

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA**



Título de la investigación:

**«EFICACIA DE TOCILIZUMAB EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19 EN EL PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA, EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI, DE MARZO DE 2020 A AGOSTO DE 2021»**

Trabajo terminal para obtener el diploma de la especialidad en

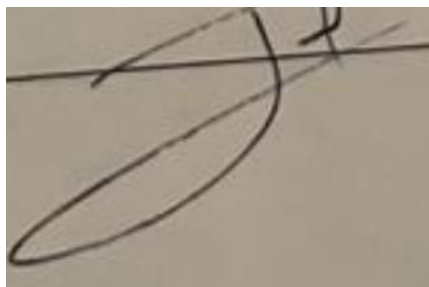
**MEDICINA INTERNA**

Presenta:

**DR. LUIS ALEJANDRO ROSALES RENTERÍA**

**Mexicali, Baja California, México.**

**Mayo de 2022.**



---

**Dr. Jesús Alberto Camacho Escobedo.**  
**Asesor de la investigación y director de tesis.**

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>7</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>9</b>
<b>MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL .....</b>	<b>10</b>
<b>DEFINICIÓN DE LA COVID-19 .....</b>	<b>10</b>
<b>ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA COVID-19.....</b>	<b>11</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19 .....</b>	<b>12</b>
Epidemiología de la COVID-19 en México .....	13
<b>ETIOLOGÍA DE LA COVID-19 .....</b>	<b>14</b>
<b>TRANSMISIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19 .....</b>	<b>16</b>
<b>DIAGNÓSTICO DE LA COVID-19.....</b>	<b>19</b>
<b>TRATAMIENTO DE LA COVID-19.....</b>	<b>20</b>
<b>PRONÓSTICO Y PROFILAXIS DE LA COVID-19 .....</b>	<b>21</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>22</b>
<b>ENFERMEDAD HEPÁTICA Y COVID-19.....</b>	<b>22</b>
<b>TRATAMIENTO DE LA COVID-19 EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA.....</b>	<b>23</b>
<b>TOCILIZUMAB Y COVID-19.....</b>	<b>24</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>26</b>

<b>TIPO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>26</b>
<b>UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL.....</b>	<b>26</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN .....</b>	<b>26</b>
Criterios de inclusión .....	26
Criterios de exclusión .....	27
Criterios de eliminación .....	27
<b>VARIABLES.....</b>	<b>28</b>
<b>PROCEDIMIENTOS.....</b>	<b>30</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>30</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>31</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>48</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>52</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>60</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> distribución porcentual de los pacientes por sexo.....	34
<b>Figura 2.</b> Distribución porcentual de los pacientes de acuerdo con las Multimorbilidades presentadas. ....	35
<b>Figura 3.</b> Distribución porcentual de los pacientes dependiendo de la clasificación Child-Pugh. ....	37
<b>Figura 4.</b> Distribución porcentual de los pacientes dependiendo del tratamiento administrado. ....	38
<b>Figura 5.</b> Distribución porcentual de los pacientes dependiendo del apoyo ventilatorio recibido. ....	40
<b>Figura 6.</b> Distribución porcentual de los pacientes dependiendo del desenlace. ....	40
<b>Figura 7.</b> Distribución porcentual de los pacientes dependiendo del grado en la clasificación CLiF-ACLF.....	43

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características basales de los pacientes dependiendo del uso de tocilizumab y sus comparaciones. ....	35
<b>Tabla 2.</b> Días de estancia hospitalaria y de ventilación en los pacientes dependiendo de la administración de tocilizumab y resultados de las comparaciones entre los grupos.....	39
<b>Tabla 3.</b> Desenlace de los pacientes dependiendo de la administración de tocilizumab y resultados de la comparación entre los grupos. ....	41
<b>Tabla 4.</b> Valores de laboratorio de los pacientes dependiendo de la administración de tocilizumab y resultados de la comparación entre los grupos. ....	42
<b>Tabla 5.</b> Comparaciones de las escalas Child-Pugh y CLiF-ACLF entre los pacientes que fallecieron y los que no, y los resultados de las comparaciones. ....	44
<b>Tabla 6.</b> Comparaciones del desenlace de los pacientes dependiendo la escala Child-Pugh, el grado de CLiF-ACLF y la administración de tocilizumab. ....	46

## ABREVIATURAS

**±:** desviación estándar.

**COVID-19:** enfermedad por coronavirus 2019.

**DM:** diabetes mellitus.

**IC:** intervalo de confianza.

**IMC:** índice de masa corporal.

**ML:** mililitros.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OR:** *odds ratio*.

**RIC:** rango intercuartílico.

**RM:** resonancia magnética.

**SARS-CoV-2:** coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2.

**VS.:** versus.

**CoV:** coronavirus

**IL:** Interleucina

## RESUMEN

**Antecedentes:** la incidencia global de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) continúa aumentando a pesar de los esfuerzos en la atención médica y las medidas en salud pública. La enfermedad es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), con altas tasas de transmisión y mortalidad. Se especula que la interleucina (IL)-6 puede estar involucrada en la patogenia de las infecciones graves por COVID-19; por lo tanto, en ausencia de una terapia antiviral específica, el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal utilizado para bloquear la vía de transducción de señales de IL-6, podría tener efectos beneficiosos en el manejo de la enfermedad grave por COVID-19. Sin embargo, su efecto en el paciente con cirrosis hepática ha sido escasamente analizado y en el Hospital General de Mexicali se desconoce la evolución clínica de esta población vulnerable.

