve (35,1%, 33/94) y un descenso de la grave (8,5%, 8/94).

Se observó que los **pacientes con alteración de la bioquímica hepática presentaron una probabilidad de presentar afectación clínica moderada/grave 8 veces mayor que los leves** (OR 8,13, IC95%: 5,0-13,3,  $p < 0,001$ ). Esta asociación se mantenía comparando los pacientes con afectación grave respecto a la leve/moderada (OR 1,82, IC94%: 1,50-2,21,  $p < 0,001$ )

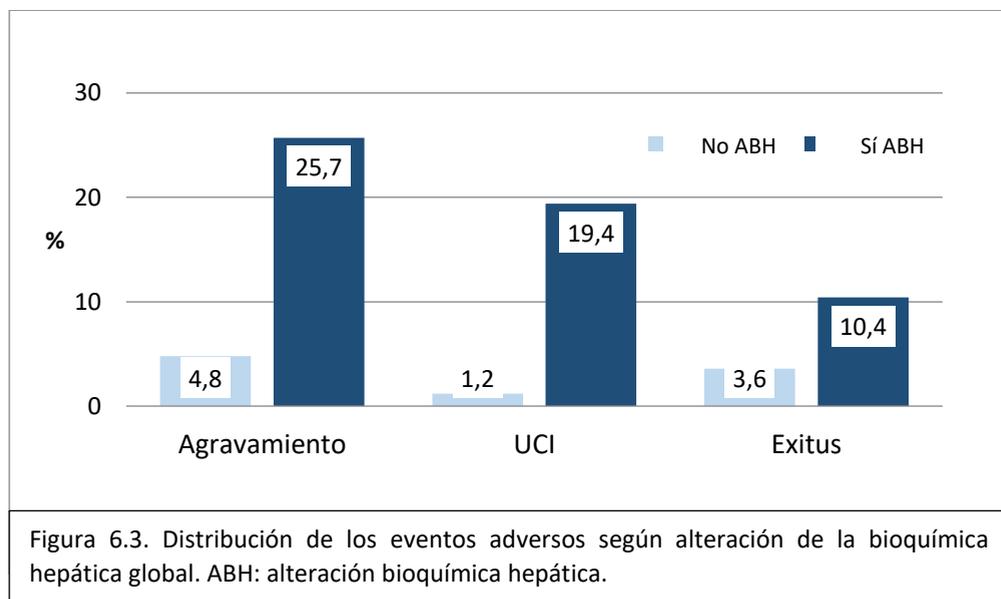
No hubo asociación significativa entre la presencia de alteración de la bioquímica hepática y las variables demográficas y comorbilidades del paciente (Tabla 6.1).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	1,04	0,61 – 1,79	0,884
<b>Edad</b>		0,99	0,98 – 1,01	0,863
<b>Obesidad</b>	No	1		
	Sí	1,66	0,82 – 3,37	0,157
<b>Charlson</b>		1,03	0,93 – 1,14	0,576
<b>FIB-4</b>		0,96	0,69 – 1,33	0,792
<b>APRI</b>		5,87	0,59 – 58,9	0,132
<b>HSI</b>		1,00	0,95 – 1,06	0,977

Tabla 6.1. Asociación entre alteración de la bioquímica hepática y variables del paciente: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de daño. Estimación de OR no ajustados.

En relación con los eventos adversos, la tasa global de agravamiento clínico respiratorio fue del 18% (41/228, IC95%: 13-23%), la de necesidad de ingreso en UCI del 12,7% (29/228, IC95%: 8,4-17%) y la de fallecimiento del 7,9% (18/228, IC95%: 4,4-11,4%). Finalmente, la estancia media de los pacientes que no fallecieron resultó ser de  $6,8 \pm 5,4$  días.

Analizando estos eventos clínicos adversos según la presencia o ausencia de alteración de la bioquímica hepática, apreciamos como las tasas son visualmente mayores en el grupo con alteración de la bioquímica hepática (Fig. 6.3).



El análisis inferencial mostró que la **alteración de la bioquímica hepática global fue un mal factor pronóstico** con influencia significativa (OR 6,92, IC95%: 2,37-20,2,  $p < 0,001$ ) **sobre el agravamiento clínico**. Así, un paciente con alteración de la bioquímica hepática multiplicaba en casi 7 veces su riesgo de agravamiento clínico respecto a uno sin daño (Tabla 6.2).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	6,92	2,37 – 20,2	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 6.2. Asociación entre agravamiento y alteración de la bioquímica hepática global: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR no ajustado.

De manera complementaria, el análisis estadístico ajustado a las comorbilidades del paciente mostró que la alteración de la bioquímica hepática fue la única variable significativamente con influencia en el agravamiento (Tabla 6.3).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	23,5	2,69 – 205,4	<b>0,004</b>
<b>Obesidad</b>	No	1		
	Sí	3,23	0,84 – 12,5	0,089
<b>Charlson</b>		0,93	0,75 – 1,15	0,481
		2,06	0,79 – 5,41	0,141
<b>FIB-4</b>		0,27	0,01 – 25,5	0,569
<b>APRI</b>		0,98	0,88 – 1,11	0,787
<b>HSI</b>				

Tabla 6.3. Asociación entre agravamiento y alteración de la bioquímica hepática global ajustado por variables clínicas: resultados de modelos de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR ajustado.

La **alteración de la bioquímica hepática incrementó significativamente el riesgo de ingreso en UCI** (OR 20,0, IC95%: 2,67-150,2, p 0,004), concretamente multiplicando por 20 esta probabilidad (Tabla 6.4).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	20,0	2,67 – 150,2	<b>0,004</b>

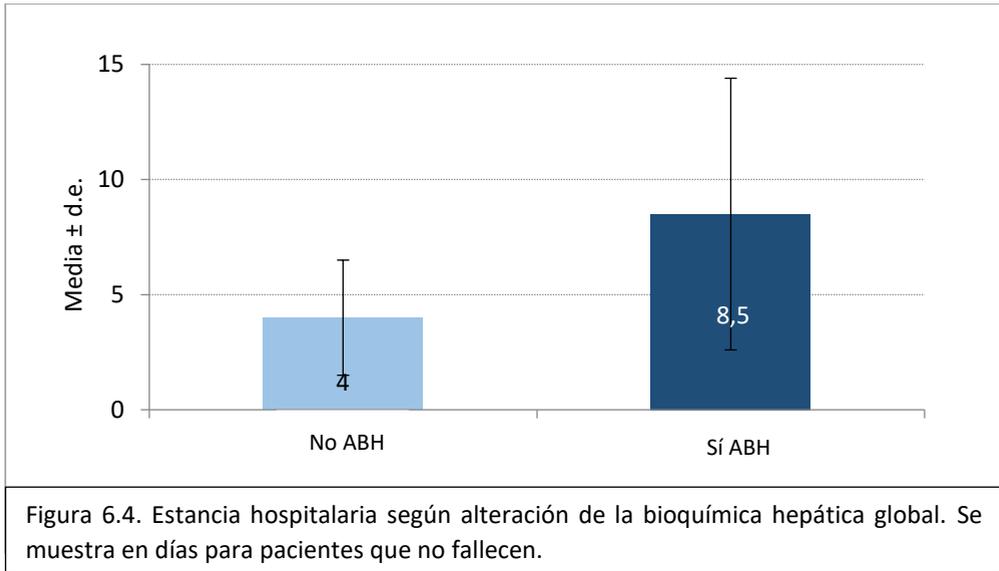
Tabla 6.4. Asociación entre necesidad de UCI y alteración de la bioquímica hepática global: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de UCI. Estimación de OR no ajustado.

El análisis multivariante confirmó que la alteración de la bioquímica hepática continuaba siendo el factor pronóstico más importante. Sin embargo, la obesidad y un índice HSI bajo también aumentaron la probabilidad de ingreso en UCI (Tabla 6.5).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	15,4	2,01 – 110,1	<b>0,011</b>
<b>Obesidad</b>	No	1		
	Sí	13,8	2,52 – 76,4	<b>0,003</b>
<b>Charlson</b>		0,92	0,71 – 1,19	0,533
<b>FIB-4</b>		1,18	0,33 – 4,27	0,802
<b>APRI</b>		0,21	0,01 – 25,5	0,652
<b>HSI</b>		0,84	0,72 – 0,99	<b>0,034</b>

Tabla 6.5. Asociación entre necesidad de UCI y alteración de la bioquímica hepática global ajustado por variables clínicas: resultados de modelos de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de UCI. Estimación de OR ajustado.

**La estancia hospitalaria fue mayor por el grupo con alteración de la bioquímica hepática (8,5 vs 4 días) (Fig. 6.4).** Según el t-test la duración del ingreso se prolongó significativamente si el paciente presentaba alteración de la bioquímica hepática ( $p < 0,001$ ).



El análisis mediante una prueba ANOVA multifactorial ajustada a las variables del paciente confirmó que la única variable asociada con una mayor estancia era la alteración de la bioquímica hepática (Tabla 6.6).

	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Obesidad</b>	0,156
<b>Charlson</b>	0,067
<b>FIB-4</b>	0,518
<b>APRI</b>	0,954
<b>HSI</b>	0,575

Tabla 6.6. Tiempo medio de ingreso según alteración de la bioquímica hepática ajustado a variables: resultados de prueba F del modelo ANOVA

La alteración de la bioquímica hepática también resultó ser un mal factor pronóstico para la supervivencia; aunque no alcanzó la significatividad estadística (OR 3,14, IC95%: 0,88-11,2, p 0,078). Un paciente con esta alteración tuvo un riesgo más de 3 veces superior de fallecer respecto a uno sin ella (Tabla 6.7).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	3,14	0,88 – 11,2	0,078

Tabla 6.7. Asociación entre mortalidad y alteración de la bioquímica hepática global: resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de mortalidad. Estimación de OR no ajustado.

El impacto de la alteración de la bioquímica hepática fue similar (fuerte tendencia) en el modelo ajustado, donde la obesidad emergió como factor asociado significativamente con la probabilidad de muerte y el FIB-4 exhibió una fuerte tendencia (Tabla 6.8).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	8,20	0,84 – 79,8	0,070
<b>Obesidad</b>	No	1		
	Sí	10,1	1,30 – 78,5	<b>0,027</b>
<b>Charlson</b>		0,92	0,67 – 1,25	0,596
<b>FIB-4</b>		4,18	0,97 – 17,9	0,055
<b>APRI</b>		0,01	0,00 – 12,1	0,153
<b>HSI</b>		0,86	0,71 – 1,04	0,110

Tabla 6.8. Asociación entre mortalidad y alteración de la bioquímica hepática global ajustado por variables clínicas: resultados de modelos de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de mortalidad. Estimación de OR ajustado.

### 6.3.3. Comparación entre pacientes vacunados y no vacunados.

La comparación de las variables sociodemográficas y comorbilidades de las dos cohortes arrojó diferencias entre ambas. Así, los pacientes vacunados resultaron ser más jóvenes y con mayor obesidad y esteatosis hepática y menor fibrosis hepática que los no vacunados. Por el contrario, no se observaron diferencias respecto a las comorbilidades ni al sexo (Tabla 6.9).

En ambos grupos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico específico para la COVID-19 de forma prácticamente universal, concretamente un 99,6% (2038/2047) en los no vacunados y un 100% (228/228) en los vacunados, sin presentar diferencias significativas entre ambos grupos (p 1,0, test de Fischer).

Variable	Vacunados	No vacunados	OR	IC95%	p-valor
Número pacientes	228	2047			
Sexo masculino	56,6% (129)	51,6 % (1056)			
Sexo femenino	43,4% (99)	48,4 % (991)	1,39	1,05-1,83	0,218
Edad	61,9 ± 17,4	66,5 ± 17,7	0,99	0,98-0,99	<b>0,001</b>
Obesidad	20,6% (47)	13% (267/1194)	0,57	0,40-0,81	<b>0,002</b>
HSI	39,3 ± 6,3	37,4 ± 6,4	1,05	1,02-1,08	<b>0,002</b>
FIB-4	1,38 ± 0,82	1,86 ± 1,3	0,61	0,51-0,72	<b>&lt; 0,001</b>
APRI	0,31 ± 0,15	0,34 ± 0,2	0,34	0,14-0,84	<b>0,02</b>
Índice de Charlson	3,66 ± 2,61	3,76 ± 2,98	0,99	0,94-1,04	0,632

Tabla 6.9. Características basales de los pacientes vacunados y no vacunados.

La prevalencia de la alteración de la bioquímica hepática inicial resultó muy similar en ambos grupos. Sin embargo, la global fue distinta, debido a que en el grupo de

vacunados únicamente el 4% desarrollaron estas alteraciones durante el ingreso, mientras que la tasa fue del 16,8% para los no vacunados (Fig. 6.5).

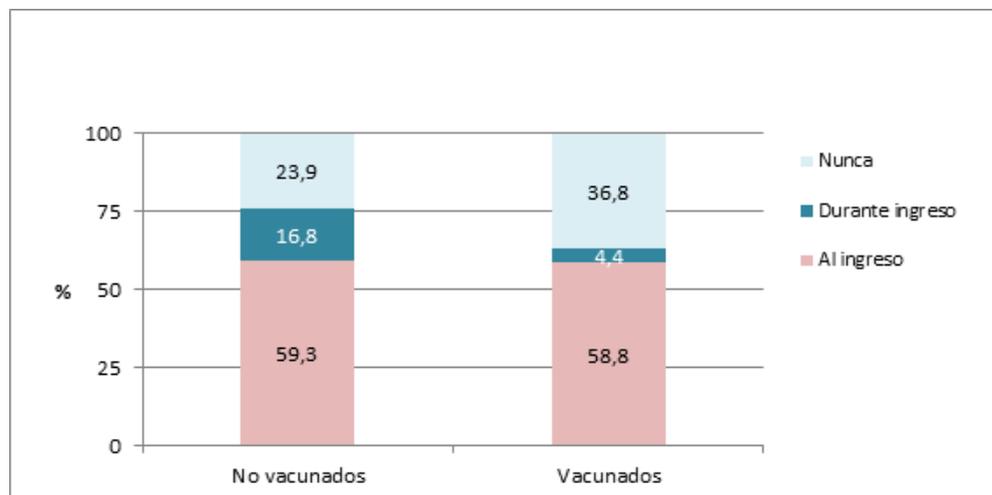
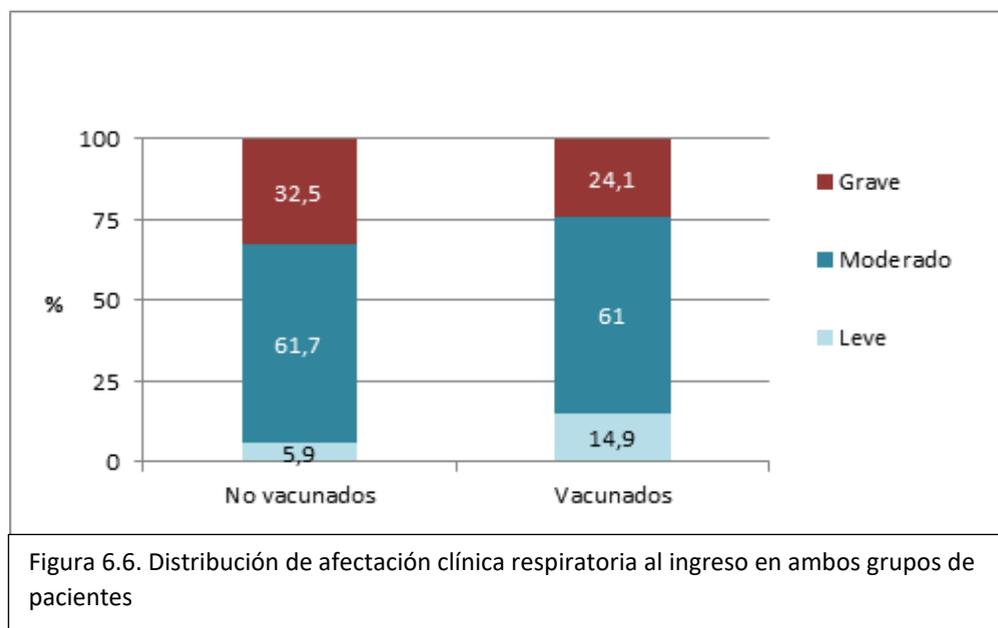


Figura 6.5. Tasa de alteración de la bioquímica hepática según su momento de aparición en vacunados y no vacunados.

Estadísticamente las tasas de alteración de la bioquímica hepática inicial fueron similares (OR 0,98, IC95%: 0,74-1,29,  $p$  0,887), pero sin embargo estas alteraciones aparecieron con menor frecuencia en vacunados respecto a no vacunados durante la hospitalización (OR 0,17, IC95%: 0,09-0,33,  $p$ <0,001). Por tanto, **un paciente vacunado tuvo un 83% menos riesgo de desarrollar estas alteraciones durante la hospitalización que un no vacunado.**

De forma complementaria la prevalencia de alteraciones de la bioquímica hepática global fue del 76,1% en no vacunados y del 63,2% en vacunados, lo cual resultó ser significativamente estadístico, ya que **un paciente vacunado tuvo un 46% menos riesgo de presentar alteración de la bioquímica hepática global que un no vacunado** (OR 0,54, IC95%: 0,41-0,72,  $p$ <0,001).

Respecto a la afectación clínica respiratoria inicial por COVID-19 observamos que las tasas de afectación clínica moderada eran similares. Sin embargo, en el grupo de no vacunados las tasas de afectación grave fueron mayores que en el grupo de vacunados (32,5% vs 24,1%) (Fig. 6.6). Por tanto, los pacientes no vacunados ingresaron con una situación clínica respiratoria significativamente más grave que los no vacunados ( $p < 0,001$ ,  $\text{Chi}^2$ ).



La alteración de la bioquímica hepática inicial se asoció significativamente con una mayor afectación clínica respiratoria inicial tanto en vacunados como en no vacunados. Sin embargo, para valorar si la alteración de la bioquímica hepática impactaba más negativamente en el pronóstico de alguno de los dos grupos se empleó un modelo estadístico de interacción vacunación-alteración de la bioquímica hepática.

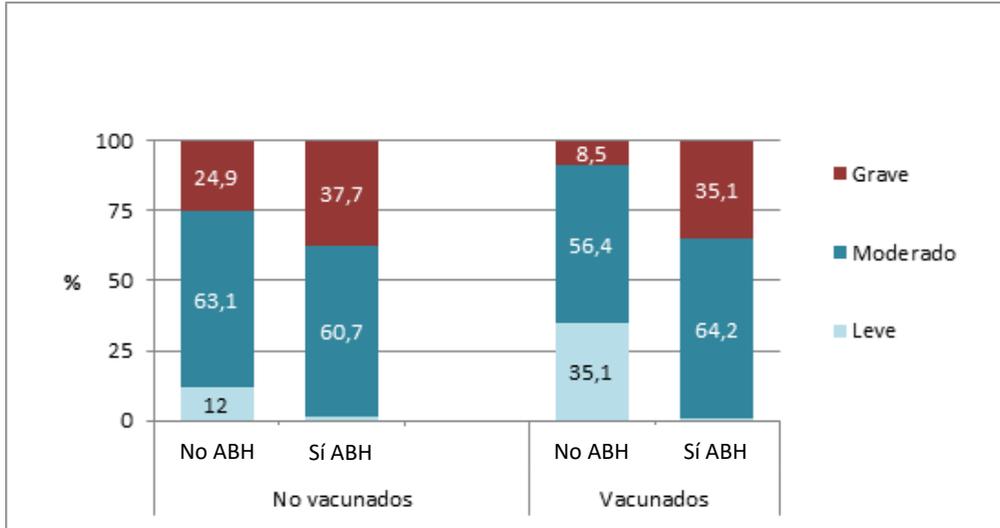


Figura 6.7. Distribución de afectación clínica respiratoria al ingreso según alteración de la bioquímica hepática y vacunación. ABH: alteración bioquímica hepática.