**Objetivo:** evaluar la eficacia del tocilizumab en la evolución de la enfermedad por COVID-19 en el paciente con cirrosis hepática hospitalizado en el Hospital General de Mexicali.

**Material y métodos:** estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo. Se obtuvo una muestra de 361 pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, con diagnóstico clínico e imagenológico de cirrosis hepática y hospitalizados por una infección confirmada molecularmente de SARS-CoV-2, entre el 1.º de marzo de 2020 al 31 de agosto de 2021. Se recabaron sus principales características clínicas, bioquímicas y sociodemográficas, y se contrastaron, con estadística inferencial, los desenlaces clínicos de duración de la estancia intrahospitalaria, requerimiento de ventilación mecánica, mortalidad y desarrollo de complicaciones en función de la ausencia o presencia de la administración de tocilizumab. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo.

**Resultados:** Participaron 361 pacientes, 150 mujeres (41.6 %) y 211 hombres (58.4 %), con una media de 55 años en la muestra. Las Multimorbilidades más frecuentes fueron la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica, se observó un Child-Pugh A en 58 pacientes (16.1 %), B en 216 pacientes (59.8 %), y C en 87 pacientes (24.1 %). 77 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab; los días de estancia hospitalaria tuvieron una media de 6 y los días de ventilación tuvieron una media de 4

días, sin que se observarán diferencias estadísticamente significativas entre los grupos., la mayoría de los pacientes no estuvo bajo ventilación mecánica, 178 pacientes fallecieron (49.3 %), mientras que 183 sobrevivieron, la comparación del desenlace mediante la administración o no de tocilizumab tuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ). La comparación de la creatinina y la deshidrogenasa láctica al inicio y a las 72 horas no fue estadísticamente diferente entre los grupos. Las escalas de Child-Pugh y el grado de CLiF-ACLF fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes que sobrevivieron de aquellos que fallecieron ( $p < 0.001$  en ambas).

**Conclusión:** Se observó un número mayor de hombres que de mujeres, el desenlace fue estadísticamente diferente entre quienes recibieron tocilizumab y quienes no.

## ABSTRACT

**Background:** The global incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) continues to increase despite efforts in healthcare and public health measures. The disease is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), with high transmission and mortality rates. Interleukin (IL)-6 is speculated to be involved in the pathogenesis of severe COVID-19 infections; therefore, in the absence of specific antiviral therapy, tocilizumab, a monoclonal antibody used to block the IL-6 signal transduction pathway, could have beneficial effects in the management of severe COVID-19 disease. However, its effect on patients with liver cirrhosis has been poorly analyzed and the clinical evolution of this vulnerable population is unknown at the Mexicali General Hospital.

**Objective:** to evaluate the efficacy of tocilizumab in the evolution of COVID-19 disease in cirrhotic patients hospitalized at the General Hospital of Mexicali.

**Material and methods:** analytical, observational, cross-sectional, and retrospective study. A sample of 361 patients over 18 years of age, both sexes, with a clinical and imaging diagnosis of liver cirrhosis and hospitalized for a molecularly confirmed SARS-CoV-2 infection, was obtained between March 1, 2020, and August 31. of 2021. Its main clinical, biochemical, and sociodemographic characteristics were collected, and the clinical outcomes of duration of hospital stay, requirement of mechanical ventilation, mortality and development of complications were contrasted with inferential statistics, depending on the absence or presence of tocilizumab administration. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** A total of 361 patients participated, 150 women (41.6 %) and 211 men (58.4 %), with a median of 55 years in the whole sample. The most frequent comorbidities were diabetes mellitus and systemic arterial hypertension, a Child-Pugh A was observed in 58 patients (16.1%), B in 216 patients (59.8%), and C in 87 patients (24.1%). 77 patients received treatment with tocilizumab; the days of hospital stay had a median of 6, and the days of ventilation had a median of 4 days, without statistically significant differences observed between the groups. Most of the patients were not under mechanical ventilation, 178 patients died, while 183 survived, the comparison of

the outcome with the administration or not of tocilizumab had a statistically significant difference ( $p=0.001$ ). Comparison of creatinine and lactate dehydrogenase at baseline and at 72 hours were not statistically different between groups.

**Conclusion:** A greater number of men than women was observed, the outcome was statistically different between those who received tocilizumab and those who did not.

## INTRODUCCIÓN

A medida que evoluciona la pandemia mundial de la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), la cual es producida por el virus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) (Hamid, Mir, & Rohela, 2020), es importante comprender la fisiopatología y los mecanismos de la enfermedad y progresión (F. Zhou et al., 2020).

Los pacientes con cirrosis avanzada tienen una mayor morbilidad y mortalidad después de la exposición a una forma tan agresiva de infección viral, debido a una función inmunológica desregulada e ineficiente (Hanafy & Abd-Elsalam, 2020). Asimismo, se sugiere que este subgrupo de pacientes podría tener una enfermedad sistémica grave debido al síndrome de liberación de citocinas (SRC, por sus siglas en inglés), una respuesta inflamatoria sistémica exagerada causada por diversos factores, y caracterizada por un aumento rápido y significativo en las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias (Verma & Bhaskar, 2021).

La patogénesis del SLC depende del efecto de diversas citocinas; sin embargo, se considera que la IL-6 desempeña un papel clave en las manifestaciones clínicas de la enfermedad de COVID-19, y se considera un marcador predictivo de desenlace fatal en estos pacientes (Chi Zhang, Wu, Li, Zhao, & Wang, 2020).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se utiliza para bloquear la vía de transducción de señales de la IL-6. Asimismo, el tocilizumab está actualmente aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil sistémica (Mahroum et al., 2021). Recientemente, en ausencia de una terapia antiviral específica, algunos autores han propuesto tocilizumab para el tratamiento de SLC en pacientes con infección por COVID-19, con resultados promisorios (Avni et al., 2021).

Sin embargo, el manejo de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos con cirrosis hepática continúa siendo desafiante, y se debe conseguir un equilibrio cuidadoso entre proteger a estos pacientes de la exposición al virus e instituir un tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad hepática, así como tratar las complicaciones de la cirrosis (paracentesis sintomáticas, ligadura elástica de várices esofágicas, pacientes ambulatorios con enfermedad hepática, tratamiento de la

peritonitis bacteriana espontánea y trasplante de hígado) (Beraldo et al., 2021). Con lo anterior, la búsqueda de opciones terapéuticas antivirales obliga a analizar distintas opciones terapéuticas, en donde el tocilizumab surge como una alternativa favorecedora.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia del tocilizumab en la evolución de la enfermedad por COVID-19 grave en el paciente con cirrosis hepática hospitalizado en el Hospital General de Mexicali, en el periodo del 1.º de marzo de 2020 al 31 de agosto de 2021.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El SARS-CoV-2 ha infectado a más de 66 millones de personas y ha causado más de 1,5 millones de muertes en todo el mundo. La pandemia asociada de COVID-19 precipitó una ola de pacientes críticamente enfermos que saturaron los sistemas de salud en todo el mundo. Los pacientes con COVID-19 y cirrosis hepática representan un desafío en el tratamiento, ya que de por sí el COVID-19 genera una tormenta de citocinas que empeoran el funcionamiento hepático, además del daño por hepatotoxicidad por fármacos.

Durante la pandemia, se han UTILIZADO diferentes fármacos para poder dar una esperanza de curación al paciente, al no contar con un fármaco específico, han sido diferentes los esquemas probados por miles de médicos. No obstante, el grupo de pacientes con cirrosis hepática representa un grupo especial, dado que muchos fármacos no pueden emplearse, o deben realizarse ajustes en las dosis para no causar daños al paciente.

A pesar del tiempo transcurrido, aun se necesitan investigaciones sobre el tratamiento, especialmente que proporcionen datos sobre tratamientos capaces de reducir la mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Los estudios que comparan los resultados de los pacientes tratados con y sin tocilizumab son escasos e incluyen un pequeño número de pacientes, además de que en su mayoría son pacientes sin patologías previas.

Por los antecedentes ha surgido la siguiente pregunta de investigación:

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia del tocilizumab en la evolución de la enfermedad por COVID-19 en el paciente con cirrosis hepática hospitalizado en el Hospital General de Mexicali, entre marzo de 2020 y agosto de 2021?

## JUSTIFICACIÓN

El COVID-19 es ocasionada por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), originada en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre 2019. El SARS-CoV-2 tiene una elevada tasa de transmisibilidad, lo que explica su diseminación exponencial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la reconoció como una pandemia global en marzo de 2020.

El COVID-19 leve se manifiesta por fiebre, malestar general, tos, dolor de cabeza, mialgia y diarrea, el COVID-19 grave son complicaciones potencialmente mortales como la insuficiencia respiratoria, la necesidad de ventilación mecánica o evidencia de otras fallas orgánicas que requieran ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

La enfermedad hepática avanzada se asocia con hipertensión portal y esplenomegalia con reducción de elementos sanguíneos, disfunción inmunológica y función alterada de las células T. Por lo tanto, cuando la tormenta de citocinas se enfrenta como una respuesta inmune al COVID-19, puede aumentar la tasa de mortalidad de estos pacientes; el tocilizumab, como anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6 humano humanizado recombinante, al unirse al receptor de IL-6, evita que la propia IL-6 se una a su receptor, dejándola incapaz de dañar inmunológicamente las células diana y aliviar las respuestas inflamatorias, evitando así la progresión del daño hepático.