En este modelo de interacción, para el evento afectación moderada/grave frente a leve apreciamos que **el efecto de la alteración de la bioquímica hepática sobre la afectación clínica inicial era más importante en vacunados que en no vacunados** (OR 8,85, IC95%: 1,12-70,2, p 0,039) (Tabla 6.10).

Es decir, aunque los no vacunados presentaron más afectación clínica grave al ingreso, la alteración de la bioquímica hepática impactó más negativamente (incrementó más el riesgo de afectación grave en presencia de alteración de la bioquímica hepática respecto a ausencia) en el vacunado (Fig. 6.7 y Tabla 6.10).

Obtuvimos resultados similares considerando afectación clínica grave respecto a leve-moderada (Tabla 6.11).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>ABH inicial</b>	No	1		
	Sí	8,13	5,00 – 13,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vacunación</b>	No	1		
	Sí	0,25	0,16 – 0,40	<b>&lt;0,001</b>
<b>ABH inicial según Vacunación</b>	No	1		
	Sí	8,85	1,12 – 70,2	<b>0,039</b>

Tabla 6.10. Afectación clínica según alteración de la bioquímica hepática inicial y vacunación: resultados de modelo de regresión logística binaria simple para probabilidad de afectación moderada-grave. Estimación de OR no ajustado. ABH: alteración de la bioquímica hepática.

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>ABH inicial</b>	No	1		
	Sí	1,82	1,50 – 2,21	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vacunación</b>	No	1		
	Sí	0,28	0,13 – 0,59	<b>0,001</b>
<b>ABH inicial según Vacunación</b>	No	1		
	Sí	3,19	1,39 – 7,32	<b>0,006</b>

Tabla 6.11. Afectación clínica según alteración de la bioquímica hepática inicial y vacunación: resultados de modelo de regresión logística binaria simple para probabilidad de afectación grave. Estimación de OR no ajustado. ABH: alteración de la bioquímica hepática.

Las tasas de agravamiento clínico respiratorio y mortalidad fueron mayores en los no vacunados, mientras que las de ingreso en UCI eran similares (Fig. 6.8).

El porcentaje de pacientes con agravamiento clínico respiratorio en presencia de alteración de la bioquímica hepática fue mayor en los no vacunados (29,9% vs 25,7%). Sin embargo, podemos apreciar como la presencia de alteración de la bioquímica hepática generó un incremento significativamente mayor en la probabilidad de agravamiento clínico en el grupo de vacunados respecto a los no vacunados, concretamente en vacunados pasa del 4,8% al 25,7%, mientras que en no vacunados lo hace del 14,3% al 29,9% (Fig. 6.9).

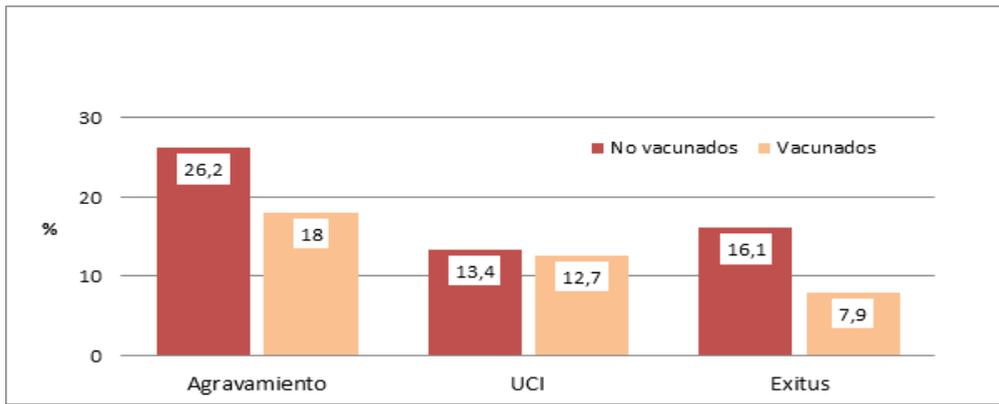


Figura 6.8. Eventos adversos en los grupos vacunado y no vacunado.

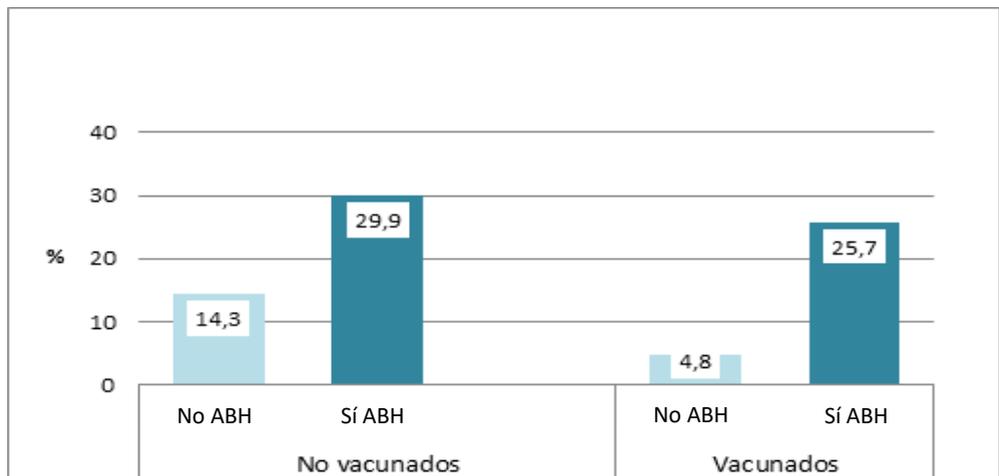


Figura 6.9. Distribución de agravamiento clínico según alteración de la bioquímica hepática (ABH) en función de la vacunación.

El modelo estadístico ajustado confirmó la asociación de la alteración de la bioquímica hepática y mayor riesgo de agravamiento (OR 2,84, IC95%: 2,14-3,79,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, **los vacunados presentaron una menor probabilidad de agravamiento respecto a los no vacunados** (OR 0,34, IC95%: 0,12-0,97  $p < 0,043$ ). Para

el sexo femenino la probabilidad de agravamiento fue menor (OR 0,61,  $p < 0,001$ ) y a mayor edad mayor fue el riesgo de agravamiento (OR 1,04,  $p < 0,001$ ) (Tabla 6.12). Por el contrario, mediante el modelo estadístico de interacción entre alteración de la bioquímica hepática y vacunación apreciamos, tal y como sugiere la Fig. 6.9, que, en presencia de alteración de la bioquímica hepática, la probabilidad de agravamiento clínico respiratorio fue mayor en vacunados respecto a no vacunados, con fuerte tendencia, pero sin llegar a ser significativo (OR 2,87, IC95%: 0,93-8,86,  $p$  0,067) (Tabla 6.12).

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	2,84	2,14 – 3,79	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vacunación</b>	No	1		
	Sí	0,34	0,12 – 0,97	<b>0,043</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática según Vacunación</b>	No	1		
	Sí	2,87	0,93 – 8,86	0,067
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,61	0,49 – 0,74	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edad</b>		1,04	1,03 – 1,05	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 6.12. Agravamiento según alteración de la bioquímica hepática y vacunación: resultados de modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR ajustado.

Para la necesidad de ingreso en UCI las tasas según la presencia o ausencia de alteración de la bioquímica hepática fueron muy similares (Fig. 6.10).

El modelo estadístico ajustado mostró asociación entre alteración de la bioquímica hepática y necesidad de UCI (OR 13,1, IC95%: 6,68-25,7,  $p < 0,001$ ) y sexo femenino y la edad avanzada se relacionaron con menor ingreso en UCI. El modelo de interacción no mostró diferencias en el impacto de la alteración de la bioquímica hepática en función de la vacunación (OR 1,2, IC95%: 0,77-1,87,  $p$  0,41) (Tabla 6.13).

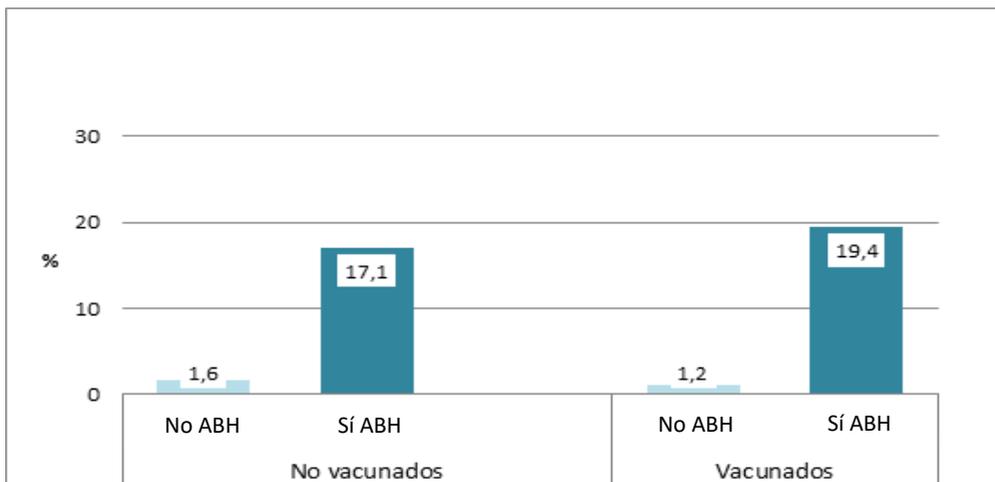
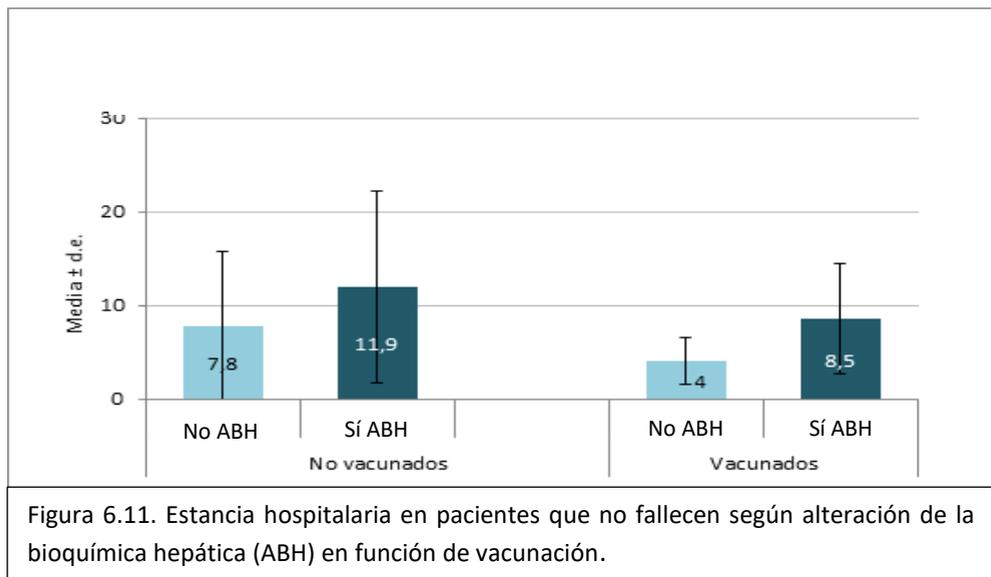


Figura 6.10. Necesidad de UCI según alteración de la bioquímica hepática (ABH) en función de vacunación.

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	13,1	6,68 – 25,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vacunación</b>	No	1		
	Sí	1,20	0,77 – 1,87	0,418
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,59	0,45 – 0,76	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edad</b>		0,98	0,97 – 0,99	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 6.13. Necesidad de UCI según alteración de la bioquímica hepática y vacunación: resultados de modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de UCI. Estimación de OR ajustado.

Respecto a la estancia hospitalaria para los no-*exitus*, se cifró en 10,9 días de media para los no vacunados y en 6,8 días para los vacunados. Este valor es, por tanto, de 4,1 días más para los no vacunados. La estancia en ambos grupos fue mayor en presencia de alteración de la bioquímica hepática (Fig. 6.11).



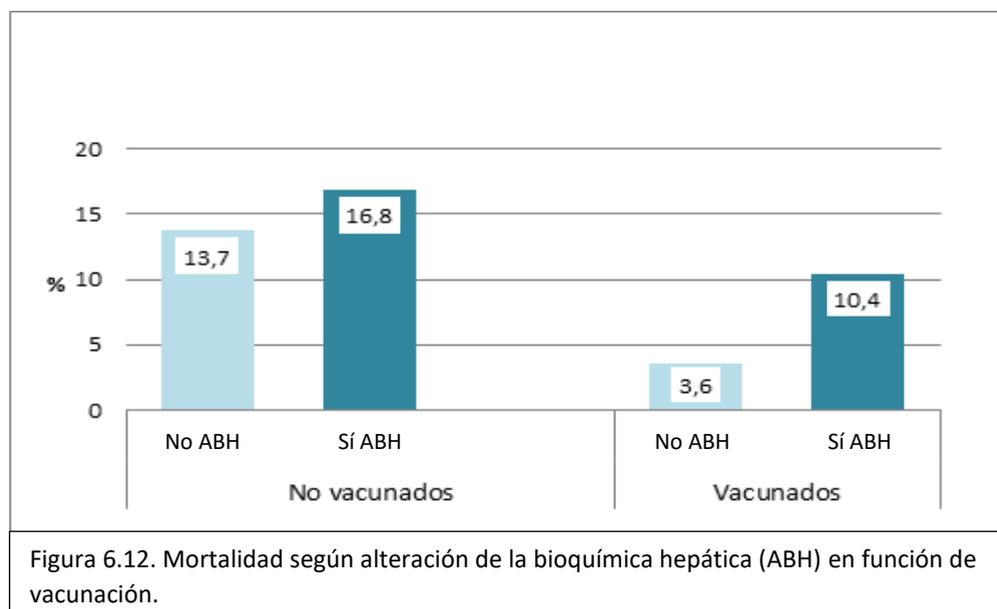
El modelo ajustado mostró que la **estancia hospitalaria** global fue significativamente mayor si existía alteración de la bioquímica hepática (B 4,30, IC95%: 3,38-5,22,  $p < 0,01$ ). Sin embargo, la estancia resultó significativamente **más corta en el grupo de no vacunados respecto a la de vacunados** (B -3,47, IC95%: -4,78 - -2,14,  $p < 0,001$ ). El sexo tampoco influyó en la estancia, pero la edad avanzada incrementó el tiempo de ingreso (Tabla 6.14).

	Categoría	B	IC 95%	p-valor
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	0		
	Sí	4,30	3,38 – 5,22	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vacunación</b>	No	0		
	Sí	-3,47	-4,78 – -2,14	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo</b>	Varón	0		
	Mujer	-0,74	-1,55 – 0,08	0,076
<b>Edad</b>		0,09	0,06 – 0,12	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 6.14. Estancia hospitalaria según alteración de la bioquímica hepática y vacunación: modelo de regresión lineal múltiple para tiempo. Estimación de coeficientes (B) ajustados.

Finalmente, en el modelo de interacción no se objetivaron diferencias en el impacto de la alteración de la bioquímica hepática entre los grupos con y sin vacunación (p 0,838).

Las tasas de mortalidad fueron menores en el grupo de vacunados, aunque en este segundo grupo se apreció que el incremento de mortalidad si existía alteración de la bioquímica hepática era mayor respecto al grupo de no vacunados (Fig. 6.12).



En el modelo estadístico ajustado la alteración de la bioquímica hepática presentó un impacto negativo sobre la mortalidad (OR 1,65, IC95%: 1,21-2,26, p 0,002) pero **la probabilidad de fallecer fue menor en vacunados respecto a no vacunados** (OR 0,49, IC95%: 0,29-0,85, p 0,012). El sexo femenino y la edad avanzada se asociaron con menor y mayor mortalidad, respectivamente (Tabla 6.15).

	<b>Categoría</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Alteración de la bioquímica hepática</b>	No	1		
	Sí	1,65	1,21 – 2,26	<b>0,002</b>
<b>Vacunación</b>	No	1		
	Sí	0,49	0,29 – 0,85	<b>0,012</b>
<b>Sexo</b>	Varón	1		
	Mujer	0,52	0,40 – 0,67	<b>&lt;0,001</b>
<b>Edad</b>		1,08	1,07 – 1,09	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 6.15. Mortalidad según alteración de la bioquímica hepática y vacunación: resultados de modelo de regresión logística binaria múltiple para probabilidad de mortalidad. Estimación de OR ajustado.

Por último, en el modelo de interacción, la presencia de alteración de la bioquímica hepática incrementó la probabilidad de fallecer en el grupo de vacunados respecto al de no vacunados, no significativamente, pero con fuerte tendencia (p 0,131).

#### 6.3.4. Características de los parámetros de la bioquímica hepática según la vacunación.

Si comparamos en ambas cohortes los valores de los distintos parámetros de la bioquímica hepática al inicio de la hospitalización observamos que AST y FA estaban más elevadas en los no vacunados (p<0,001) mientras que ALT exhibía la tendencia contraria (p 0,037) (Tabla 6.16 y Fig. 6.13).

	<b>p-valor</b>
<b>Bilirrubina</b>	0,685
<b>AST</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ALT</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>FA</b>	<b>0,037</b>
<b>GGT</b>	0,263

Tabla 6.16. Parámetros de bioquímica hepática basales según vacunación: resultados test de Mann-Whitney para muestras independientes

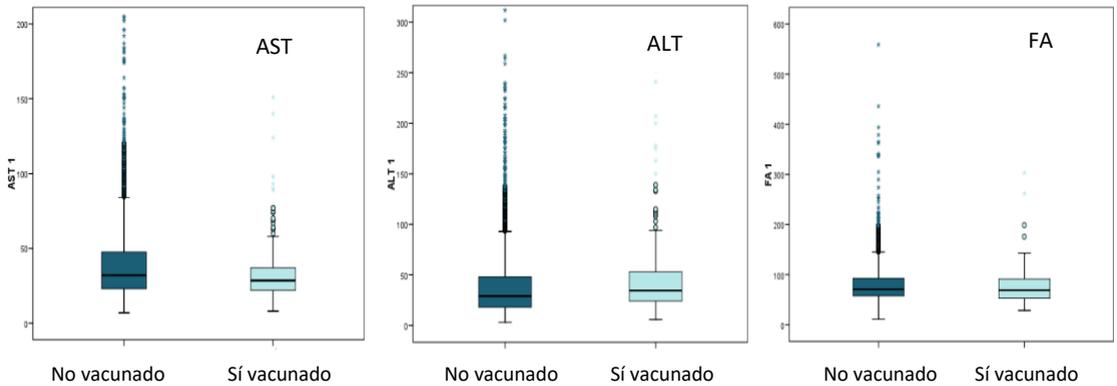


Figura 6.13. Valor inicial de AST, ALT y FA en los grupos con y sin vacunación.

De manera análoga, si comparamos los valores máximos alcanzados (veces que superan LSN) de los parámetros de bioquímica hepática en ambos grupos, estos estaban aumentados en la cohorte de no vacunados para AST, ALT y FA. Por el contrario, la GGT fue mayor en los vacunados y la bilirrubina total no mostró diferencias (Tabla 6.17 y Figura 6.14).