Con este estudio se busca determinar la eficacia del Tocilizumab en la evolución clínica de los pacientes con cirrosis hepática con COVID-19 respecto a la mortalidad, gravedad de la enfermedad, desarrollo de falla hepática aguda sobre crónica, y necesidad de ventilación mecánica, con lo que se podría proponer como una opción terapéutica adicional para los pacientes.

Los resultados servirán para aumentar el conocimiento sobre los efectos del tocilizumab en su administración en pacientes con cirrosis hepática, lo cual podrá ayudar a los médicos a saber como proceder ante un paciente con COVID-19 a quien se le quiere administrar tocilizumab.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia del tocilizumab en la evolución de la enfermedad por COVID-19 grave en el paciente con cirrosis hepática adulto hospitalizado en el Hospital General de Mexicali, en el periodo del 1.º de marzo de 2020 al 31 de agosto de 2021.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con cirrosis hepática con COVID-19.
- Conocer las Multimorbilidades de los pacientes con cirrosis hepática con COVID-19.
- Conocer la frecuencia de administración de tocilizumab a los pacientes con cirrosis hepática con COVID-19.
- Determinar la necesidad de intubación de los pacientes de los pacientes con cirrosis hepática con COVID-19.
- Conocer los días de estancia hospitalaria y los días de ventilación de los pacientes con cirrosis hepática con COVID-19.
- Conocer el desenlace de los pacientes entre quienes recibieron tocilizumab y los que no recibieron.
- Comparar los resultados entre los pacientes que recibieron tocilizumab y quienes no, entre los pacientes con cirrosis hepática con COVID-19.

## MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL

### DEFINICIÓN DE LA COVID-19

Los coronavirus (CoV) pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae* de la familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*. Existen cuatro géneros dentro de la subfamilia *Orthocoronavirinae*: *Alphacoronavirus* ( $\alpha$ -CoV), *Betacoronavirus* ( $\beta$ -CoV), *Gammacoronavirus* ( $\gamma$ -CoV) y *Deltacoronavirus* ( $\delta$ -CoV) (Mohamadian et al., 2021).

El genoma de los CoV es un ARN monocatenario, de sentido positivo y envuelto, con un tamaño que varía entre 26 kb y 32 kb, el genoma más grande de los virus de ARN conocidos (Ramphul et al., 2021). Asimismo, se sabe que los géneros  $\alpha$ - y  $\beta$ -CoV infectan a los mamíferos, mientras que los  $\delta$ - y  $\gamma$ -CoV infectan a las aves (Kumar et al., 2021).

Durante las últimas 2 décadas, los CoV, especialmente los  $\beta$ -CoV, se han asociado con brotes de enfermedades importantes en el este de Asia y el Medio Oriente. El síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) iniciaron en 2002 y 2012, respectivamente (Rodríguez-Morales et al., 2020). Un nuevo coronavirus, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), surgió a fines de 2019 y representa una grave amenaza para la salud mundial, causando una pandemia actualmente en curso (C. Wang et al., 2021).

A pesar del progreso sustancial en la investigación clínica que ha llevado a una mejor comprensión del SARS-CoV-2 y el manejo de la COVID-19, limitar la propagación, la gravedad y la letalidad de este virus y sus variantes se ha convertido en un tema de creciente preocupación, ya que el SARS-CoV-2 continúa produciendo estragos en todo el mundo, con diversos países soportando múltiples olas de brotes de esta enfermedad, atribuidas principalmente a la aparición de variantes mutantes del virus (Van Kerkhove, 2021).

## **ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA COVID-19**

El nombre "coronavirus", acuñado en 1968, se deriva de la morfología en forma de corona observada en el microscopio electrónico. En 1975, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus estableció la familia Coronaviridae; en junio 2005 en el décimo Simposio Internacional de Nidovirus en Colorado Springs se propuso que la familia Coronaviridae se dividiera en dos subfamilias, los coronavirus y los torovirus (Weiss & Navas-Martin, 2005).

Antes de la aparición del SARS-CoV, había dos prototipos de coronavirus humanos, OC43 y 229E, ambos agentes etiológicos de resfriado común. Durante mucho tiempo se ha especulado sobre la asociación de los coronavirus humanos con enfermedades humanas más graves como la esclerosis múltiple, la hepatitis o la enfermedad entérica en los recién nacidos, sin embargo, ninguna de estas primeras asociaciones se había comprobado (Wege, Siddell, & ter Meulen, 1982).

A finales de 2002, se identificaron pacientes con neumonía atípica grave de etiología desconocida en la provincia de Guangdong de la República Popular de China, fue la primera vez se relacionó el SARS-CoV-2 como posible agente responsable. En 2003 el SARS-CoV se identificó como agente causal de un síndrome respiratorio agudo severo (Rota et al., 2003).

Después de que se detectaran casos similares de pacientes en Hong Kong, Vietnam y Canadá en febrero y marzo de 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió una alerta mundial por la enfermedad, denominada "síndrome respiratorio agudo severo" (SARS) asociado a SARS-CoV. A mediados de marzo de 2003, se reconoció el SRAS en los trabajadores sanitarios y en los miembros del hogar que habían atendido a pacientes con enfermedades respiratorias graves en Hong Kong y Vietnam. A finales de abril de 2003 se notificaron a la OMS más de 4300 casos de SARS y 250 muertes relacionadas con el SARS en más de 25 países de todo el mundo. La mayoría de estos casos ocurrieron después de la exposición a pacientes con SARS en el hogar o en entornos de atención médica (De Wit, Van Doremalen, Falzarano, & Munster, 2016).

En el 2012 en Jordania, se dieron a conocer los primeros casos conocidos como Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), el cual estaba asociado a infección

por un nuevo coronavirus, se aislaron secuencias de MERS CoV en murciélagos y dromedarios, se describió como causante de infecciones del tracto respiratorio inferior que provocaba fiebre, tos, dificultad respiratoria y neumonía la cual podía progresar a síndrome de dificultad respiratoria aguda, falla multiorgánica y muerte (Mackay & Arden, 2015). La notificación inicial la realizó el Dr. Ali Mohamed Zaki, un virologo egipcio que trabaja en el Hospital Dr. Soliman Fakeeh en Jeddah en el Reino de Arabia Saudita, por medio de un correo electrónico el cual fue publicado en el sitio web de enfermedades emergentes profesionales (ProMED), el 20 Septiembre de 2012 anunció el primer cultivo de un nuevo coronavirus en el mundo y describió el primer caso de un hombre de 60 años de edad. Esta información condujo a la identificación de un segundo caso del virus, denominado inicialmente nuevo coronavirus (nCoV) y posteriormente conocido como coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Bermingham et al., 2012).

El 31 de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China. Se informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, todos tenían en común una exposición a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan (Mohamadian et al., 2021). Estos casos se vincularon con el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV); en febrero 2020 la OMS nombró oficialmente la enfermedad como enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) y el Grupo de Estudio de Coronavirus (CSG) del Comité Internacional propuso nombrar el nuevo coronavirus como SARS-CoV-2. Para el 1 de marzo de 2020, se había confirmado un total de 79 968 casos de COVID-19 en China continental, incluidas 2873 muertes (Lu et al., 2020).

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19**

Desde los primeros casos de COVID-19 que fueron reportados el 31 de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, se han implementado medidas de salud pública como aislamiento de casos, identificación y seguimiento de contactos, saneamiento ambiental y los esfuerzos se centran en investigación para el reconocimiento genético, transmisión, pruebas diagnósticas eficientes y tratamientos eficaces.

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 ocurre principalmente entre miembros de la familia, incluidos parientes y amigos que se comunicaron íntimamente con pacientes o portadores de incubación. Se informa que el 31.3 % de los pacientes viajaron recientemente a Wuhan y el 72.3 % de los pacientes que se comunicaron con personas de Wuhan entre los pacientes de no residentes de Wuhan (Guan et al., 2020).

Badawi A. y Channappanavar R. demostraron en sus estudios que los hombres representan el 60 % en la distribución por sexo de los pacientes con COVID - 19, además que MERS - COV y SARS - COV también infectan a más hombres que mujeres. La menor susceptibilidad de las mujeres a las infecciones virales podría atribuirse a la protección del cromosoma X y las hormonas sexuales, que desempeñan un papel esencial en la inmunidad innata y adaptativa (Badawi & Ryoo, 2016; Channappanavar et al., 2017).

Al 02 de marzo de 2020 se habían confirmado 88 948 casos y 2 977 defunciones, a nivel mundial, con una tasa de letalidad global de 3.4%, se reportan casos graves en 20 %. La epidemia se ha propagado a 64 países, y el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19 (Pérez, Gómez, & Dieguez, 2020).

Desde la última actualización epidemiológica de la OPS/OMS publicada el 23 de junio de 2020, y hasta el 22 de agosto de 2020, se han notificado 14 millones de nuevos casos de COVID-19, incluidas más de 300.000 muertes, en todo el mundo. Del total de casos confirmados, tres países representan el 60% de los nuevos casos: los Estados Unidos de América (24 %), India (18 %) y Brasil (17 %). La mayoría de las nuevas muertes fueron notificadas por Brasil (19 %), los Estados Unidos de América (16 %), la India (13 %) y México (12 %) (Barquero, Morún, Loaiza, & Segura, 2020).