	<b>p-valor</b>
<b>Bilirrubina</b>	0,380
<b>AST</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ALT</b>	<b>0,022</b>
<b>FA</b>	<b>0,003</b>
<b>GGT</b>	<b>0,033</b>

Tabla 6.17. Evolución de los parámetros de la bioquímica hepática (veces supera LSN) según vacunación: resultados test Chi<sup>2</sup> y test de Mann-Whitney para muestras independientes.

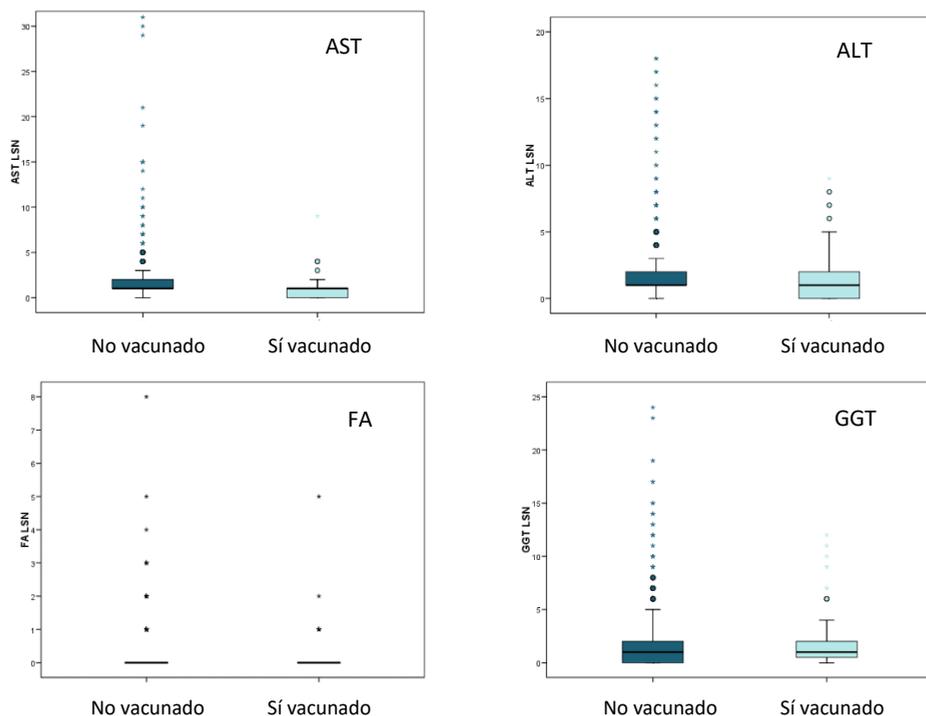


Figura 6.14. Valor máximo (veces que superan LSN) de AST, ALT, FA y GGT en los grupos vacunado y no vacunado.

### 6.3.5. Efecto de los parámetros de bioquímica hepática en los eventos adversos.

Se realizó una comparación de la influencia de los parámetros hepáticos en los eventos adversos en las cohortes de pacientes vacunados y no vacunados. Al igual que sucedía con los no vacunados, la probabilidad de agravamiento clínico aumentó con la elevación de AST, ALT y FA (Tabla 6.18).

	OR	IC 95%	p-valor		OR	IC 95%	p-valor
<b>AST</b>	1,12	1,06 – 1,18	<b>&lt;0,001</b>	<b>AST</b>	1,28	0,92 – 1,77	0,146
<b>ALT</b>	1,05	1,01 – 1,09	<b>0,011</b>	<b>ALT</b>	1,35	1,07 – 1,70	<b>0,012</b>
<b>FA</b>	1,69	1,39 – 2,07	<b>&lt;0,001</b>	<b>FA</b>	2,98	1,07 – 8,28	<b>0,036</b>
<b>GGT</b>	1,05	1,01 – 1,10	<b>0,010</b>	<b>GGT</b>	1,21	1,03 – 1,43	<b>0,020</b>
<b>BT</b>	2,40	1,78 – 3,22	<b>&lt;0,001</b>	<b>BT</b>	1,92	0,76 – 4,84	0,169

Tabla 6.18. Asociación entre agravamiento y parámetros de bioquímica hepática (elevación máxima nº veces>LSN) en los grupos de no vacunados (izquierda) y vacunados (derecha): resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR no ajustados. BT: bilirrubina total.

Para la necesidad de UCI, en el grupo de vacunados se apreció asociación significativa de este evento con ALT, FA y GGT, pero no con AST y bilirrubina, a diferencia de los no vacunados donde la asociación fue con todas las variables (Tabla 6.19).

	OR	IC 95%	p-valor		OR	IC 95%	p-valor
<b>AST</b>	1,28	0,92 – 1,07	<b>0,012</b>	<b>AST</b>	1,20	0,86 – 1,67	0,285
<b>ALT</b>	1,11	1,06 – 1,16	<b>&lt;0,001</b>	<b>ALT</b>	1,40	1,10 – 1,79	<b>0,007</b>
<b>FA</b>	1,46	1,19 – 1,80	<b>&lt;0,001</b>	<b>FA</b>	3,24	1,14 – 1,19	<b>0,027</b>
<b>GGT</b>	1,10	1,06 – 1,15	<b>&lt;0,001</b>	<b>GGT</b>	1,37	1,14 – 1,64	<b>0,001</b>
<b>BT</b>	2,34	1,75 – 3,14	<b>&lt;0,001</b>	<b>BT</b>	2,03	0,79 – 5,21	0,139

Tabla 6.19. Asociación entre necesidad de UCI y parámetros de bioquímica hepática (elevación máxima nº veces>LSN) en los grupos de no vacunados (izquierda) y vacunados (derecha): resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de agravamiento. Estimación de OR no ajustados. BT: bilirrubina total.

Para la estancia hospitalaria también se aprecian cambios. En los no vacunados la estancia se acertaba según la elevación de FA y bilirrubina y se acertaba con la elevación de AST y ALT. En cambio, en los vacunados, la estancia se acorta ante la elevación de ALT y FA y ningún parámetro alarga la estancia (Tabla 6.20).

	<b>B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>AST</b>	0,32	0,16 – 0,47	<b>&lt;0,001**</b>
<b>ALT</b>	0,40	0,16 – 0,63	<b>0,001**</b>
<b>FA</b>	2,99	1,83 – 4,14	<b>&lt;0,001*</b>
<b>GGT</b>	0,14	-0,07 – 0,35	0,194
<b>BT</b>	4,38	2,72 – 6,04	<b>&lt;0,001*</b>

	<b>B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>AST</b>	0,86	-0,04 – 1,77	0,062
<b>ALT</b>	0,92	0,22 – 1,62	<b>0,010**</b>
<b>FA</b>	0,97	-3,10 – 5,04	0,638
<b>GGT</b>	0,60	0,05 – 1,14	<b>0,033**</b>
<b>BT</b>	1,53	-2,43 – 5,48	0,447

Tabla 6.20. Asociación entre N<sup>o</sup> de días de estancia hospitalaria y parámetros de bioquímica hepática (elevación máxima n<sup>o</sup> veces>LSN) en los grupos de no vacunados (izquierda) y vacunados (derecha): resultados de modelos de regresión lineal simple para variable dependiente N.º de días. Estimación de coeficientes B ajustados. BT: bilirrubina total. \*alarga estancia \*\*acorta estancia

Respecto a la mortalidad, ningún parámetro de bioquímica hepática alcanzó relación significativa con en el grupo de vacunados, como sí sucedía con los no vacunados (Tabla 6.21).

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>AST</b>	1,02	1,00 – 1,03	<b>0,018</b>
<b>ALT</b>	0,92	0,86 – 0,98	<b>0,009</b>
<b>FA</b>	1,14	1,00 – 1,30	0,050
<b>GGT</b>	0,94	0,89 – 0,99	<b>0,031</b>
<b>BT</b>	1,39	1,24 – 1,55	<b>&lt;0,001</b>

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>AST</b>	0,90	0,51 – 1,61	0,731
<b>ALT</b>	0,97	0,74 – 1,28	0,829
<b>FA</b>	1,11	0,75 – 1,64	0,604
<b>GGT</b>	0,95	0,80 – 1,13	0,561
<b>BT</b>	2,06	0,95 – 4,46	0,067

Tabla 6.21. Riesgo instantáneo de mortalidad según parámetros de alteración de la bioquímica hepática (elevación máxima n<sup>o</sup> veces>LSN): resultados de modelos de regresión logística binaria simple para probabilidad de muerte en los grupos de no vacunados (izquierda) y vacunados (derecha). Estimación de HR no ajustados. BT: bilirrubina total.

#### 6.4. DISCUSIÓN.

En esta adenda apreciamos que la asociación entre la alteración de la bioquímica hepática y un peor pronóstico clínico en pacientes hospitalizados por afectación clínica respiratoria por COVID-19 se mantiene en los pacientes vacunados.

Análogamente, comprobamos que la prevalencia de la alteración de la bioquímica hepática sigue siendo elevada en los pacientes vacunados. A pesar de ser una prevalencia menor que la de los pacientes no vacunados de nuestro estudio, sigue siendo similar a la de los estudios realizados antes la vacunación masiva (51–54,99). Hay que destacar que en nuestro estudio la prevalencia de estas alteraciones durante la hospitalización fue significativamente menor en los pacientes vacunados que en los no vacunados (4,4% vs 16,8%).

Apreciamos que ambas cohortes presentaban diferencias significativas respecto a edad y comorbilidades, ya que los pacientes vacunados eran más jóvenes y con menor fibrosis hepática, pero con mayor obesidad y esteatosis hepática respecto a la de no vacunados. Sin embargo, no se apreció una influencia de estas variables en la asociación entre alteración de la bioquímica hepática y los eventos adversos en los vacunados, más allá de una asociación entre la obesidad y una mayor probabilidad de ingreso en UCI o mortalidad, siendo resultados superponibles a los obtenidos con los no vacunados. En cambio, el sexo femenino mantenía su efecto protector de mejor pronóstico (149–151) y la edad se asociaba con menor probabilidad de ingreso en UCI, tal y como sucedió con nuestra cohorte de no vacunados.

Según nuestros resultados la alteración de la bioquímica hepática sigue asociada significativamente en los pacientes vacunados con mayor probabilidad de agravamiento clínico, ingreso en UCI y estancia hospitalaria y en forma de fuerte

tendencia con la mortalidad. Sin embargo, destacamos que, pese a ello, la probabilidad de agravamiento, muerte y la estancia hospitalaria son menores en el grupo de pacientes vacunados, mientras que no existen cambios respecto a ingreso en UCI. Estos datos probablemente sugieran un efecto protector de la vacunación en pacientes que desarrollen alteraciones de la bioquímica hepática, aunque precisamos de otros estudios para confirmar esta hipótesis.

Prácticamente todos los parámetros de la bioquímica hepática se relacionan con mayor prevalencia de eventos adversos cuando están elevados, tanto en vacunados como en no vacunados. Sin embargo, en nuestro estudio apreciamos diferencias significativas entre ambos grupos que, en nuestra opinión, pueden estar muy influenciadas por el tamaño muestral, lo cual justificaría que algunos tamaños de efecto parezcan mayores (OR más grandes) y el p-valor sea menos significativo en la cohorte de vacunados.

Se ha descrito que la efectividad de las vacunas es menor para las nuevas variantes del SARS-CoV-2 como la Beta o la Delta (76) ya que éstas fueron concebidas para la cepa ancestral del virus. Esta situación es todavía más relevante para la Ómicron, que presenta capacidad para eludir el efecto de la vacuna (81,237) lo cual podrían justificar que se mantenga la capacidad infectiva del virus con la consiguiente aparición de alteración de la bioquímica hepática.

Además, existen distintos tipos de vacunas según la tecnología empleada para su desarrollo y que incluyen vacunas con RNA mensajero (mRNA), vectores virales, virus inactivos, DNA recombinante, subunidades proteicas o virus vivos atenuados (238). En nuestro país su distribución no ha sido homogénea, por lo que en una misma comunidad autónoma cada paciente ha podido recibir una vacuna distinta o incluso ser vacunado con varias vacunas distintas. Algunos ejemplos de vacunas son la BNT162b2 (Pfizer BioNtec) y la mRNA-1273 (Moderna-NIH) como vacunas mRNA o

la ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) y la Ad26.COV2.S (Janssen) como vacunas con vector viral (239–242)

El estudio de Andrews y cols. (243) apreció que la efectividad de la vacunación sobre la aparición de enfermedad sintomática fue mayor para la variante delta que para la ómicron, pese a que ambas son variante de preocupación. Otro trabajo refleja que, según la vacuna elegida, la efectividad contra ómicron era nula o muy baja (8,8%) tras dos dosis a las 20-25 semanas. Sin embargo, tras una dosis de refuerzo, la efectividad se incrementaba hasta tasas de 65%, pero disminuía por debajo del 50% a partir de 4-10 semanas (244). Por ellos, estos autores recomiendan priorizar estos refuerzos vacunales.

Desafortunadamente, nuestro estudio no puede dar respuestas a este punto puesto que no se determinaban las variantes responsables de la enfermedad en cada paciente.

Por otra parte, se ha sugerido que la propia vacunación pueda desencadenar fenómenos inmunológicos inmunomediados por parte del paciente que actuarían como génesis de la alteración de la bioquímica hepática (235). En este sentido Guardiola y cols. (236) realizaron un estudio multicéntrico con más de 470000 pacientes vacunados en el cual describen una prevalencia de alteración de la bioquímica hepática tras la vacunación del 0,038%, sin influencia del tipo de vacuna. Estas alteraciones aparecían especialmente tras la segunda dosis con un tiempo medio de aparición de las alteraciones hepáticas de aproximadamente 30 días tras la vacuna, que mayoritariamente se resolvían espontáneamente. Sin embargo, estos autores compararon esta tasa de alteración de la bioquímica hepática con la obtenida tras la vacunación para el virus Influenza, comprobando que era significativamente más baja con la vacuna para el SARS-CoV-2 (0,038% vs 0,069%,  $p = 0,04$ ). Por todo ello sugieren que el impacto de la alteración de la bioquímica

hepática tras la vacunación para SARS-CoV-2 es muy poco relevante y que no presenta mayor prevalencia respecto a otras pautas de vacunación poblacionales que llevan instauradas muchos años.

En este sentido, Roy y cols. (245) realizaron una revisión sistemática acerca del daño hepático inmunomediado tras la vacunación para SARS-CoV-2 confirmando que era poco frecuente y concluyen que establecer una relación de causalidad sigue siendo un desafío. Además, Efe y cols. (246) describen que estos pacientes suelen responder favorablemente a corticoesteroides y que su evolución habitualmente es favorable, pero registran un paciente que evolucionó a hepatitis fulminante.

Las sociedades científicas recomendaron priorizar la vacunación en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que algunos de ellos, como los cirróticos o los inmunosuprimidos postrasplante hepático, presentan un riesgo más elevado de contraer infecciones, y por tanto, incrementar su mortalidad (247). Estos pacientes, además, presentan alteraciones inmunológicas que condicionan un aclaramiento más rápido de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2, incrementando al riesgo de descompensación de la cirrosis por la COVID-19 (238).

Por otra parte, se ha propuesto que la vacunación para SARS-CoV-2 pueda actuar como factor desencadenante de enfermedades hepáticas autoinmunes. A este respecto, Chow y cols. (248), en una revisión sistemática, muestran 31 pacientes que desarrollaron una hepatitis autoinmune tras la vacunación, siendo la ictericia el hallazgo más frecuente (81%) y con una respuesta favorable al tratamiento convencional con corticoides. Otros autores también han publicado casos de hepatitis autoinmune tras la vacunación (249–253), planteando la posibilidad de que no se trate de una relación casual sino de una consecuencia derivada de la vacuna (254). Por ello, ante un elevación de los parámetros de la bioquímica hepática tras la vacunación parece razonable incluir la hepatitis autoinmune en el diagnóstico

diferencia, más teniendo en cuenta que se han descritos casos de hepatitis autoinmune grave (255).

Los mecanismos etiopatogénicos no están claramente definidos en este momento, pero está documentado que vacunas para virus como la influenza o la hepatitis A también pueden desencadenar una hepatitis autoinmune (256,257). Por tanto, estos mecanismos serían similares a los descritos para otras enfermedades autoinmunes como son la susceptibilidad genética, la estimulación del sistema inmune por la vacuna o la aparición de hepatotoxicidad farmacológica a la vacuna con características de hepatitis autoinmune (258–260). Pese a ello, varios autores recomiendan no modificar las pautas de vacunación ni el tratamiento inmunosupresor o realizar controles de parámetros de la bioquímica hepática tras la misma (248,259,261). Sin embargo, un trabajo apreció que los niveles de anticuerpos tras la vacuna descienden más rápidamente en los pacientes con hepatitis autoinmune comparado con pacientes con colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, por lo que recomiendan la monitorización de la tasa de anticuerpos y pautar una dosis de recuerdo en caso que estos niveles sean bajos (262).

También se ha descrito que la vacuna pueda desencadenar otros procesos autoinmunes hepáticos como la aparición de una hepatitis colestásica (263) o una hepatitis aguda AMA positiva (264), ambas resueltas con corticoides.

Las limitaciones de esta adenda son que es retrospectiva, unicéntrica y que el tamaño muestral de la población de vacunados no es especialmente elevado. Además, los resultados podrían estar condicionados por las nuevas variantes del virus SARS-CoV-2 o por los niveles de anticuerpos frente al virus que los pacientes presentaran en el momento de adquirir la enfermedad, ya que no se determinan en nuestros pacientes.

En conclusión, apreciamos que la asociación descrita entre alteración de la bioquímica hepática y mayor afectación clínica respiratoria y peor pronóstico sigue manifestándose a pesar de la vacunación. Estos resultados ponen todavía más en valor la importancia de la alteración de la bioquímica hepática como factor pronóstico en esta enfermedad. Sin embargo, consideramos necesaria la realización de estudios que validen estos resultados, especialmente con cohortes de pacientes vacunados de mayor tamaño muestral y que analicen específicamente la influencia de las nuevas variantes del virus en esta asociación.

# Capítulo 7: Conclusiones finales

1. La alteración de la bioquímica hepática es un factor de mal pronóstico para la evolución de la COVID-19. Incrementa el riesgo de agravamiento respiratorio y de entrada en UCI, así como la estancia hospitalaria. Sin embargo, no influye significativamente en la mortalidad.
2. La alteración de la bioquímica hepática se relaciona con la necesidad de hospitalización.
3. Las variables sociodemográficas y las comorbilidades no influyen significativamente en esta asociación. No obstante, el sexo femenino resultó ser un factor protector.
4. La afectación clínica respiratoria moderada y grave se incrementa tanto para la alteración de la bioquímica hepática inicial como para la global, sin cambios entre ambos grupos.
5. La alteración de la bioquímica hepática es muy prevalente en pacientes hospitalizados por afectación clínica respiratoria por COVID-19. Los parámetros más frecuentemente elevados son GGT, AST y ALT y estas elevaciones ser leves o moderadas.
6. El valor máximo de los parámetros de la bioquímica hepática se asocia con todos los eventos adversos. Específicamente, ALT y FA son relevantes para el agravamiento y la estancia, y AST lo es para necesidad de UCI y mortalidad.
7. Observamos un incremento de los parámetros de la bioquímica hepática durante los primeros 7 días de hospitalización. Este periodo coincide con el de mayor agravamiento clínico respiratorio y necesidad de UCI.
8. La disminución de albúmina y la elevación de ferritina se relacionan con un peor pronóstico.
9. La sospecha de hepatotoxicidad farmacológica se asocia con los eventos adversos, excepto con la mortalidad. Los principales fármacos implicados

fueron tocilizumab y lopinavir/ritonavir. Sin embargo, su impacto real consideramos que es limitado.