### **Epidemiología de la COVID-19 en México**

Los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 en México se notificaron a fines de febrero 2020, en marzo 150, 200 sujetos habían sido identificados como casos sospechosos de COVID-19, de ellos 51 633 fueron confirmados como positivos y 98

567 resultaron negativos, de los casos confirmados se notificaron 5332 muertes. El 30 de abril, 64 días después de este primer diagnóstico, el número de pacientes aumentó exponencialmente, alcanzando un total de 19 224 casos confirmados y 1859 (9.67 %) fallecidos (Bello-Chavolla, Rojas-Martinez, Aguilar-Salinas, & Hernández-Avila, 2017). En México hasta el 28 de septiembre de 2020, se han notificado 733 717 casos confirmados a SARS-CoV-2; 33,137 más que la semana previa (700 580) lo que se traduce en un incremento porcentual de 4.7 (Arteaga & Fuentes, 2021). Para octubre 2020, en México se confirman 7 53,090 casos y 78 492 defunciones, con una distribución de 52 % en hombres en edad media de 43 años (Suárez, Suarez Quezada, Oros Ruiz, & Ronquillo De Jesús, 2020).

El Jefe Estatal de Epidemiología, Óscar Efrén Zazueta Fierro, informó que Baja California tiene un acumulado de 75 mil 411 casos, de los cuales 28 mil 871 son de Mexicali; al cierre del 17 de noviembre, se confirmaron 452 casos por COVID-19, de los cuales 170 son de Mexicali, en relación a los fallecimientos se reportaron 32, siendo cuatro de Mexicali (Cobarsí-morales, 2020).

## **ETIOLOGÍA DE LA COVID-19**

El SARS-CoV-2 es un coronavirus  $\beta$ , que es un virus de ARN de sentido positivo no segmentado envuelto (subgénero sarbecovirus , subfamilia Orthocoronavirinae ) (P. Zhou et al., 2020).

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario (Peiris, Yuen, Osterhaus, & Stöhr, 2003).

Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular (Peiris, Anderson, Osterhaus, Stohr, & Yuen, 2008).

Los coronavirus (CoV) se dividen en cuatro géneros, incluidos  $\alpha$ - /  $\beta$ - /  $\gamma$ - /  $\delta$ -CoV. El  $\alpha$ - y  $\beta$ -CoV pueden infectar a los mamíferos, mientras que el  $\gamma$ - y  $\delta$ -CoV tienden a infectar a las aves. Previamente, se han identificado seis CoV como virus susceptibles al ser humano, entre los que se encuentran los  $\alpha$ -CoVs HCoV-229E y HCoV-NL63, y los  $\beta$ -CoVs HCoV-HKU1 y HCoV-OC43 de baja patogenicidad, que provocan síntomas respiratorios leves similares a un resfriado común, respectivamente. Los otros dos  $\beta$ -CoV conocidos, el SARS-CoV y el MERS-CoV provocan infecciones respiratorias graves y potencialmente mortales (Yin & Wunderink, 2018).

Se encontró que la secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es 96.2 % idéntica a un murciélago CoV RaTG13, mientras que comparte un 79.5 % de identidad con el SARS-CoV. Según los resultados de la secuenciación del genoma del virus y el análisis evolutivo, se sospecha que el murciélago es el hospedador natural de origen del virus, y el SARS-CoV-2 podría transmitirse de los murciélagos a través de hospedadores intermedios desconocidos para infectar a los humanos. Ahora está claro que el SARS-CoV-2 podría usar la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el mismo receptor que el SARS-CoV para infectar a los seres humanos (P. Zhou et al., 2020).

En este año, el género fue ampliado debido al continuo brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, donde se estudiaron varias familias con diversos síntomas asociados a la enfermedad, como fiebre, malestar en los tractos respiratorios superior e inferior, diarrea, linfopenia, trombocitopenia y aumento de los niveles de proteína C reactiva y de lactato deshidrogenasa, sin presentar ninguna infección bacteriana. Debido a la falta de una respuesta, se realizaron exámenes radiológicos que mostraron opacidades pulmonares descritas como "vidrio esmerilado". Al realizar el ensayo de los 5 genes proteicos expresados por los coronavirus se decidió amplificar, por RT-PCR, los genes que codifican las proteínas RdRp y S, y luego efectuar su secuenciamiento. Se identificó así un nuevo tipo de coronavirus, muy cercano al Rhinolophus murciélago virus, al que denominaron inicialmente 2019-nCoV, hoy conocido como SARS-CoV-2 (P. Zhou et al., 2020).

## **TRANSMISIÓN**

El virus SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona, a través de gotitas respiratorias que se producen cuando al toser, estornudar o hablar; también puede haber contagio al tocar superficies contaminadas y pasarse las manos por boca, nariz u ojos, existen reportes recientes de contagio por virus que se mantienen suspendidos en el aire por minutos u horas en espacios mal ventilados; esta vía se denomina transmisión aérea y dificulta más el control de la enfermedad (Zou et al., 2020).

El período de contagiosidad comienza alrededor de dos días antes del inicio de los síntomas, llega a su máximo el día de inicio y disminuye durante los siete días posteriores, el contagio después de 10 días de síntomas en casos de infecciones no severas es muy poco probable. Luego de la exposición, el período de incubación es de hasta 14 días, siendo de 4 a 5 días para la mayor parte de los casos (Richardson et al., 2020).

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la enfermedad son las Multimorbilidades y la edad; en el estudio de Richardson y cols. Se encontró que entre 5, 700 pacientes hospitalizados el 57 % eran hipertensos, el 42 % tenían obesidad y 34 % eran portadores de diabetes mellitus. Otros factores de riesgo son diabetes presente en 34 %, enfermedades cardiovasculares en 32 % y enfermedades pulmonares crónicas en 18 %. Entre los pacientes que tenían alguna comorbilidad, la hospitalización fue 6 veces mayor y la mortalidad 12 veces más que en aquellos que no tenían Multimorbilidades (Stokes, Zambrano, & Anderson, 2020). La edad es un factor de riesgo independiente, en China la tasa de letalidad fue de 15% en mayores o iguales a 80 años, 8 % entre los 70 a 79 años, 3.6 % entre los 60 a 69 años y 1.3 % entre los 50 a 59 años (Z. Wu & McGoogan, 2020).

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19**

Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La ACE2 se encuentra presente en mayores cantidades en el riñón, los pulmones y el corazón, y participa en la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9, y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos

productos finales tienen efectos vasodilatadores que reducen la presión arterial, con efecto protector frente a la hipertensión, la arteriosclerosis, y otros procesos vasculares y pulmonares (Hoffmann et al., 2020).

La proteína S es luego clivada por una proteasa celular (TMPRSS2) en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular. Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis (Freeman, Peek, Becker, Smith, & Denison, 2014) (Y. Wang et al., 2020).

Debido a que la unión de la glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S) y el receptor ACE2 es un paso crítico para la entrada del virus, la afinidad de unión del virus al receptor está bajo estudio intensivo a través de diferentes enfoques. La detección sistemática de los receptores  $\beta$ -CoV mostró que las células humanas que expresan ACE2, pero no la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) o la APN (aminopeptidasa N) humanas, mejoraron la entrada de SARS-CoV-2 (Letko, Marzi, & Munster, 2020).

Mientras, otro estudio mostró que la eficiencia de unión de la proteína S y ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV, evidenciado por la estructura Cryo-EM del pico del SARS-CoV-2 en la conformación de prefusión (Song, Gui, Wang, & Xiang, 2018).

Para el SARS-CoV, la escisión de la proteína trímero S se desencadena por la proteasa transmembrana serina 2 asociada a la superficie celular (TMPRSS2) (Millet & Whittaker, 2015; Simmons et al., 2005).

La respuesta inmune del huésped es vital para el control y resolución de las infecciones por CoV, mientras que también puede conducir a la inmunopatogénesis, asociada con la respuesta inmune fuera de control. Las proteínas S del Coronavirus se unen a las células huésped por ACE2, fusionándose con la membrana y liberando el ARN viral. Los ARN virales, como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Por lo general, el receptor tipo Toll (TLR) 3, TLR7, TLR8 y TLR9 detectan el ARN y el ADN víricos en el endosoma (Alexopoulou, Holt, Medzhitov, & Flavell, 2001).

El gen I inducible por el ácido retinoico del receptor de ARN viral (RIG-I) (Yoo, Kato, & Fujita, 2014), el gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma del receptor citosólico (MDA5) y la GMP-AMP sintasa cíclica de nucleotidiltransferasa (cGAS) son responsables del reconocimiento de ARN y ADN víricos en el citoplasma (J. Wu et al., 2013).

Estos adaptadores de señalización complejos reclutan adaptadores, incluida la proteína adaptadora que contiene el dominio TIR, incluido el IFN- $\beta$  (TRIF), la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS) (J. Wu et al., 2013) y el estimulador de la proteína de genes de interferón (STING) (Ishikawa & Barber, 2008) para activar moléculas en cascada descendentes, que involucra la molécula adaptadora MyD88 y conduce a la activación del factor de transcripción factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y el factor regulador de interferón 3 (IRF3) y la producción de interferones tipo I (IFN- $\alpha$  /  $\beta$ ) y una serie de pro -citocinas inflamatorias (Ishikawa & Barber, 2008). Por lo tanto, las interacciones virus-célula producen un conjunto diverso de mediadores inmunes contra el virus invasor (Kawai & Akira, 2010). La inmunidad innata es necesaria en una regulación precisa para eliminar el virus, de lo contrario resultará en inmunopatología. Se observaron algunas citocinas y quimiocinas plasmáticas ascendentes en pacientes con COVID-19, incluidas IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GCSF, factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  (Huang et al., 2020; Ishikawa & Barber, 2008; Kawai & Akira, 2010; Takeuchi & Akira, 2009).