10. La prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólica es elevada según los índices no invasivos. Únicamente apreciamos asociación entre incremento del FIB-4 y mayor probabilidad de agravamiento clínico. Las alteraciones de AST y ALT previas al ingreso no influyen en estos resultados.
11. El pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática hospitalizados por COVID-19 no difiere del de los pacientes sin enfermedad hepática. Sin embargo, el empeoramiento de los índices Child-Pugh y MELD alarga la estancia y el del MELD aumenta también la probabilidad de agravamiento clínico respiratorio.
12. No observamos diferencias pronósticas entre pacientes con enfermedad hepática no cirrótica y pacientes sin enfermedad hepática crónica.
13. Según la encuesta realizada a facultativos, la búsqueda de la alteración de la bioquímica hepática en pacientes COVID-19 es subóptima. No se determina sistemáticamente la serología para VHB antes de iniciar tratamiento inmunosupresor.
14. La vacunación para el SARS-CoV-2 disminuye la prevalencia de alteración de la bioquímica hepática. Sin embargo, esta se mantiene como factor de mal pronóstico en estos pacientes.

En resumen, la alteración de la bioquímica hepática es un factor independiente de peor evolución clínica en pacientes hospitalizados por afectación clínica respiratoria por COVID-19. La principal novedad de este trabajo es que realiza una valoración integral de la alteración de la bioquímica hepática como factor precoz de mal pronóstico.



# Referencias bibliográficas



1. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020 Mar 1;27(2).
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020 Apr 1;92(4):401–2.
3. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5;133(9):1015–24.
4. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Oct;20(4):660–94.
5. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004 Jul 29;359(1447):1091–105.
6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May 1;109:102433.
7. WHO China Joint mission on COVID-19 final. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf?sfvrsn=fce87f4e\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf?sfvrsn=fce87f4e_2). Consultado el 25 de septiembre de 2021.
8. WHO/Europe. WHO announce COVID-19 outbreak a pandemic. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>. Consultado el 12 de junio de 2020.
9. ¿Cuál fue el primer caso de Coronavirus en España y en la península? Publicación de la revista '20 minutos' el 13 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.20minutos.es/noticia/4186871/0/coronavirus-primer-caso-espana-peninsula/>. Consultado el 12 de junio de 2021.
10. Primera muerte por coronavirus COVID-19 en España. Noticia de prensa de 'Redacción médica' el 3 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/valencia/primera-muerte-por-coronavirus-covid-19-en-espana-3016>. Consultado el 22 de junio de 2021.
11. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. Publicado en el Boletín Oficial del Estado (BOE) del Gobierno de España el 14 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2020-3692>. Consultado el 16 de junio de 2021.

12. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Consultado el 16 de julio 2022.
13. Situación actual. Enfermedad por nuevo Coronavirus, COVID-19. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>. Consultado el 16 de septiembre de 2022.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–9.
15. Nota Impacto COVID-19 Octubre 2020. Impacto del COVID-19 sobre las Estadísticas del Ministerio de Trabajo y Economía Social. Disponible en: [https://www.mites.gob.es/ficheros/ministerio/estadisticas/documentos/Nota\\_impacto\\_COVID\\_Octubre-2020.pdf](https://www.mites.gob.es/ficheros/ministerio/estadisticas/documentos/Nota_impacto_COVID_Octubre-2020.pdf). Consultado el 12 de junio de 2021.
16. Informe anual 2020. Banco de España. Disponible en: [www.bde.es/f/webbde/SES/Secciones/Publicaciones/PublicacionesAnuales/InformesAnuales/20/Fich/InfAnual\\_2020-Cap1.pdf](http://www.bde.es/f/webbde/SES/Secciones/Publicaciones/PublicacionesAnuales/InformesAnuales/20/Fich/InfAnual_2020-Cap1.pdf). Consultado el 19 de septiembre de 2021.
17. CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 124 situación de COVID-19 en España a 30 de marzo de 2022. Pag 8. Disponible en: [www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORME](http://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORME). Consultado el 18 de junio de 2021.
18. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. *bioRxiv*. 2020 Apr 3;2020.04.01.021196.
19. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):707–8.
20. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Oct 1;33(4):1–48.
21. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*. 2020 Feb 22;395(10224):565–74.
22. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020 May 1;10(5):766–88.

23. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294.
24. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar 1;63(3):364–74.
25. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Jul 1;92(7):833–40.
26. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
27. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020 Apr 1;80(4):401–6.
28. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):13–7.
29. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 1;9(1):727–32.
30. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 Apr 1;92(4):424–32.
31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England).* 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
32. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul 1;75(7):1730–41.
33. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002 Dec 26;420(6917):885–91.
34. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020 Apr 1;80(4):388–93.
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
36. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a

- descriptive study. *Lancet* (London, England). 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
37. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J*. 2020 Apr 22;3566166.
  38. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1):16144.
  39. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 1;20(4):425–34.
  40. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. 2020 Apr 1;80(4):388–93.
  41. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul 1;5(7):667–78.
  42. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. 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 Jul 1;159(1):320-334.e27.
  43. Zarifian A, Bidary MZ, Arekhi S, Rafiee M, Gholamalizadeh H, Amiriani A, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Jan 1;93(1):336–50.
  44. Dong ZY, Xiang BJ, Jiang M, Sun MJ, Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Jan 1;55(1):67–76.
  45. Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020 Oct 1;44(5):653–61.
  46. Lee JY, Kim YJ, Chung EH, Kim DW, Jeong I, Kim Y, et al. The clinical and virological features of the first imported case causing MERS-CoV outbreak in South Korea, 2015. *BMC Infect Dis*. 2017 Jul 14;17(1):498.
  47. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020 May 1;40(5):998–1004.

48. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun 1;18(7):1561–6.
49. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol*. 2020 Oct 1;92(10):1818–24.
50. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May 1;5(5):428–30.
51. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
52. Kulkarni A V., Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Aug 1;52(4):584–99.
53. Ampuero J, Sánchez Y, García-Lozano MR, Maya-Miles D, Romero Gómez M. Impact of liver injury on the severity of COVID-19: a systematic review with meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021 Feb 1;113(2):125–35.
54. Fernández Carrillo C, Perelló C, Llop Herrera E, García-Samaniego J, Romero M, Mostaza JM, et al. Mild AST elevation as an early sign of COVID-19 severity in a multicenter Madrid cohort. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(11):780-6.
55. Kumar-M P, Mishra S, Jha DK, Shukla J, Choudhury A, Mohindra R, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020 Sep 1;14(5):711–22.
56. Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M, Fois AG, Carru C, Zinellu A. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2021 Aug 1;21(3):343–54.
57. Weber S, Hellmuth JC, Scherer C, Muenchhoff M, Mayerle J, Gerbes AL. Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Gut*. 2021 Oct 1;70(10):1925–32.
58. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020 Aug 1;73(2):451–3.
59. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut*. 2020 Aug 1;69(8):1545–7.
60. Li C, Chen Q, Wang J, Lin H, Lin Y, Lin J, et al. Clinical characteristics of chronic liver disease with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A cohort study in Wuhan, China. *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 31;12(16):15938–45.

61. Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later. *J Viral Hepat.* 2022 Jan 1;29(1):4–20.
62. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP reports Innov Hepatol.* 2020 Oct 1;2(5):100169.
63. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021 Mar 1;74(3):567–77.
64. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol.* 2020 Nov 1;73(5):1063–71.
65. Varona Pérez J, Rodríguez Chinesta JM. [Risk of hepatitis B reactivation associated with treatment against SARS-CoV-2 (COVID-19) with corticosteroids]. *Rev Clin Esp.* 2020 Nov 1;220(8):534–6.
66. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, Tung CH, Tseng KC, Huang KY, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Dig Dis Sci.* 2021 Nov 1;66(11):4026–34.
67. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD open.* 2020 Feb 25;6(1):e001095.
68. Aghemo A, Masarone M, Montagnese S, Petta S, Ponziani FR, Russo FP. Assessing the impact of COVID-19 on the management of patients with liver diseases: A national survey by the Italian association for the study of the Liver. *Dig Liver Dis.* 2020 Sep 1;52(9):937–41.
69. Danet Danet A. Psychological impact of COVID-19 pandemic in Western frontline healthcare professionals. A systematic review. *Med Clin (Barc).* 2021 May 7;156(9):449–58.
70. García-Iglesias JJ, Gómez-Salgado J, Martín-Pereira J, Fagundo-Rivera J, Ayuso-Murillo D, Martínez-Riera JR, et al. Impact of SARS-CoV-2 (Covid-19) on the mental health of healthcare professionals: a systematic review. *Rev Esp Salud Publica.* 2020 Jul 23;94:e202007088.
71. Ghahramani S, Lankarani KB, Yousefi M, Heydari K, Shahabi S, Azmand S. A Systematic Review and Meta-Analysis of Burnout Among Healthcare Workers During COVID-19. *Front psychiatry.* 2021 Nov 10;12:758849.

72. Gualano MR, Sinigaglia T, Lo Moro G, Rousset S, Cremona A, Bert F, et al. The Burden of Burnout among Healthcare Professionals of Intensive Care Units and Emergency Departments during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 1;18(15):8172.
73. Cuadro de mando resumen de datos de vacunación. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Disponible en <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/pbiVacunacion.htm>. Consultado el 16 de septiembre de 2022.
74. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1819–29.
75. Liu Q, Qin C, Liu M, Liu J. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis poverty*. 2021 Dec 1;10(1):132.
76. McLean G, Kamil J, Lee B, Moore P, Schulz TF, Muik A, et al. The Impact of Evolving SARS-CoV-2 Mutations and Variants on COVID-19 Vaccines. *MBio*. 2022 Apr 1;13(2):e0297921.
77. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Aghayari Sheikh Neshin S, Khatami A, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against Delta (B.1.617.2) Variant: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Vaccines*. 2021 Dec 25;10(1):23.
78. Saxena SK, Kumar S, Ansari S, Paweska JT, Maurya VK, Tripathi AK, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol*. 2022; Apr;94(4):1738-44.
79. Informe 'Tracking SARS-CoV-2 variants' de la Organización Mundial de la Salud. Accesible en <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> Consult el 16 de septiembre de 2022.
80. European Centre for Disease Prevention and Control. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1. 529 variant of concern (Omicron), for the EU/EEA. Disponible en: [https:// www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threa](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threa). Consultado el 4 de julio de 2022.
81. Araf Y, Akter F, Tang Y, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022 May;94(5):1825-32.
82. La variante BA.2.75, bautizada como 'Centauro' y presente ya en 10 países.

- Publicación de Redacción Médica el 7 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/la-variante-ba-2-75-bautizada-como-centauro-y-presente-ya>. Consultado el 12 julio de 2022.
83. Identificada una nueva variante del COVID, Ómicron BA.2.75, con más capacidad para ‘escapar’ de las vacunas. Publicado el 6 de julio de 2022. Consultado el 14 de septiembre de 2022.
  84. COVID-19 clinical management. Living guidance 23 november 2021. World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>. Consultado el 15 de junio de 2022.
  85. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020 Apr 7;369:m1328.
  86. Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance, 27 may 2020. World Health Organizatio. Pags 13-14. Disponible en: <http://who/2019-nCoV/clinical/2020.5>. Consultado el 1 de junio de 2020.
  87. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
  88. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección por SARS-CoV-2. Publicado el 19 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps>. Consultado el 14 de abril de 2020.
  89. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun;89(6):806–15.
  90. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. Disponible en: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury
  91. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993 Nov;46(11):1323-30.
  92. Caballería L, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Alumà A, Morillas RM, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul 1;16(7):1138-1145.e5.
  93. Qi X, Liu C, Jiang Z, Gu Y, Zhang G, Shao C, et al. Multicenter analysis of clinical

- characteristics and outcomes in patients with COVID-19 who develop liver injury. *J Hepatol*. 2020 Aug 1;73(2):455–8.
94. 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 Aug 1;159(2):768-771.e3.
  95. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, Daidone M, Gustafson J, Kim AY, et al. Liver Biochemistries in Hospitalized Patients With COVID-19. *Hepatology*. 2021 Mar 1;73(3):890–900.
  96. Du M, Yang DS, Liu M, Liu J. COVID-19 and Liver dysfunction: Epidemiology, Association and Potential Mechanisms. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Feb;46(2):101793.
  97. Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM, Mendez-Sanchez N, Sandri GBL, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020 Sep 1;14(5):621-37.
  98. Ahmed J, Rizwan T, Malik F, Akhter R, Malik M, Ahmad J, et al. COVID-19 and Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020 Jul 27;12(7):e9424.
  99. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, Li JW, Kumar R, Fock KM, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol*. 2020 Nov 1;19(6):627–34.
  100. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020 Sep 1;73(3):566–74.
  101. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*. 2020 Sep 1;72(3):807–17.
  102. Sharma A, Jaiswal P, Kerakhan Y, Saravanan L, Murtaza Z, Zergham A, et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients - A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2021 Mar-Apr;21:100273.
  103. Zahedi M, Yousefi M, Abounoori M, Malekan M, Tajik F, Heydari K, et al. The Interrelationship between Liver Function Test and the Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2021 Jul 1;46(4):237–55.
  104. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawatanan P, Harnois DM, Zaver HB, Ahmed A, et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul 3;33(7):990–5.
  105. Li G, Yang Y, Gao D, Xu Y, Gu J, Liu P. Is liver involvement overestimated in COVID-19 patients? A meta-analysis. *Int J Med Sci*. 2021;18(5):1285–96.

106. Ali N, Hossain K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;14(10):879-84.
107. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res*. 2020 Aug 1;50(8):924–35.
108. Ghoda A, Ghoda M. Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Cureus*. 2020 Jul 31;12(7):e9487.
109. Wang Q, Wang Q, Zhao H, Liu LG, Wang Y Bin, Zhang T, et al. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: a retrospective analysis of 105 patients. *Mil Med Res*. 2020 Jun 7;7(1):28.
110. Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K, Maciejewska D, Łoniewski I, Lara LF, et al. COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury-Systematic Review of the Existing Literature. *J Clin Med*. 2020 May 11;9(5):1420.
111. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease—what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jul 1;52(2):267–75.
112. Spearman CW, Aghemo A, Valenti L, Sonderup MW. COVID-19 and the liver: A 2021 update. *Liver Int*. 2021 Sep 1;41(9):1988–98.
113. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020 Oct 1;73(4):807–16.
114. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020 Jul 16;583(7816):459–68.
115. Zhang X, Yu Y, Zhang C, Zhao L, Wang H, Wang G, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022 Jan 1;14(1):e2022003.
116. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 1;18(4):269–83.
117. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
118. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv*. 2020 Feb 4;2020.02.03.931766.

119. Díaz LA, Idalsoaga F, Cannistra M, Candia R, Cabrera D, Barrera F, 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 Dec 28;26(48):7693–706.
120. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun 1;5(6):529–30.
121. Metawea MI, Yousif WI, Moheb I. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. *Dig Liver Dis*. 2021 Feb 1;53(2):146–52.
122. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020 Nov 1;73(5):1231–40.
123. Faruqui S, Okoli FC, Olsen SK, Feldman DM, Kalia HS, Park JS, et al. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2021 Apr 2;116(7):1414–25.
124. Wu Z hong, Yang D. A meta-analysis of the impact of COVID-19 on liver dysfunction. *Eur J Med Res*. 2020 Dec 1;25(1):54.
125. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1087.
126. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):E45–67.
127. 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 Aug 1;72(2):389–98.
128. Abdulla S, Hussain A, Azim D, Abdullah EH, Elawamy H, Nasim S, et al. COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020 Oct 13;12(10):e10923.
129. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int*. 2020 Sep 1;40(9):2095–103.
130. Youssef M, H Hussein M, Attia AS, M Elshazli R, Omar M, Zora G, et al. COVID-19 and liver dysfunction: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *J Med Virol*. 2020 Oct 1;92(10):1825–33.
131. Afra HS, Amiri-Dashatan N, Ghorbani F, Maleki I, Mostafa-Rezaei-Tavirani. Positive association between severity of COVID-19 infection and liver damage: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2020 Sep

- 1;13(4):292–304.
132. Vánca S, Hegyi PJ, Zádori N, Szakó L, Vörhendi N, Ocskay K, et al. Pre-existing Liver Diseases and On-Admission Liver-Related Laboratory Tests in COVID-19: A Prognostic Accuracy Meta-Analysis With Systematic Review. *Front Med*. 2020 Nov 13;7:572115.
  133. Altaf A, Abbas Z, Mandviwalla HA, Qadeer MA, Siyal M, Tariq M, et al. Severe COVID-19 Associated With Liver Injury in Patients Without Preexisting Liver Disease. *Cureus*. 2021 Apr 27; 13(4):e14705.
  134. Chan HLY, Kwan ACP, To KF, Lai ST, Chan PKS, Leung WK, et al. Clinical significance of hepatic derangement in severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 14;11(14):2148–53.
  135. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Aug 3;25(1):30.
  136. Medetalibeyoglu A, Catma Y, Senkal N, Ormeci A, Cavus B, Kose M, et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol*. 2020 Nov 1;19(6):614–21.
  137. Boregowda U, Aloysius MM, Perisetti A, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Serum Activity of Liver Enzymes Is Associated With Higher Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2020 Jul 22;7:431.
  138. Siddiqui MA, Suresh S, Simmer S, Abu-Ghanimeh M, Karrick M, Nimri F, et al. Increased Morbidity and Mortality in COVID-19 Patients with Liver Injury. *Dig Dis Sci*. 2022 Jun 1;67(6):2577–83.
  139. Aloisio E, Panteghini M. Aspartate aminotransferase in COVID-19: A probably overrated marker. *Liver Int*. 2021 Nov 1;41(11):2809–10.
  140. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 May 26;24(1):255.
  141. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun*. 2020 Aug 1;112:102473.
  142. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021–8.
  143. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020 Oct

- 1;34(10):e23613.
144. Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta*. 2020 Oct 1;509:249–51.
  145. Heidari-Beni F, Vahedian-Azimi A, Shojaei S, Rahimi-Bashar F, Shahriary A, Johnston TP, et al. The Level of Procalcitonin in Severe COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1321:277–86.
  146. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc)*. 2020 Aug 28;155(4):143–51.
  147. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front public Heal*. 2020 Jan 1;8:1–7.
  148. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct 27;50(10):e13362.
  149. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 May 1;16(5):e0250602.
  150. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416–24.
  151. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front public Heal*. 2020 Apr 29;8:152.
  152. Tiruneh SA, Tesema ZT, Azanaw MM, Angaw DA. The effect of age on the incidence of COVID-19 complications: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021 Dec 1;10(1):80.
  153. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021 Jan 6;9:1107.
  154. Ramos-Lopez O, San-Cristobal R, Martinez-Urbistondo D, Micó V, Colmenarejo G, Villares-Fernandez P, et al. Proinflammatory and Hepatic Features Related to Morbidity and Fatal Outcomes in COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2021 Jul 2;10(14):3112.
  155. Patel SK, Velkoska E, Burrell LM. Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013

Aug;40(8):551–9.

156. Favre G, Legueult K, Pradier C, Raffaelli C, Ichai C, Iannelli A, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism*. 2021 Feb 1;115:154440.
157. Li L, Spranger L, Soll D, Beer F, Brachs M, Spranger J, et al. Metabolic impact of weight loss induced reduction of adipose ACE-2 - Potential implication in COVID-19 infections? *Metabolism*. 2020 Dec 1;113:154401.
158. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021 May 1;31(3):e2176.
159. D’Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul 1;18(8):1663–72.
160. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 1;73(11):E4208–13.
161. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, Piérard D, Vanhaecke T, Rogiers V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol*. 2020 Apr 1;94(4):1367–9.
162. Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, Eftekhari M, Najari S, Mirsaeidi M, et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front Med*. 2021 Sep 20;8:731436.
163. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787–99.
164. Olry A, Meunier L, Délire B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louët H. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same. *Drug Saf*. 2020 Jul 1;43(7):615–7.
165. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020 Jul 1;72(1):287–304.
166. Hariyanto TI, Hardyson W, Kurniawan A. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021 May 1;71(5):265–74.
167. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first

- update. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Aug 1;27(8):1076–82.
168. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England).* 2020 May 16;395(10236):1569–78.
  169. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2327–36.
  170. Martinez MA, Vuppalanchi R, Fontana RJ, Stolz A, Kleiner DE, Hayashi PH, et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):369-376.e3.
  171. Abdel Galil SM. Hydroxychloroquine-induced toxic hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus.* 2015 May 21;24(6):638–40.
  172. Kelly M, O'Connor R, Townsend L, Coghlan M, Relihan E, Moriarty M, et al. Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalised with COVID-19, treated with off-label hydroxychloroquine and azithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Mar 1;87(3):1150–4.
  173. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Eng (Beijing, China).* 2020 Oct 1;6(10):1192–8.
  174. Low EXS, Zheng Q, Chan E, Lim SG. Drug induced liver injury: East versus West - a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Apr 1;26(2):142–54.
  175. Mehershahi S, Mantri N, Kumar A, Daniai S, Harish P. Enoxaparin-Induced Liver Injury. *Case Rep Gastroenterol.* 2020;14(2):315–9.
  176. Zekarias A, Watson S, Vidlin SH, Grundmark B. Sex Differences in Reported Adverse Drug Reactions to COVID-19 Drugs in a Global Database of Individual Case Safety Reports. *Drug Saf.* 2020 Dec 1;43(12):1309–14.
  177. Alventosa Mateu C, Urquijo Ponce JJ, Puchades Gimeno F, Benlloch Pérez S, Sanz Herrero F, Latorre Sánchez M, et al. Abnormal liver chemistry constitutes an independent prognostic factor of less favorable clinical course in patients with COVID-19. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(12): 825-32.
  178. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Metabolic-associated fatty liver disease is associated with severity of COVID-19. *Liver Int.* 2020 Sep 1;40(9):2160–3.
  179. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis. *J Hepatol.* 2020 Sep 1;73(3):719–21.

180. Lopez-Mendez I, Aquino-Matus J, Gall SMB, Prieto-Nava JD, Juarez-Hernandez E, Uribe M, et al. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Ann Hepatol*. 2021 Jan 1;20:100271.
181. Li Y, Regan J, Fajnzylber J, Coxen K, Corry H, Wong C, et al. Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Mortality in COVID-19. *Hepatol Commun*. 2021 Mar 1;5(3):434–45.
182. Ibáñez-Samaniego L, Bighelli F, Usón C, Caravaca C, Carrillo CF, Romero M, et al. Elevation of Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Poor Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *J Infect Dis*. 2020 Sep 1;222(5):726–33.
183. Romero-Cristóbal M, Clemente-Sánchez A, Piñeiro P, Cedeño J, Rayón L, del Río J, et al. Possible unrecognised liver injury is associated with mortality in critically ill COVID-19 patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211023410.
184. Park JG, Kang MK, Lee YR, Song JE, Kim NY, Kweon YO, et al. Fibrosis-4 index as a predictor for mortality in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective multicentre cohort study. *BMJ Open*. 2020 Nov 12;10(11):e041989.
185. Elfeki MA, Robles J, Akhtar Z, Ullah F, Ganapathiraju I, Tran C, et al. Impact of Fibrosis-4 Index Prior to COVID-19 on Outcomes in Patients at Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2022 Jul 26;67(7):3333-7.
186. Xiang F, Sun J, Chen PH, Han P, Zheng H, Cai S, et al. Early Elevation of Fibrosis-4 Liver Fibrosis Score Is Associated With Adverse Outcomes Among Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 1;73(3):E594–601.
187. Forlano R, Mullish BH, Mukherjee SK, Nathwani R, Harlow C, Crook P, et al. In-hospital mortality is associated with inflammatory response in NAFLD patients admitted for COVID-19. *PLoS One*. 2020 Oct 8;15(10):e0240400.
188. Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis. *Liver Int*. 2020 Jun 1;40(6):1316–20.
189. Hashemi N, Viveiros K, Redd WD, Zhou JC, McCarty TR, Bazarbashi AN, et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience. *Liver Int*. 2020 Oct 1;40(10):2515–21.
190. Ji D, Zhang D, Yang T, Mu J, Zhao P, Xu J, et al. Effect of COVID-19 on patients with compensated chronic liver diseases. *Hepatol Int*. 2020 Sep 1;14(5):701–10.
191. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020 Jun 1;5(2):80.
192. Qi X, Liu Y, Wang J, Fallowfield JA, Wang J, Li X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort

- study. *Gut*. 2021 Feb 1;70(2):433–6.
193. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, Armstrong MJ, Cargill T, Dhanasekaran R, 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 Sep 1;73(3):705–8.
  194. Lippi G, De Oliveira MHS, Henry BM. Chronic liver disease is not associated with severity or mortality in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1):114–5.
  195. Cichoż-Lach H, Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021;27(5):377–90.
  196. Sharma P, Kumar A, Anikhindi SH, Bansal N, Singla V, Shivam K, et al. Effect of COVID-19 on Pre-existing Liver disease: What Hepatologist Should Know? *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Jul 1;11(4):484–93.
  197. Kushner T, Cafardi J. Chronic Liver Disease and COVID-19: Alcohol Use Disorder/Alcohol-Associated Liver Disease, Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Autoimmune Liver Disease, and Compensated Cirrhosis. *Clin liver Dis*. 2020 May 1;15(5):195–9.
  198. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep;9(9):727–38.
  199. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 1;14(1):55–66.
  200. Kim JU, Majid A, Judge R, Crook P, Nathwani R, Selvapatt N, et al. Effect of COVID-19 lockdown on alcohol consumption in patients with pre-existing alcohol use disorder. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct 1;5(10):886–7.
  201. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Kamath PS, Wong F, McGeorge S, 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 Mar 1;70(3):531–6.
  202. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd-Elsalam S, et al. 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). *Hepatol Int*. 2020 Sep 1;14(5):690–700.
  203. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, IV, Moon AM, Stamataki Z, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;18(5): 348-64.
  204. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-

- 19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan,China. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Jul 1;31(7):894–901.
205. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020 Jun 20;395(10241):1907–18.
206. Recommendations by the SEPD and AEG, both in general and on the operation of gastrointestinal endoscopy and gastroenterology units, concerning the current SARS-CoV-2 pandemic (March, 18). *Rev Esp Enferm Dig*. 2020 Apr 1;112(4):319–22.
207. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol*. 2020 Aug 1;73(2):441–5.
208. Colbert GB, Venegas-Vera AV, Lerma E V. Utility of telemedicine in the COVID-19 era. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Dec 30;21(4):583–7.
209. Hincapié MA, Gallego JC, Gempeler A, Piñeros JA, Nasner D, Escobar MF. Implementation and Usefulness of Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review. *J Prim Care Community Heal*. 2020;11:2150132720980512.
210. Bokolo Anthony Jnr. Use of Telemedicine and Virtual Care for Remote Treatment in Response to COVID-19 Pandemic. *J Med Syst*. 2020 Jul 1;44(7):132.
211. Téllez L, Martín Mateos RM. COVID-19 and liver disease: An update. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct 1;43(8):472–80.
212. Xiao Y, Pan H, She Q, Wang F, Chen M. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun 1;5(6):528–9.
213. Jiménez-Mendoza JC, Rivera-López FE, González-Lara MF, Valdez-Echeverría RD, Castro-Narro GE, Tore A, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in moderate and severe COVID-19 inpatients: A cross-sectional study at a referral center in Mexico. *Ann Hepatol*. 2022 May 1;27(3):100684.
214. Ali E, Ziglam H, Kohla S, Ahmed M, Yassin M. A case of fulminant liver failure in a 24-year-old man with coinfection with hepatitis b virus and SARS-CoV-2. *Am J Case Rep*. 2020;21:1–6.
215. Amor Costa C, Rueda García JL, Rodríguez Gandía MÁ, Fernández Martos R, García-Samaniego Rey J. Fulminant liver failure due to hepatitis B reactivation during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr 1;45 Suppl 1:20–1.
216. Zou X, Fang M, Li S, Wu L, Gao B, Gao H, et al. Characteristics of Liver Function in Patients With SARS-CoV-2 and Chronic HBV Coinfection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar 1;19(3):597–603.
217. Chen L, Huang S, Yang J, Cheng X, Shang Z, Lu H, et al. Clinical characteristics in

- patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection. *J Viral Hepat.* 2020 Dec 1;27(12):1504–7.
218. Zhang B, Huang W, Zhang S. Clinical Features and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct 1;18(11):2633–7.
219. Butt AA, Yan P. Rates and characteristics of SARS-CoV-2 infection in persons with hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2021 Jan 1;41(1):76–80.
220. Gómez Camarero J, Badia Aranda E, Quiñones Castro R, Saiz Chumillas RM, Alcoba Vega L, Díez Ruiz S, et al. Hepatitis B and C screening in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2022 Apr 1;45(4):256–64.
221. Alventosa Mateu C, Ocete Mochón MD, Urquijo Ponce JJ, Latorre Sánchez M, Castelló Miralles I, García Deltoro M, et al. Outcomes of an automated alert system from microbiology to link diagnosis to treatment in patients with hepatitis C virus. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022 Aug 31. Online ahead of print.
222. Butt AA, Yan P, Chotani RA, Shaikh OS. Mortality is not increased in SARS-CoV-2 infected persons with hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2021 Aug 1;41(8):1824–31.
223. Todorova T, Stoykova Z, Kostadinova T. An increased occurrence of viral hepatitis A during the COVID-19 pandemic. *Infect Dis (Auckl).* 2021 Dec 2;53(12):963–4.
224. Sadeghi A, Alatab S, Alijani N. A case of COVID-19 with concomitant infection with hepatitis A. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022 Mar 1;114(3):174–5.
225. Dehghani S, Teimouri A. Severe Acute Hepatitis in a COVID-19 patient: A Case Report. *Clin case reports.* 2021 Oct 1;9(10):e04869.
226. Efe C, Dhanasekaran R, Lammert C, Ebik B, Higuera-de la Tijera F, Aloman C, et al. Outcome of COVID-19 in Patients With Autoimmune Hepatitis: An International Multicenter Study. *Hepatology.* 2021 Jun 1;73(6):2099–109.
227. Kabaçam G, Wahlin S, Efe C. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19: A report of two cases. *Liver Int.* 2021 Oct 1;41(10):2527–8.
228. Montón Rodríguez C, Navarro Cortés P, Lluch Garcia P, Mínguez Pérez M. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022 Jan;114(1):64-5.
229. Rajendiran G, Cowman B, Erickson K, Oliver T, Manatsathit W. Autoimmune Hepatitis Associated with COVID-19 Infection - A Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *S D Med.* 2020 Nov 1;73(11):528–32.
230. Balraj Singh, Parminder Kaur, Michael Maroules. Autoimmune Hepatitis–Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome Triggered by COVID-19. *Eur J Case Reports*

- Intern Med. 2021 Feb 4;8(3):002264.
231. Vega NMP, Lopez-Fando PV, Gómez G de la P, Alcol BP, Santana MG, Fuentes PR, et al. Secondary sclerosing cholangitis: a complication after severe COVID-19 infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;S0210-5705(22)00144-3. Online ahead of print.
  232. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug 1;67(2):370–98.
  233. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, López-Suñé E, Laguno M, Pocurull A, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat*. 2021 Jan 1;28(1):89–94.
  234. Shroff H, Satapathy SK, Crawford JM, Todd NJ, VanWagner LB. Liver injury following SARS-CoV-2 vaccination: A multicenter case series. *J Hepatol*. 2022 Jan 1;76(1):211–4.
  235. Bril F, Al Diffalha S, Dean M, Fettig DM. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? *J Hepatol*. 2021 Jul 1;75(1):222–4.
  236. Guardiola J, Lammert C, Teal E, Chalasani N. Unexplained liver test elevations after SARS-CoV-2 vaccination. *J Hepatol*. 2022 Jul;77(1):251–3.
  237. Zhang X, Wu S, Wu B, Yang Q, Chen A, Li Y, et al. SARS-CoV-2 Omicron strain exhibits potent capabilities for immune evasion and viral entrance. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Dec 1;6(1):430.
  238. Law MF, Cheung CKM, Ho R, Law KWT. Gastrointestinal and hepatic side effects of potential treatment for COVID-19 and vaccination in patients with chronic liver diseases. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1850–74.
  239. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2439–50.
  240. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
  241. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403–16.
  242. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet (London, England)*. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
  243. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19

- Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1532–46.
244. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol*. 2022 Jul 1;94(7):2969–76.
245. Roy A, Verma N, Singh S, Pradhan P, Taneja S, Singh M. Immune-mediated liver injury following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Hepatol Commun*. 2022 Sep;6(9):2513-22.
246. Efe C, Kulkarni A V., Beretta-Piccoli BT, Magro B, Stättermayer AF, Cengiz M, et al. Liver injury after SARS-CoV-2 vaccination: Features of immune-mediated hepatitis, role of corticosteroid therapy and outcome. *Hepatology*. 2022 May 14;10.1002/hep.32572. Online ahead of print.
247. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021 Apr 1;74(4):944–51.
248. Chow KW, Pham N V., Ibrahim BM, Hong K, Saab S. Autoimmune Hepatitis-Like Syndrome Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci*. 2022 Sep;67(9):4574-80.
249. Vuille-Lessard É, Montani M, Bosch J, Semmo N. Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. *J Autoimmun*. 2021 Sep 1;123:102710.
250. Hong JK, Chopra S, Kahn JA, Kim B, Khemichian S. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Intern Med J*. 2021 Jul 1;51(7):1182–3.
251. Andrés L, Badía E, Fernández C, Puebla A, Alemán A, Alba L, et al. Autoimmune hepatitis. Another consequence of COVID-19? *Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;S0210-5705(22)00150-9.
252. Garrido I, Lopes S, Simões MS, Liberal R, Lopes J, Carneiro F, et al. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccine – more than a coincidence. *J Autoimmun*. 2021 Dec 1;125:102741.
253. Camacho-Domínguez L, Rodríguez Y, Polo F, Restrepo Gutierrez JC, Zapata E, Rojas M, et al. COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. *J Transl Autoimmun*. 2022 Jan 1;5:100140.
254. Tan CK, Wong YJ, Wang LM, Ang TL, Kumar R. Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination: True causality or mere association? *J Hepatol*. 2021 Nov 1;75(5):1250–2.
255. Zin Tun GS, Gleeson D, Al-Joudeh A, Dube A. Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J Hepatol*. 2022 Mar

- 1;76(3):747–9.
256. Sasaki T, Suzuki Y, Ishida K, Kakisaka K, Abe H, Sugai T, et al. Autoimmune hepatitis following influenza virus vaccination: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul 1;97(30):e11621..
  257. Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 21;13(15):2238–9.
  258. Bril F. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: One or even several swallows do not make a summer. *J Hepatol*. 2021 Nov 1;75(5):1256–7.
  259. Londoño MC, Gratacós-Ginès J, Sáez-Peñataro J. Another case of autoimmune hepatitis after SARS-CoV-2 vaccination – still casualty? *J Hepatol*. 2021 Nov 1;75(5):1248–9.
  260. McShane C, Kiat C, Rigby J, Crosbie Ó. The mRNA COVID-19 vaccine – A rare trigger of autoimmune hepatitis? *J Hepatol*. 2021 Nov 1;75(5):1252–4.
  261. Lleo A, Cazzagon N, Rigamonti C, Cabibbo G, Lai Q, Muratori L, et al. Clinical update on risks and efficacy of anti-SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune hepatitis and summary of reports on post-vaccination liver injury. *Dig Liver Dis*. 2022 Jun 1;54(6):722–6.
  262. Duengelhoefer P, Hartl J, Rütger D, Steinmann S, Brehm TT, Weltzsch JP, et al. SARS-CoV-2 vaccination response in patients with autoimmune hepatitis and autoimmune cholestatic liver disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2022 Apr 1;10(3):319–29.
  263. Lodato F, Larocca A, D’Errico A, Cennamo V. An unusual case of acute cholestatic hepatitis after m-RNABNT162b2 (Comirnaty) SARS-CoV-2 vaccine: Coincidence, autoimmunity or drug-related liver injury. *J Hepatol*. 2021 Nov 1;75(5):1254–6.
  264. Hermida Pérez B, Robles Gaitero S, García López R. AMA-positive hepatitis induced by the SARS-CoV-2 vaccine. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022;114(5):297-8.

# Anexos



## 1- RELACIÓN DE INVESTIGADORES DE LA FASE 3.

Centro participante	Investigador
Hospital Arnau Vilanova (Valencia)	Paula Calero Gozávez
Hospital San Francesc de Borja (Gandía)	María Dolores Pérez Zahonero
Hospital Dénia-Marina Salud	Mariona Valor Segura
Hospital de La Ribera (Alzira)	Gemma Pacheco del Rio
Hospital de Sagunto	Rubén Cuesta Cortijo
Hospital de Manises	Pilar Marqués García
Hospital General Universitario (Valencia)	Carlos Alventosa Mateu

## 2- PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL.

### PUBLICACIONES EN REVISTAS (se adjuntan los artículos completos).

- Alventosa Mateu C, Urquijo Ponce JJ, Puchades Gimeno F, et al. Abnormal liver chemistry constitutes an independent prognostic factor of less favorable clinical course in patients with COVID-19. Rev Esp Enferm Dig 2021; 113(12): 825-32.
- Alventosa Mateu C, Benlloch Pérez S y Diago Madrid M. Assessment of liver damage in patients with COVID-19 is sub-optimal: results of a survey of medical practitioners. Rev Esp Enferm Dig. 2022; 114 (1): 50-2.

### COMUNICACIONES EN CONGRESOS.

- Alventosa Mateu C, Puchades Gimeno F, Urquijo Ponce JJ, et al. Liver damage impact on the severity and evolution of patients admitted by coronavirus 2019 disease. The

American Association for the study of liver diseases (AASLD) liver Meeting 2020. 13-16 noviembre 2020 (on-line). Publicado en: *Hepatology* 2020; 76 (1 suppl): 283 A.

- Alventosa Mateu C, Guillén Botaya E, Sánchez Ramos E, et al. ¿Se valora el daño hepático en pacientes con infección por COVID-19? Resultados de una encuesta a facultativos. LXXX congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Online, 2021. Publicado en: *Rev Esp Enferm Dig* 2021; 113(Supl. 1): 173-4.
  
- Alventosa Mateu C, Fernández Soro A, Pérez Álvarez I, et al. La presencia de daño hepático se asocia con mayor gravedad y peor evolución clínica en pacientes con COVID-19. Estudio retrospectivo unicéntrico. LXXX congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Online, 2021. Publicado en: *Rev Esp Enferm Dig* 2021; 113(Supl. 1): 140-2.
  
- Alventosa Mateu C, Pérez Álvarez I, Fernández Soro A, et al. La búsqueda del daño hepático y serología hepatitis B en pacientes con infección por COVID-19 es subóptima: resultados de una encuesta a facultativos. XLVI congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Madrid. 14-16 junio 2021. Publicado en: *Gastroenterol Hepatol* 2021; 44 (Especial Congreso 2): 82-83.
  
- Alventosa Mateu C, Sánchez Ramos E, Soro Fernández A, et al. El daño hepático se asocia con mayor afectación clínica respiratoria y peor evolución en pacientes hospitalizados por COVID-19. XXIV congreso de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva. Benicassim (Castellón). 11-12 noviembre 2021.
  
- Alventosa Mateu C, Sánchez Ramos E, Guillén Botaya E, et al. El daño hepático es un factor de riesgo independiente de peor evolución clínica en pacientes hospitalizados por COVID-19: estudio retrospectivo unicéntrico. XLVI congreso de la Asociación

Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Madrid. 14-16 junio 2021. Publicado en: Gastroenterol Hepatol 2021; 44 (Especial Congreso 2): 85-87

- Alventosa Mateu C, Guillén Botaya E, Fernández Soro A, et al. Las alteraciones de la bioquímica hepática se asocian de forma independiente con una evolución clínica más desfavorable en pacientes hospitalizados por COVID-19. XLVII congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Madrid. 24-27 mayo 2022. Publicado en: Gastroenterol Hepatol 2022; 45 (Especial Congreso 2): 83-84.
- Alventosa Mateu C, Guillén Botaya E, Albert Antequera C, et al. Prognostic value of liver function test for COVID-19 hospitalized patients with respiratory disease". ILC 2022 de la European Association for the Study of Liver (EASL). Londres (Reino Unido). 23-26 junio 2022. Publicado en: Journal of Hepatology. 2022; 77(S1): S222.
- Alventosa Mateu C, Fernández Soro A, Guillén Botaya E, et al. El valor pronóstico negativo de las alteraciones de la bioquímica hepática en pacientes hospitalizados por afectación clínica respiratoria por COVID-19 se mantiene pese a la vacunación. LXXXI congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Leon 16-18 junio de 2022. Publicado en: Rev Esp Enferm Dig 2022; 114 (Supl 1): 144.
- Alventosa Mateu C, Calero P, Pérez Zahonero M, et al. El impacto pronóstico negativo de la COVID-19 en pacientes hospitalizados con enfermedades hepáticas es similar al de los pacientes sin enfermedades hepáticas que desarrollan alteración de la bioquímica hepática. LXXXI congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Leon 16-18 junio de 2022. Publicado en: Rev Esp Enferm Dig 2022; 114 (Supl 1): 145-6.

### **3- BECAS DE INVESTIGACIÓN.**

Premio al mejor proyecto de investigación en SARS-CoV-2 o COVID-19 2020 de la Fundación investigación del Hospital General Universitario de Valencia. Se adjunta el documento de la resolución de la convocatoria.

#### **4- APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL CEIm.**

Se adjunta el documento de aprobación inicial y un segundo documento con modificaciones al primero.

## La alteración de la bioquímica hepática es un factor pronóstico independiente de peor evolución clínica en los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019

Carlos Alventosa Mateu<sup>1</sup>, Juan José Urquijo Ponce<sup>1</sup>, Francesc Puchades Gimeno<sup>2</sup>, Salvador Benlloch Pérez<sup>3</sup>, Francisco Sanz Herrero<sup>4</sup>, Mercedes Latorre Sánchez<sup>1</sup>, Miguel García Deltoro<sup>5</sup>, Concepción Gimeno Cardona<sup>6</sup>, María Dolores Ocete Mochón<sup>6</sup> y Moisés Diago Madrid<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Patología Digestiva, <sup>2</sup>Medicina Interna, <sup>4</sup>Neumología, <sup>5</sup>Enfermedades Infecciosas y <sup>6</sup>Microbiología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Patología Digestiva. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. CiberEHD. Valencia

Recibido: 02/02/2021 · Aceptado: 03/06/2021

Correspondencia: Carlos Alventosa Mateu. Servicio de Patología Digestiva. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Av. Tres Cruces, 2. CP 46014 Valencia. e-mail: almacar84@hotmail.com

### RESUMEN

**Introducción:** la alteración de la bioquímica hepática (ABH) se asocia a una mayor afectación o gravedad clínica en la COVID-19, pero su implicación pronóstica no se ha definido claramente. Nuestro objetivo fue determinar si la ABH es un factor de riesgo de afectación y evolución clínica desfavorables.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo unicéntrico de casos confirmados de COVID-19. Se excluyeron los pacien-

tes con hepatotoxicidad farmacológica o enfermedades hepáticas. Se definió la ABH como la elevación de la bilirrubina total, la AST, la ALT, la fosfatasa alcalina y/o la GGT por encima del límite superior de la normalidad. Se valoró la asociación entre la ABH y la necesidad de hospitalización, y posteriormente se estudió en los pacientes hospitalizados su asociación con las variables demográficas, las comorbilidades y el tratamiento de la COVID-19, así como con la afectación y la evolución clínicas. El análisis estadístico empleó la regresión logística múltiple, ajustada a la edad, siendo significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** de 1277 casos confirmados, precisaron hospitalización 346 y se incluyeron 302. La prevalencia de la ABH fue mayor en los hospitalizados que en los no hospitalizados (60,9 % vs. 10,3 %,  $p < 0,001$ ). En los pacientes hospitalizados no hubo asociación entre la ABH y las variables demográficas, las comorbilidades y el tratamiento de la COVID-19, salvo en el caso de la heparina de bajo peso molecular. Objetivamos una asociación significativa entre la ABH y la COVID-19 moderada/grave, y entre la evolución clínica desfavorable y la elevación de la bilirrubina total. El periodo de mayor empeoramiento clínico y de los parámetros de la bioquímica hepática fueron los primeros 7 días. Se observó una asociación significativa de la ABH con una mayor estancia hospitalaria y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, pero no con una mayor mortalidad.

*Contribución de los autores:* Carlos Alventosa Mateu, gestión del proyecto, búsqueda bibliográfica, metodología, recogida de datos, análisis estadístico, redacción, revisión del texto y obtención de financiación. Juan José Urquijo Ponce, gestión del proyecto y revisión del texto. Francesc Puchades Gimeno, recogida de datos y revisión del texto. Salvador Benlloch Pérez, búsqueda bibliográfica, metodología y revisión del texto. Francisco Sanz Herrero, revisión del texto. Mercedes Latorre Sánchez, revisión del texto. Miguel García Deltoro, revisión del texto. Concepción Gimeno Cardona, recogida de datos y revisión del texto. María Dolores Ocete Mochón, recogida de datos y revisión del texto. Moisés Diago Madrid, gestión del proyecto, metodología, revisión del texto y obtención de financiación. La versión final del manuscrito ha sido aprobada por todos los autores.

*Conflictos de interés:* los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con la temática tratada en este trabajo.

*Listado de abreviaturas:* ABH, alteración de la bioquímica hepática; LSN, límite superior de la normalidad; ABHI, alteración de la bioquímica hepática inicial; ABHG, alteración de la bioquímica hepática global; BT, bilirrubina total; AST, aspartato-aminotransferasa; ALT, alanina-aminotransferasa; FA, fosfatasa alcalina; GGT, gammaglutamil-transferasa; UCI, unidad de cuidados intensivos; IC, intervalo de confianza; OR, odds ratio; HBPM, heparina de bajo peso molecular.

*Agradecimientos:* a Ana Serrano Prats, Laura García Llabata, Eva Sánchez Ramos, Lara González González, Inmaculada Castelló Miralles y Javier Sempere García-Argüelles por sus comentarios, y a Juan Luis Gómez Martínez (stHalley Statistics) por su ayuda con el análisis estadístico.

*Financiación:* se obtuvo ayuda económica a través de una beca por parte de la Fundación del Hospital General Universitario de Valencia.

Alventosa Mateu C, Urquijo Ponce JJ, Puchades Gimeno F, Benlloch Pérez S, Sanz Herrero F, Latorre Sánchez M, García Deltoro M, Gimeno Cardona C, Ocete Mochón MD, Diago Madrid M. La alteración de la bioquímica hepática es un factor pronóstico independiente de peor evolución clínica en los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019. Rev Esp Enferm Dig 2021;113(12):825-832

DOI: 10.17235/reed.2021.7842/2021

**Conclusión:** la ABH se asocia a una mayor afectación y peor evolución clínica en los pacientes hospitalizados con COVID-19.

**Palabras clave:** Coronavirus. SARS-CoV-2. COVID-19. Bioquímica hepática. Gravedad. Pronóstico.

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19 ha causado un profundo impacto sanitario, con 80.000 fallecidos en España (1). Su principal afectación es la respiratoria pero la ABH es frecuente, con prevalencias que superan el 50 % (2-14). La etiopatogenia es multifactorial, incluido un efecto citopático directo (15,16).

Se ha descrito una asociación entre la ABH y la mayor afectación o gravedad clínica en los pacientes con COVID-19 (14,17). Sin embargo, la implicación pronóstica de la ABH no se ha estudiado exhaustivamente y no se recoge en los estudios de modelos de predicción del pronóstico ni en las guías clínicas (18,19).

El objetivo de nuestro estudio fue demostrar la hipótesis de que la ABH, en los pacientes con COVID-19, además de asociarse a una mayor afectación clínica es un factor de riesgo independiente de peor evolución.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de COVID-19 en nuestro centro, mediante transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa, del 1 de febrero al 15 de mayo de 2020. Se valoró la asociación de la ABH con la necesidad de hospitalización y posteriormente se continuó el estudio con los pacientes hospitalizados. Se excluyeron: < 18 años, embarazadas, pacientes con hepatopatía conocida, pacientes con sospecha de hepatotoxicidad farmacológica ( $ALT \geq 5 \times LSN$ ,  $FA \geq 2 \times LSN$  o  $ALT \geq 3 \times LSN + BT \geq 2 \times LSN$  tras introducir el fármaco (20)), hospitalización por causas distintas a la afectación respiratoria o necesidad de aislamiento por COVID-19 y datos analíticos insuficientes.

Los datos se obtuvieron revisando la historia electrónica de los pacientes. La afectación clínica respiratoria del paciente con COVID-19 se clasificó en asintomática, leve (síntomas con exploración física/radiológica normal), moderada (patrón radiológico intersticial o neumonía sin insuficiencia respiratoria) y grave (neumonía con insuficiencia respiratoria:  $SpO_2 < 93 \%$  en aire ambiente o  $PaO_2/FiO_2 < 300$ ) (21).

Se definió la ABH como toda elevación de los parámetros siguientes por encima del LSN de nuestro laboratorio: BT, 1,2 mg/dl; AST, 35 U/L; ALT, 45 U/L; FA, 120 U/L y GGT, 55 U/L. Para los valores de  $BT > 1,5 \times LSN$ , nuestro laboratorio determinó la bilirrubina directa y la indirecta. En el grupo hospitalizado se consideró como ABH la presencia de estas alteraciones al inicio de la hospitalización, y como AHBG su presencia en cualquier momento de la estancia hospitalaria. Se catalogó el valor máximo de cada parámetro según las veces que sobrepasaba su LSN y calculamos la relación entre los valores máximos promedio de ALT y AST. Valoramos la evolución de los parámetros de la bioquímica hepá-

tica en los días 7 (con respecto al día 1) y 14 (con respecto al día 7) de hospitalización. Esta evolución se clasificó en: resolución (normalización de todos los parámetros), mejoría (descenso > 15 % del valor de los parámetros, sin normalización), empeoramiento (incremento > 15 %) y mantenimiento (variaciones menores del 15 %, sin normalización).

La evolución clínica se definió según el primer cambio de la afectación inicial del paciente, considerando que hubo empeoramiento si se alcanzó un nivel de afectación mayor, mejoría cuando cambió a un nivel menor y no mejoría cuando permaneció igual. La no mejoría de un paciente con afectación grave significó su fallecimiento. Se registraron la estancia hospitalaria, la necesidad de UCI y la mortalidad.

Las variables demográficas y las comorbilidades registradas fueron: sexo, edad, previa institucionalización en un centro socio-sanitario, obesidad ( $IMC > 30$ ), diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia e índice normalizado de Charlson. Este último mide, mediante 19 ítems, el impacto de la comorbilidad sobre la mortalidad, permitiendo clasificar a los pacientes en grupos de riesgo de mortalidad. Ante el riesgo de incluir pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico, determinamos las puntuaciones del HSI para esteatosis hepática y las de FIB-4 y APRI para fibrosis hepática, utilizando para los pacientes con ABH los valores de transaminasas más próximos a la hospitalización dentro de los 12 meses previos. Se registraron los tratamientos empleados para la COVID-19 y su relación con la aparición de la ABH en los pacientes sin ABH. Finalmente, determinamos los valores iniciales de: coagulación (INR), leucocitos, linfocitos, proteína C-reactiva, dímero D, troponina, albúmina y ferritina.

El estudio fue aprobado por nuestro comité de ética con exención del consentimiento informado. Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS 15.0. El estudio descriptivo proporcionó medias con desviación estándar. El análisis inferencial fue paramétrico para evitar desviaciones de la normalidad y determinó la asociación entre variables independientes de tipo binario en función de factores categóricos o covariables mediante modelos de regresión logística múltiple ajustada a la edad, estimando una potencia del 93 % para detectar como significativas las proporciones de ABH del 40 % y el 60 % en 2 grupos, con IC 95 % y valor de  $p < 0,05$ . Para la estancia hospitalaria se utilizó la prueba *t* de student con corrección de Welsch y, para la supervivencia, la regresión de COX con hazard ratio (HR), ajustada a la edad, y curvas de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

### Diseño del estudio

Identificamos a 1277 pacientes con COVID-19, precisando hospitalización el 27,1 % (346/1277). Del grupo de no hospitalizados se incluyeron 87 y se excluyeron 844, la mayoría (98,7 %, 833/844) por ausencia de datos analíticos. Del grupo de hospitalizados se incluyeron 302 y se excluyeron 44, principalmente por hospitalización no secundaria a COVID-19 (Fig. 1).

Predominó la afectación asintomática/leve en los no hospitalizados (97,7 %, 85/87) y la moderada/grave en los hospita-

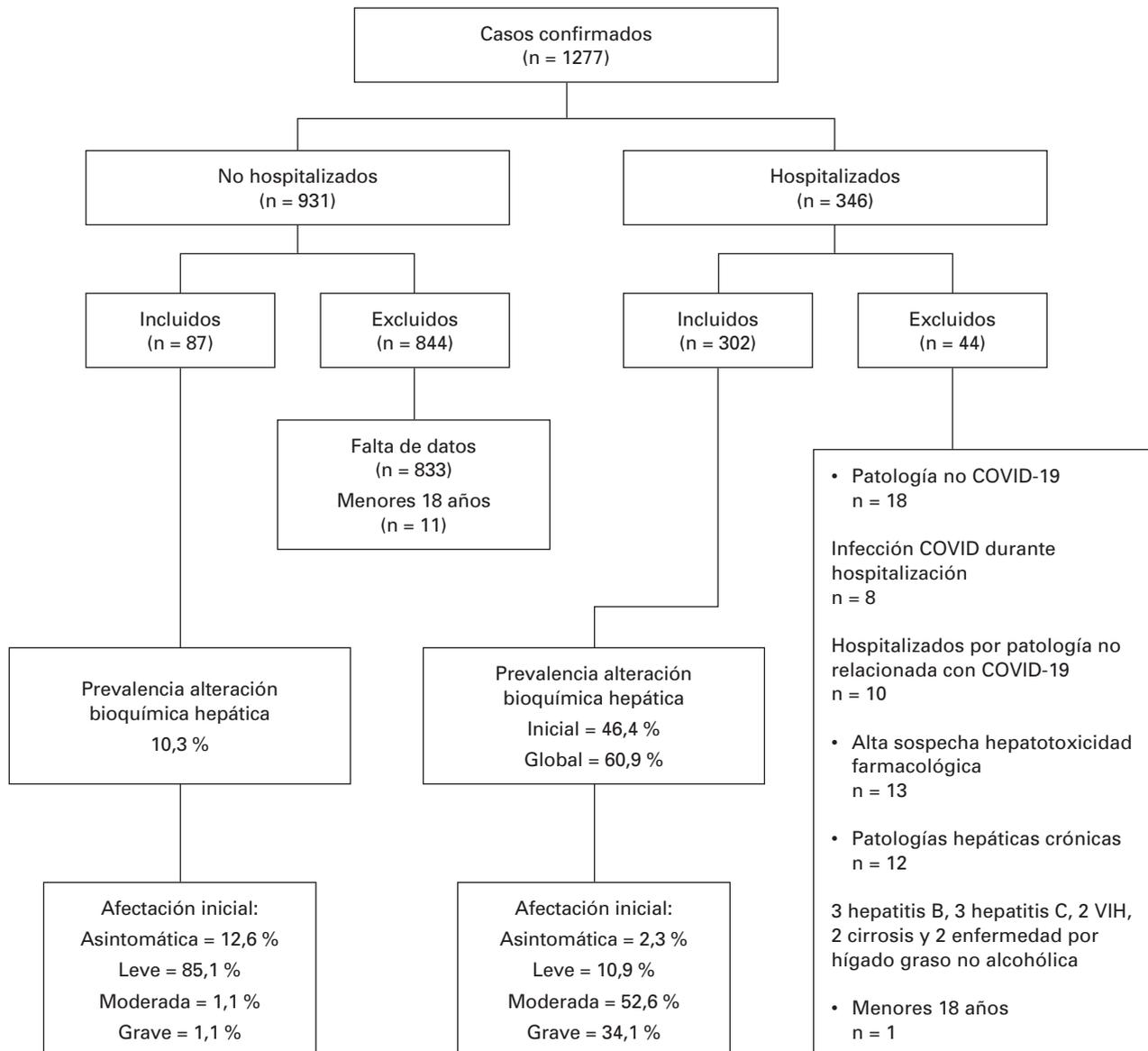


Fig. 1. Diagrama de flujo de pacientes, prevalencia de ABH y afectación clínica.

lizados (86,7 %, 262/302). La prevalencia de la ABH en los no hospitalizados fue del 10,3 % (9/87, IC 95 %: 3,95-16,70) mientras que para los hospitalizados fue del 46,4 % para la ABHI (140/302, IC 95 %: 40,70-52,00) y del 60,9 % para la ABHG (184/302, IC 95 %: 55,40-66,40) (Fig. 1). La presencia de ABH se asoció con la necesidad de hospitalización (OR: 7,49; IC 95 %: 3,62-15,48, p < 0,001).

### Características de los pacientes hospitalizados

La edad media era de 69 ± 16 años, sin diferencias significativas según el sexo. La ABH no mostró relación significativa con las variables demográficas ni las comorbilidades, destacando que los pacientes previamente institucionalizados en un centro socio-sanitario y el índice de Charlson presentaron asociación con la ausencia de ABH. El 98,3 % (297/302) precisaron tratamiento para la COVID-19, sin observarse relación significativa con ningún fármaco excepto la HBPM (OR: 2,78; IC 95 %: 1,01-7,69, p = 0,049) (Tabla 1).

Observamos asociación significativa entre la ABHI y la afectación clínica en el momento del diagnóstico, objetivando que la moderada/severa incrementaba significativamente la probabilidad de presentar ABH con respecto a la asintomática/leve (OR: 2,47, IC 95 %: 1,14-5,33, p = 0,021; OR: 2,56, IC 95 %: 1,15-5,73, p = 0,022). Esta relación se mantuvo para la ABHG (OR: 2,12, IC 95 %: 1,03-4,36, p = 0,042; OR: 2,65, IC 95 %: 1,23-5,69, p = 0,012) (Tabla 2). El 86,3 % (38/44) que no presentaban ABHI, pero lo desarrollaron posteriormente, presentaban una afectación inicial moderada (47,7 %, 21/44) o grave (38,6 %, 17/44).

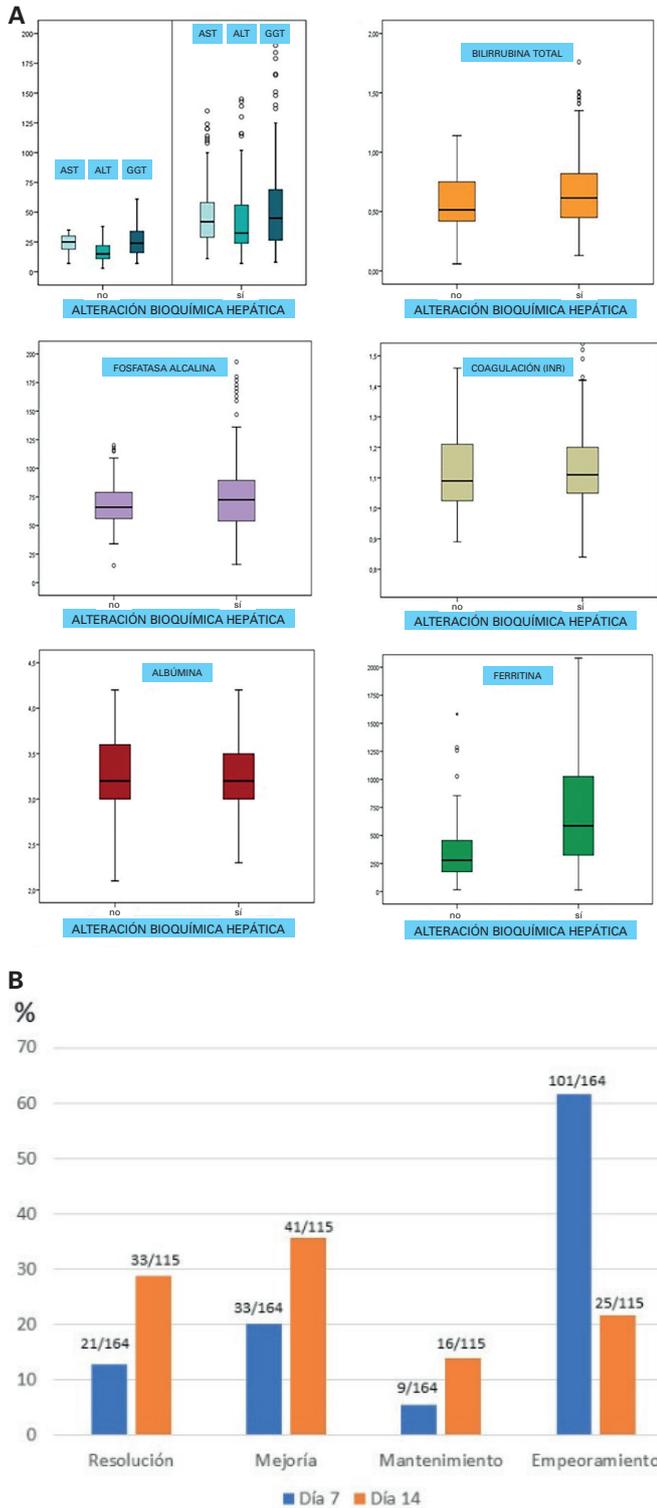
Se detectó elevación en el 5,6 % (17/302) para la BT, en el 37,3 % (107/287) para la AST, en el 20,9 % (63/302) para la ALT, en el 8,3 % (15/181) para la FA y en el 30,9 % (56/181) para la GGT. El valor medio en el momento del diagnóstico estaba elevado en la AST (42,7 ± 36,4) y la GGT (48,2 ± 50,8). La elevación máxima (veces que supera su LSN) en promedio estuvo alterada para la GGT (2,53 ± 8,28), la AST (2,46 ± 5,11) y la ALT (2,10 ± 2,98),

**Tabla 1.** Características de los grupos de pacientes con y sin ABH, y asociación de la ABH con las variables demográficas, las comorbilidades y el tratamiento. HSI calculado en el 52 % ( $\sigma$  = desviación estándar).

Variables	Categoría	Prevalencia/ media	No ABH (%/media $\pm$ $\sigma$ )	Sí ABH (%/media $\pm$ $\sigma$ )	OR	IC 95 %	Valor p
Sexo	Varón	51,3% (155/302)	45,8 % (54/155)	54,9 % (101/155)	0,69	0,44-1,10	0,122
	Mujer	48,7 % (147/302)	54,2 % (64/147)	45,1 % (83/147)			
Edad media		69,3 $\pm$ 16,0	72,8 $\pm$ 16,7	67,1 $\pm$ 15,2	0,99	0,97-1,01	0,155
Previamente institucionalizado en centro socio-sanitario	No	78,8 % (238/302)	33,6 % (80/238)	66,4 % (158/238)	0,35	0,20-0,61	< 0,001
	Sí	21,2 % (64/302)	59,4 % (38/64)	40,6 % (26/64)			
Obesidad	No	94 % (284/302)	23,3 % (51/158)	67,7 % (107/158)	0,75	0,27-2,05	0,573
	Sí	6 % (18/302)	38,9 % (7/18)	61,1 % (11/18)			
Diabetes mellitus	No	73,8 % (223/302)	36,8 % (82/223)	63,2 % (141/223)	0,68	0,40-1,14	0,145
	Sí	26,2 % (79/302)	46,8 % (37/79)	53,2 % (42/79)			
Hipertensión arterial	No	44 % (133/302)	38,1 % (45/133)	47,8 % (88/133)	0,67	0,42-1,08	0,099
	Sí	56 % (169/302)	61,9 % (73/169)	52,2 % (96/169)			
Dislipemia	No	57 % (172/302)	36,6 % (63/172)	63,4 % (109/172)	0,79	0,50-1,26	0,317
	Sí	43 % (130/302)	42,3 % (55/130)	57,7 % (75/130)			
Índice normalizado de Charlson		4,59 $\pm$ 3,07	5,31 $\pm$ 3,23	4,14 $\pm$ 2,89	0,88	0,82-0,95	0,001
FIB-4		2,04 $\pm$ 1,13	2,19 $\pm$ 1,15	1,92 $\pm$ 1,10	0,81	0,65-1,00	0,052
APRI		0,37 $\pm$ 0,18	0,35 $\pm$ 0,17	0,38 $\pm$ 0,20	2,34	0,62-9,35	0,205
HSI		36,90 $\pm$ 6,15	36,61 $\pm$ 6,41	37,12 $\pm$ 5,98	1,01	0,96-1,07	0,609
Corticoides intravenosos		26,5 % (43/162)	62,8 % (27/43)	37,2 % (16/43)	1,93	0,91-4,08	0,087
HBPM		77,8 % (126/162)	69 % (87/126)	31 % (39/126)	2,78	1,01-7,69	0,049
Lopinavir/ritonavir		53,7 % (87/162)	73,6 % (64/87)	26,4 % (23/87)	0,92	0,46-1,85	0,824
Hidroxyclorequina		83,9 % (136/162)	71,3 % (97/136)	28,7 % (39/126)	1,69	0,60-4,79	0,325
Tocilizumab		5,6 % (9/162)	44,4 % (4/9)	55,6 % (5/9)	3,65	0,93-14,30	0,063
Antibióticos		93,8 % (152/162)	71,1 % (108/152)	28,9 % (44/152)	3,25	0,95-11,60	0,063
Interferón beta 1b		12,3 % (20/162)	80 % (16/20)	20 % (4/20)	0,64	0,20-2,02	0,445

**Tabla 2.** Asociación de la ABH con los eventos clínicos desfavorables. Para el análisis estadístico se toman como referencia la afectación asintomática/leve y la ausencia de ABH

Asociación entre:	Categoría	Coefficiente B	OR	IC 95 %	Valor p
ABHI y hospitalización		2,01	7,49	3,62-15,48	< 0,001
ABHI y afectación clínica	Asintomática-leve		1		0,052
	Moderada	0,90	2,47	1,14-5,33	0,021
	Grave	0,94	2,56	1,15-5,73	0,022
ABHG y afectación clínica	Asintomática-leve		1		0,042
	Moderada	0,75	2,12	1,03-4,36	0,042
	Grave	0,97	2,65	1,23-5,69	0,012
ABHG e ingreso en la UCI	No ABH		1		
	Sí ABH	1,66	5,28	1,93-14,50	0,001
	Asintomática-leve		1		0,001
	Moderada	0,79	2,22	0,27-18,40	0,459
	Grave	3,06	21,40	2,61-174,70	0,004
ABHG y mortalidad	No ABH		1		
	Sí ABH	-0,29	0,75	0,38-1,47	0,395



**Fig. 2.** A. Diagramas que muestran los valores medios de los parámetros de bioquímica hepática en los grupos con y sin ABH. B. Gráfico que muestra la evolución de la ABH en los días 7 y 14 de hospitalización.

y el cociente ALT/AST de este promedio fue de 0,85. El 58,8 % (10/17) de los pacientes con hiperbilirrubinemia presentaron elevaciones superiores a 1,5 veces su LSN, siendo todas por predominio de la bilirrubina directa. En el día 7 de evolución de la elevación de estos parámetros predomi-

**Tabla 3.** Asociación de la ABHI con el valor inicial de los parámetros de función hepática e inflamatorios

Asociación de la ABHI con:	Valor p
INR	0,739
Albúmina	0,181
Leucocitos	0,89
Linfocitos	0,641
Dímero D	0,242
Troponina	0,457
Proteína C-reactiva	0,125
Ferritina	< 0,001

nó su empeoramiento (61,6 %, 101/164), mientras que en el día 14 predominaron la resolución (28,7 %, 33/115) y la mejoría (35,7 %, 41/115) (Fig. 2). Ningún paciente presentó fallo hepático.

En el análisis del resto de los parámetros, únicamente se encontró una asociación significativa entre la ABH y la ferritina ( $p < 0,001$ ), que estaba más elevada en los pacientes con ABH ( $1026,5 \pm 1534,1 \mu\text{g/L}$  vs.  $488,5 \pm 608 \mu\text{g/L}$ ) (Tabla 3).

### Implicaciones pronósticas de la ABH

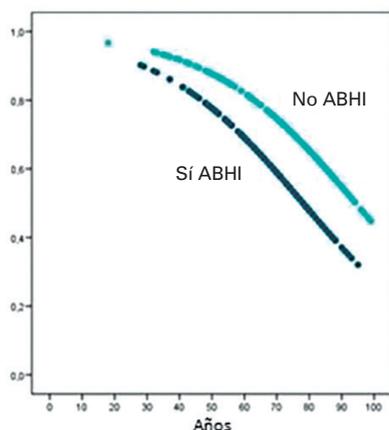
Presentaron mejoría el 67,9 % (205/302) de los pacientes, mientras que no mejoraron el 19,5 % (59/302) y empeoraron el 12,6 % (38/302). De estos últimos, en el 94,7 % (36/38) el empeoramiento supuso el cambio de una afectación moderada a una grave. El 97,4 % (37/38) de los empeoramientos ocurrieron durante los primeros 7 días.

La ABHI estaba presente en el 40,5 % (83/205) de los pacientes que mejoraron, en el 42,4 % (25/59) de los que no mejoraron y en el 73,7 % (28/38) de los que empeoraron. La ABHG lo estuvo en el 56,1 % (115/205) de los que mejoraron, en el 54,2 % (32/59) de los que no mejoraron y en el 81,6 % (31/38) de los que empeoraron.

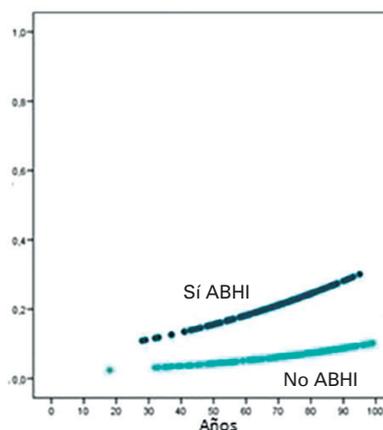
Apreciamos que la ABHI se relacionó de manera significativa con una menor probabilidad de mejoría (OR, 0,48, IC 95 %: 0,28-0,84,  $p = 0,010$ ) y una mayor probabilidad de empeoramiento/no mejoría (OR, 4,88, IC 95 %: 2,11-11,30,  $p < 0,001$ ) (Fig. 3). La ABHG se asoció, sin alcanzar la significación, con una menor probabilidad de mejoría (OR, 0,66, IC 95 %: 0,37-1,17,  $p = 0,155$ ) y, significativamente, con una mayor probabilidad de empeoramiento/no mejoría (OR, 4,24, IC 95 %: 1,70-10,60,  $p = 0,002$ ).

La probabilidad de empeoramiento/no mejoría mostró una asociación significativa con la elevación de la BT (OR, 1,77, IC 95 %: 1,10-2,86,  $p = 0,019$ ), una asociación no significativa con la de la ALT (OR, 1,36, IC 95 %: 0,92-1,99,  $p = 0,123$ ) y una ausencia de asociación con la AST y la GGT. Por tanto, cada vez que la BT supera su LSN, se incrementa significativamente en un 77 % esta probabilidad y, cada vez que lo hace la ALT se incrementa en un 36 % (no significativo).

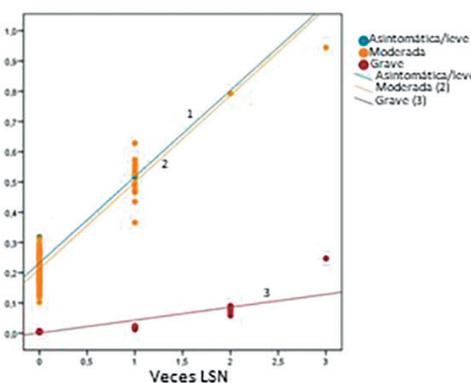
Probabilidad pronóstica de mejoría de afectación por COVID-19 según ABHI



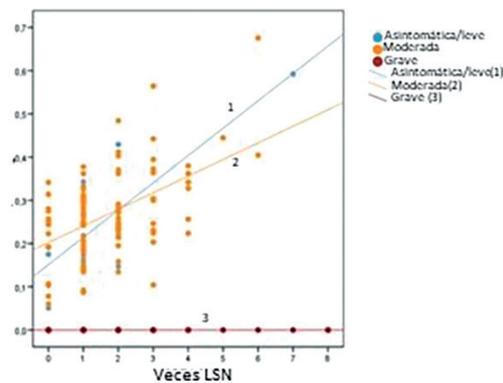
Probabilidad pronóstica de empeoramiento/no mejoría de afectación por COVID-19 según ABHI



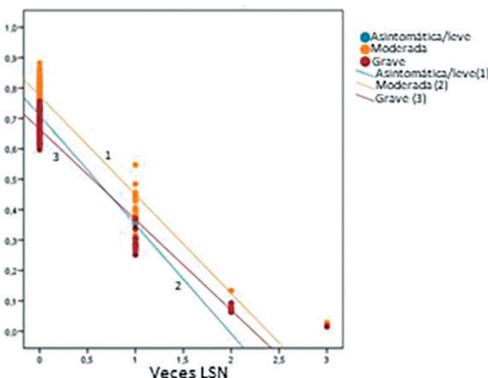
Probabilidad pronóstica de empeoramiento/no mejoría de afectación por COVID-19 según veces que bilirrubina total supera LSN



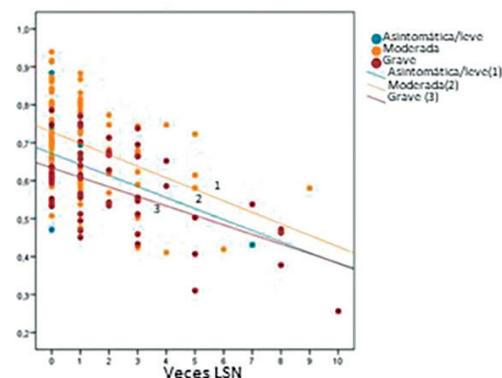
Probabilidad pronóstica de empeoramiento/no mejoría de afectación por COVID-19 según veces que ALT supera LSN



Probabilidad pronóstica de mejoría de afectación por COVID-19 según veces que bilirrubina total supera LSN



Probabilidad pronóstica de mejoría de afectación por COVID-19 según veces que GGT supera LSN



**Fig. 3.** Gráficas que muestran la asociación de la probabilidad pronóstica con los parámetros de bioquímica, función hepática e inflamatorios ( $p < 0,05$  solo para BT).

La probabilidad de mejoría se relacionó significativamente con la ausencia de elevación de la BT (OR, 0,21, IC 95 %: 0,10-0,44,  $p = 0,001$ ), no significativamente con la de la GGT (OR, 0,84, IC 95 %: 0,70-1,01,  $p = 0,067$ ) y la AST (OR, 0,79, IC 95 %: 0,60-1,03,  $p = 0,086$ ) y no se relacionó con la ALT. Así, cada vez que la BT superó el LSN, se redujo en un 79 % la probabilidad de mejoría y, cada vez que lo hicieron la GGT

y la AST, esta se redujo en un 26 % y un 21 %, respectivamente (Fig. 3).

No se observó ninguna influencia pronóstica de la albúmina y el INR iniciales, pero sí una relación no significativa entre el aumento de la ferritina y la disminución de la probabilidad de mejoría (OR, 0,99, IC 95 %: 0,99-1,00,  $p = 0,019$ ).

El 14,9 % (45/302) precisaron ingreso en la UCI: el 44,4 % (20/45) en el momento de la hospitalización y el 55,6 % (25/45) durante la misma. En el primer grupo observamos una prevalencia de la ABHI del 75 % (16/20) y, en el segundo, una prevalencia de la ABHG del 96 % (24/25). El 73,3 % (33/45) que precisaron ingresar en la UCI tenían afectación inicial grave y el 24,4 % (11/45), moderada. El ingreso en la UCI durante la estancia hospitalaria fue por no mejoría en el 48 % (12/25) y por empeoramiento en el 52 % (13/25) de los casos. Apreciamos que la ABH influyó significativamente en la necesidad de ingresar en la UCI (OR, 5,28, IC 95 %: 1,93-14,50,  $p = 0,001$ ). Los pacientes con afectación moderada no presentaron mayor probabilidad de ingreso en la UCI en comparación con los asintomáticos/leves (OR, 2,22, IC 95 %: 0,27-18,40,  $p = 0,459$ ), pero sí los graves (OR, 21,40, IC 95 %: 2,61-174,70,  $p = 0,004$ ) (Tabla 2).

La estancia media fue de  $17,2 \pm 15,3$  días, con una mediana de 12 días, y resultó mayor en los pacientes con ABH ( $19 \pm 16,1$  vs.  $15,7 \pm 14,1$ ), siendo esta relación significativa ( $p = 0,002$ ). Fallecieron el 21,9 % (66/302) de los pacientes; de ellos, el 45,5 % (30/66) tenían ABHI y el 54,5 % (36/66), ABHG. El tiempo medio de supervivencia fue de  $55,8 \pm 5,9$  días, con mayor mortalidad en los primeros 14 días.

La mortalidad se asoció, no significativamente, con la afectación inicial moderada (OR, 7,59, IC 95 %: 0,93-61,9,  $p = 0,058$ ) y significativamente con la grave (OR, 50,9, IC 95 %: 6,38-406,  $p = 0,004$ ). La mortalidad se incrementó con la edad (OR, 1,06, IC 95 %: 1,03-1,09,  $p < 0,001$ ), especialmente a partir de los 65 años, con una probabilidad añadida de muerte del 6 % por cada año adicional.

Sin embargo, la mortalidad no se relacionó significativamente con la ABH en la regresión logística ajustada a la edad y la afectación (Tabla 2). Los pacientes con ABH tampoco mostraron menor supervivencia en las tablas de Kaplan-Meier, ni mayor riesgo de mortalidad en la regresión de COX (HR = 0,62, IC 95 %: 0,37-1,02;  $p = 0,061$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio apreciamos que la ABH influye significativamente en la necesidad de hospitalización, así como en la afectación clínica moderada/severa y el peor pronóstico en los pacientes hospitalizados, independientemente de sus comorbilidades y del tratamiento de la COVID-19, excepto la HBPM. El potencial hepatotóxico de la HBPM es menor que el de otros fármacos empleados (22) y está descrito como infrecuente y transitorio (23). Dado que este efecto no influye en la ABHI, que presenta implicaciones pronósticas, consideramos que el impacto del fármaco en los resultados es poco relevante.

Nuestra prevalencia de la ABH en los hospitalizados coincide con la descrita en otras series, que muestran una amplia variabilidad, destacando intervalos como el del metaanálisis de Wang y cols. (2,6-53 %) (24). Esta variabilidad se explica porque, a diferencia de nosotros, otros trabajos consideran puntos de corte superiores, como una AST/ALT  $> 3$  x LSN o una BT  $> 2$  mg/dl (17,25). Por tanto, nuestro estudio presenta mayor sensibilidad.

Los parámetros más frecuentemente elevados en nuestro trabajo fueron AST, GGT y ALT, sin alcanzar en promedio valores  $\geq 3$  x LSN y predominando levemente la elevación máxima promedio de la AST sobre la de la ALT. Resultados similares son descritos por Kulkarni y cols. (17) y Ghoda y cols. (26), que remarcan que estas elevaciones son habitualmente leves, incluso en los pacientes con afectación grave (27,28).

Al igual que nuestro estudio, otros trabajos relacionan la ABH con la afectación clínica (29,30). Guan y cols. (8) y Kumar y cols. (28) describen prevalencias de la AST/ALT del 50-56 % en los pacientes graves y del 20 % en los no graves. En cambio, según mencionan Ampuero y cols. (31), la valoración de la ABH como factor predictivo de peor evolución clínica se ha estudiado escasamente. En este metaanálisis, las elevaciones de la AST/ALT fueron específicas para una peor evolución clínica y la elevación de la AST se relacionó con una mayor mortalidad.

Análogamente, nuestros resultados demuestran que el pronóstico es significativamente más desfavorable con la elevación de la BT y, en forma de tendencia, con la de la AST. Dado que, en nuestra serie, el empeoramiento de la bioquímica hepática y de la afectación clínica ocurre durante los primeros 7 días, recomendamos un seguimiento clínico-analítico estrecho durante este periodo, que consideramos extensible para los pacientes no hospitalizados con ABH, sin poder extraer conclusiones sobre el impacto pronóstico en este subgrupo.

La hiperferritinemia se ha relacionado con mayor afectación y mortalidad (32), y con las elevaciones de la AST/ALT (33). En nuestra serie se asoció con una mayor afectación clínica y, en forma de tendencia, con un peor pronóstico, por lo que recomendamos su determinación. Sin embargo, no objetivamos ninguna relación pronóstica con la coagulación o la albúmina, como describen Weber y cols. (34), probablemente porque, a diferencia de ellos, únicamente contemplamos el valor inicial y no su alteración máxima. Finalmente, no apreciamos una mayor mortalidad en los pacientes con ABH, como describen otros trabajos (8,17,31), posiblemente por diferencias de tamaño muestral.

Nuestras limitaciones son un tamaño muestral acotado, por ser unicéntrico y con periodo de inclusión limitado. La exclusión de pacientes no hospitalizados fue elevada, aunque obtuvimos resultados significativos. No disponemos de las fracciones de BT para las elevaciones de entre 1 y 1,5 veces el LSN. Finalmente, corregimos el impacto del infradiagnóstico de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (35) mediante las escalas, aunque el HSI no pudo aplicarse a toda la muestra.

El interés de este trabajo es que realiza una valoración directa de la ABH como factor independiente de mal pronóstico, excluyendo el efecto de confusión de otros factores etiológicos. Creemos que estos estudios ayudan a identificar precozmente a los pacientes con peor pronóstico y tienen una amplia aplicabilidad.

En conclusión, la ABH (especialmente la BT) debe considerarse como un factor independiente de peor evolución clínica. Recomendamos su determinación y monitorización durante el seguimiento de los pacientes con COVID-19, principalmente en los primeros 7 días.

## BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
3. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1561-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020;40:998-1004. DOI: 10.1111/liv.14435
6. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-30. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
7. Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* 2020;80:401-6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.018
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
9. Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80:388-93. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.016
10. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73:566-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
11. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
12. Bloom PP, Meyerowitz EA, Rinus Z, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology* 2021;73:890-900. DOI: 10.1002/hep.31326
13. Lei F, Liu YM, Zhou F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020;72:389-98. DOI: 10.1002/hep.31301
14. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, et al. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* 2020;73:1231-40. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.006
15. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
16. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:807-16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002
17. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;00:1-16. DOI: 10.1111/apt.15916
18. Wynants L, Calster B Van, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369:m1328.
19. COVID-19 clinical management: living guidance. WHO; 2021. Disponible en: WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-eng.pdf.
20. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;98:806-15. DOI: 10.1038/clpt.2011.58
21. <http://who/2019-nCoV/clinical/2020.5>
22. Olry A, Meunier L, Délire B, et al. Drug-Induced Liver injury and COVID-19 Infection: The rules remain the same. *Drug Saf* 2020;43:615-17. DOI: 10.1007/s40264-020-00954-z
23. Mehershahi S, Mantri N, Kumar A, et al. Enoxaparin-Induced liver injury. *Gastroenterol* 2020;14:315-9.
24. Wang H, Qiu P, Liu J, et al. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol and Gastroenterol* 2020;44:653-61. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.04.012
25. Ahmed J, Rizwan T, Malik F, et al. COVID-19 and liver injury: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2020;12:e9424. DOI: 10.7759/cureus.9424
26. Ghoda A, Ghoda M. Liver injury in COVID-19 infection: a systematic Review. *Cureus* 2020;12:e9487. DOI: 10.7759/cureus.9487
27. Wong WJ, Tan M, Zheng Q, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol* 2020;19:627-34. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.08.064
28. Kumar-MP, Mishra S, Jha DK, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14:711-22. DOI: 10.1007/s12072-020-10071-9
29. Abdulla S, Hussain A, Azim D, et al. COVID-19-Induced Hepatic Injury: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2020;12:e10923. DOI: 10.7759/cureus.10923
30. Mohammad P, Yaghoubi S, Seraj A. Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res* 2020;50:924-35.
31. Ampuero J, Sánchez Y, García-Lozano MD, et al. Impact of liver injury on the severity of COVID-19: a systematic review with meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2021;113:125-35.
32. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23618. DOI: 10.1002/jcla.23618
33. Sun Y, Dong Y, Wang L, et al. Characteristics and prognosis factors of disease severity in patients with COVID-19: the Beijing experience. *J Autoimmun* 2020;112:102473. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102473
34. Weber S, Hellmuth JC, Scherer C, et al. 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):1925-32. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323800 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323800
35. Caballería LL, Pera G, Arteaga I, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1138-45. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.048

## La evaluación del daño hepático en pacientes con COVID-19 es subóptima: resultados de una encuesta dirigida a facultativos

Palabras clave: Coronavirus. SARS-CoV-2. COVID-19.

Daño hepático. Reactivación de hepatitis B.

*Sr. Editor:*

El daño hepático (DH), definido por el aumento de los parámetros de la bioquímica hepática, se relaciona con la gravedad y el pronóstico más desfavorables en los pacientes con COVID-19 (1-3). Estos pacientes, además, son tratados mediante fármacos inmunomoduladores con capacidad de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), estando indicada la profilaxis en situaciones concretas (4,5). Debido a su importancia en esta patología, nos planteamos si los facultativos realizamos una búsqueda sistemática del DH y el VHB.

Para ello, distribuimos una encuesta de elaboración propia que evaluaba esta búsqueda en distintos escenarios

clínicos e indagaba la opinión de los encuestados sobre la asociación del DH con la gravedad y el pronóstico en los pacientes con COVID-19. Se obtuvieron 173 respuestas de 13 centros hospitalarios. Existió diversidad en cuanto a la especialidad médica y el lugar habitual de trabajo con pacientes de COVID-19 del encuestado. El 54,9 % realizaban búsquedas sistemáticas del DH, principalmente por estar protocolizadas en su centro. En los pacientes hospitalizados, la búsqueda diaria o esporádica del DH no alcanzó el 45 % en ningún caso, ni siquiera en los pacientes con hepatopatía conocida, y menos del 25 % realizaban un seguimiento clínico/analítico más estrecho ante su aparición. Únicamente el 41 % realizaban una monitorización analítica ambulatoria de los pacientes con DH en el momento del alta hospitalaria. La búsqueda sistemática del VHB se realizaba en el 36,4 % de los casos y un 19,7 % solo la determinaban si iban a iniciar un tratamiento inmunomodulador. Finalmente, el 64,7 % consideraban que existe una asociación no relevante entre el DH y la gravedad o el pronóstico desfavorable, pero solo el 9,8 % consideraban que la asociación es relevante (Fig. 1). Este último porcentaje fue igual de bajo en el subanálisis por especialidad médica, salvo para Anestesia/Intensivos, donde fue del 26 %.

En conclusión, la búsqueda de DH y VHB por parte de los encuestados es subóptima. Consideramos necesarias estrategias para concienciar sobre su importancia clínica y pronóstica.

1. ¿Cuál ha sido su dedicación con pacientes con COVID-19 en los últimos meses?  
Exclusiva (28,9 %); **Parcial (56,6 %)**; Esporádica (14,5 %).
2. ¿Dónde atiende principalmente estos pacientes?  
**Sala de hospitalización (61,3 %)**; Urgencias (11 %); Unidad de Cuidados Intensivos (17,9 %); Atención Primaria (5,2 %); Otros (4,6 %).
3. ¿Cuál es su especialidad?  
**Medicina Interna/Infecciosas (27,7 %)**; Neumología; Anestesia/Intensivos (19,7 %); Medicina de Familia (11,6 %); Aparato Digestivo (21,4 %); Otros (11 %).
4. ¿Cuál es su experiencia profesional?  
Médico interno residente (17,9 %); Adjunto hace < 10 años (46,2 %); **Adjunto hace > 10 años (35,8 %)**.
5. ¿Realiza determinaciones de bilirrubina total, GOT, GPT, fosfatasa alcalina y GGT en la valoración inicial del paciente COVID-19?  
**Siempre (54,9 %)**; Solo si precisan hospitalización (36,4 %); Solo si presentan hepatopatía conocida (0 %); No (6,4 %); NS/NC (2,3 %).
6. ¿Cuál es el principal motivo para realizar estas determinaciones?  
**Está protocolizado en mi centro (72,3 %)**; Realizo una búsqueda activa (23,1 %); Pienso que tienen importancia pronóstica (27,7 %)  
No existe un motivo concreto (4 %); NS/NC (4,6 %).
7. Si estas determinaciones son normales al diagnóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados SIN enfermedad hepática conocida ¿realiza nuevas determinaciones durante su seguimiento hospitalario?  
Diariamente (21,4 %); **Esporádicamente (43,9 %)**; Solo si la evolución clínica no es favorable (13,3 %); No (5,8 %); NC/NC (15,6 %).
8. Si estas determinaciones son normales al diagnóstico de COVID-19 en pacientes hospitalizados CON enfermedad hepática conocida ¿realiza nuevas determinaciones durante su seguimiento hospitalario?  
Diariamente (36,4 %); **Esporádica (38,2 %)**; Solo si la evolución clínica es favorable (5,8 %); No (3,5 %); NS/NC (16,2 %).
9. Si atiende un caso asintomático o leve y considera necesario realizar una extracción sanguínea ¿incluye estas determinaciones?  
**Siempre (50,9 %)**; Solo si presenta hepatopatía conocidas (10,4 %); Solo en algunas ocasiones (16,2 %); Nunca (6,9 %); NS/NC (15,6 %).
10. ¿Solicita serologías de hepatitis víricas B en pacientes con COVID-19?  
**Siempre (36,4 %)**; Solo si presentan alteración de los parámetros de función hepática (12,1 %); Solo si voy a indicar un tratamiento inmunomodulador para la COVID-19 (19,7 %); No (25,4 %); NS/NC (6,4 %).
11. Si existe daño hepático en el momento del alta hospitalaria del paciente ¿realiza controles posteriores de bioquímica hepática?  
Siempre (31,2 %); Solo si presenta hepatopatías conocidas (5,8 %); Solo si el paciente estuvo grave o tuvo evolución tórpida (12,7 %); No (9,2 %); **NS/NC (41 %)**.
12. La presencia de daño hepático le hace cambiar el manejo o seguimiento del paciente?  
No (3,5 %); No cambio el tratamiento, pero realizo un seguimiento clínico/analítico más estrecho (22,5 %); **No cambio el tratamiento, pero solicito exploraciones complementarias y valoro hepatotoxicidad farmacológica (46,8 %)**; Sí que cambio o intensifico el tratamiento (13,3 %); NS/NC (13,9 %).
13. ¿Qué opina sobre la asociación del daño hepático con la gravedad/pronóstico de los pacientes de COVID-19?  
Existe asociación relevante con gravedad/evolución desfavorable (9,8 %); **Existe asociación no relevante con gravedad/evolución desfavorable (64,7 %)**; Existe asociación con gravedad/evolución favorable (1,2 %); No existe asociación (9,8 %); NS/NC (14,5 %).

**Fig. 1.** Relación de preguntas y posibles respuestas de la encuesta. Tras cada respuesta se indica, entre paréntesis, el porcentaje obtenido, resaltando el más elevado con negrita. La pregunta 7 fue la única con respuesta múltiple. NS/NC: no sabe/no contesta.

Agradecimientos: a los Dres. Francesc Puchades Gimeno, Francisco Sanz Herrero y Mercedes Latorre Sánchez.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con la temática tratada en este trabajo.

Carlos Alventosa Mateu<sup>1</sup>, Salvador Benlloch Pérez<sup>2</sup> y Moisés Diago Madrid<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servicio de Patología Digestiva. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Patología Digestiva. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. CIBEREHD. Valencia

DOI: 10.17235/reed.2021.7970/2021

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:807-16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002
2. Ampuero J, Sánchez Y, García-Lozano MD, et al. Impact of liver injury on the severity of COVID-19: a systematic review with meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2021;113:125-35. DOI: 10.17235/reed.2020.7397/2020
3. Metawea MI, Yousif WI, Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. *Dig Liver Dis* 2021;53:146-52. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.010
4. European Association for the Study of the Liver EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
5. Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat* 2021;28:89-94. DOI: 10.1111/jvh.13410



FUNDACIÓ  
INVESTIGACIÓ  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALÈNCIA

## RESOLUCIÓN CONVOCATORIA PROMOCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN 2020

### Beca al mejor "Proyecto de investigación en SARS-CoV-2 o enfermedad COVID19."

#### 1 Ayuda de 5.000€

Proyecto nº 3: Alteraciones hepáticas en la infección por COVID-19 y sus implicaciones clínicas y pronósticas: estudio retrospectivo unicéntrico.

IP: Moises Diago Madrid y Carlos Alventosa Mateu

Servicio de Patología Digestiva. Sección de Hepatología

Solicitado: 5.000 €. Concedido: 5.000€.

Valencia, 18 de diciembre de 2020

Fdo: Enrique Zapater Latorre

Presidente Comité Científico FIHGUV

Fdo: Raquel Gálvez Balaguer

Gerente FIHGUV

*Los premiados que no tengan el informe favorable del CEIm no recibirán la ayuda hasta su obtención.*

FUNDACIÓ INVESTIGACIÓ HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI DE VALÈNCIA PER A LA INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA, DOCÈNCIA I DESENVOLUPAMENT DE LES CIÈNCIES DE LA SALUT  
AV. TRES CREUS 2. Pabellón B, Planta 4ª. 46014 VALÈNCIA SPAIN

TELF: (34) 963 131 893 <https://fihgu.general-valencia.san.gva.es/> fundación\_hgv@gva.es

## APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### - ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 8 de mayo de 2020 Proyecto de investigación:

Título:	Alteraciones hepáticas en la infección por COVID-19 y sus implicaciones clínicas y pronósticas: Estudio retrospectivo unicéntrico		
I.P.:	Moises Diago Madrid	Servicio/Unidad	Patología Digestiva

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:59/2020

Proyecto investigación

Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y que el proyecto de investigación no requiere HIP y Consentimiento Informado, por tanto se decide su APROBACIÓN.

### COMPOSICIÓN DEL CEIm

**Presidente:** Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)

**Vicepresidente:** Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)

**Vocales:**

Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)

Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dr. CAMPS HERRERO, CARLOS (Especialista en Oncología)

Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)

Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)

Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Alergología)

Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)

Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)

Dra SAFONT AGUILERA, M<sup>a</sup> JOSE (Especialista en Oncología)

Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)

Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)

Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)

Dr. ZAPATER LATORRE, ENRIQUE (Especialista en Otorrinolaringología)

Dra. BLASCO SEGURA, PILAR (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)

Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)

Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)

Dña MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)

Dña BALAGUER CUSI, PEPA (Coordinadora de la Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi, miembro independiente del centro, Comisión de Bioética, Experta en Bioética)

Doña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)

Doña SARMIENTO CABAÑES, M<sup>a</sup> DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)

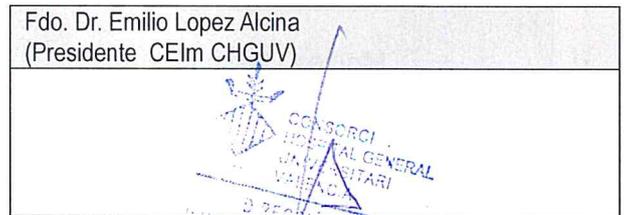
**Secretaría Técnica:** Dr .BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 12 de mayo de 2020

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina  
(Presidente CEIm CHGUV)



## APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

### - ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 12 de febrero de 2021 Proyecto de investigación:

Título:	Alteraciones hepáticas en la infección por COVID-19 y sus implicaciones clínicas y pronósticas: Estudio retrospectivo multicentrico		
I.P.:	Moises Diago Madrid	Servicio/Unidad	Patología Digestiva

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:59/2020

Proyecto investigación MRI

Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos se considera correcta y se aprueba la Modificación Sustancial nº 1 el estudio pase a ser multicéntrico (se ha modificado el título) y se va a realizar una encuesta de opinión como objetivo secundario del proyecto a personal facultativo.

### COMPOSICIÓN DEL CEIm

**Presidente:** Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)

**Vicepresidente:** Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)

**Vocales:**

Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)

Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dr. CAMPS HERRERO, CARLOS (Especialista en Oncología)

Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)

Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)

Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Alergología)

Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)

Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)

Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)

Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)

Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)

Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)

Dr. ZAPATER LATORRE, ENRIQUE (Especialista en Otorrinolaringología)

Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)

Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)

Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)

Dña MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)

Dña BALAGUER CUSI, PEPA (Coordinadora de la Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi, miembro independiente del centro, Comisión de Bioética, Experta en Bioética)

Doña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)

Doña SARMIENTO CABAÑES, Mª DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)

**Secretaría Técnica:** Dr .BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 16 de febrero de 2021

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina (Presidente CEIm CHGUV)