## **DIAGNÓSTICO DE LA COVID-19**

### **Prueba PCR**

La prueba de ácido nucleico es la técnica principal para diagnóstico de laboratorio; otros métodos como las pruebas de antígenos o anticuerpos serológicos también son valiosas. Para el rápido desarrollo de RT-PCR en tiempo real como prueba de diagnóstico, la secuencia del genoma se utilizó para diseñar cebadores y sondas específicos para detectar el SARS-CoV-2. Durante el consenso internacional de emergencias de salud, el ensayo de RT-PCR en tiempo real ha demostrado ser un método sensible y específico para detectar enfermedades respiratorias patógenas en pacientes con una infección respiratoria aguda (Ahn et al., 2020).

### **Diagnóstico radiológico**

Los hallazgos tomográficos en pacientes con COVID-19 se han clasificado en típicos, es decir, que hay opacidades múltiples en vidrio esmerilado de distribución periférica y basal, engrosamiento vascular, patrón empedrado o adoquín desordenado, hallazgos atípicos como opacidades en vidrio despulido parahiliares, apicales, linfadenopatía y hallazgos muy atípicos como cavitaciones, calcificaciones, patrón nodular y engrosamiento pleural. Con base en esto, surgió la clasificación CO-RADS, la cual es un sistema de notificación estandarizado para pacientes con sospecha de infección por COVID-19; asigna un nivel de sospecha para la enfermedad según los hallazgos encontrados en la imagen por Tomografía de tórax, que van desde muy bajo: CO-RADS 1, hasta muy alto: CO-RADS 5 y CO-RADS 6 que corresponde a pacientes con hallazgos típicos y PCR positivo (Martínez Chamorro, Díez Tascón, Ibáñez Sanz, Ossaba Vélez, & Borrueal Nacenta, 2021).

A continuación, se describen las características de la TAC de tórax en relación a la clasificación Co-RADS:

- CO-RADS 0: se elige si ninguna de las cinco categorías se puede asignar debido a exploraciones incompletas o de mala calidad.
- CO-RADS 1: significa un nivel muy bajo de sospecha de lesión pulmonar resultante de COVID-19, basado en un TC normal o en hallazgos de etiología no infecciosa inequívoca.

- CO-RADS 2: significa un bajo nivel de sospecha de lesión pulmonar resultante de COVID-19, basado en los hallazgos de TC en los pulmones típicos de etiología indicativa de infecciones distintas de COVID-19, incluyendo bronquiolitis infecciosa, bronconeumonía, neumonía lobar y absceso pulmonar.
- CO-RADS 3: significa hallazgos de TC equívocos para la afectación pulmonar de COVID-19 que también se pueden ver en otros tipos de neumonía viral o etiologías no infecciosas.
- CO-RADS 4: significa un alto nivel de sospecha de lesión pulmonar resultante de COVID-19, basado en los hallazgos típicos de TC, pero que exhibe cierta superposición con otros tipos de neumonía (viral).
- CO-RADS 5: significa un nivel muy alto de sospecha de lesión pulmonar resultante de COVID-19, basado en los hallazgos típicos de TC
- CORADS 6: significa nivel confirmatorio aunado a prueba PCR positiva(Fujioka et al., 2020).

## **TRATAMIENTO DE LA COVID-19**

A pesar de que han pasado 18 meses desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, aún no se ha encontrado un tratamiento efectivo. La mayoría de los pacientes con COVID-19 se recuperan sin ninguna terapia, sin embargo, iniciar la terapia después de que los pacientes estén gravemente enfermos no es eficaz, ya que se sabe que la terapia antiviral es útil sobre todo cuando se inicia antes durante el curso de la enfermedad. En especialmente en los pacientes con alto riesgo de enfermedad grave lo mejor es iniciar el tratamiento cuanto antes (Şimşek-Yavuz & Komsuoğlu Çelikyurt, 2021).

Hay 2 grupos principales de medicamentos para el SARS-CoV-2: agentes que se dirigen a las proteínas o el ARN del virus o interfieren con las proteínas o los procesos biológicos en el huésped que sustentan el virus (Şimşek-Yavuz & Komsuoğlu Çelikyurt, 2021).

Los principales grupos de fármacos incluyen inhibidores del ingreso a la célula humana (plasma convaleciente, anticuerpos monoclonales, nanocuerpos, miniproteínas, ACE-2, camostat, dutasterida, proxalutamida, bromhexina, hidroxiclороquina, umifenovir nitazoxanida, niclosamida, lactoferrina), inhibidores de proteasas virales

(lopinavir/ritonavir, PF-07321332, PF-07304814, GC376), inhibidores del ARN viral (remdesivir, favipiravir, molnupiravir, AT-527, merimepodib, PTC299), inhibidores de las proteínas del hospedador que sustentan el virus (plitidepsina, fluvoxamina, ivermectina) y agentes que apoyan la inmunidad natural del huésped (interferones) (Şimşek-Yavuz & Komsuoğlu Çelikyurt, 2021).

## **PRONÓSTICO Y PROFILAXIS DE LA COVID-19**

Actualmente es imposible predecir cómo se manifestará la COVID-19 en un individuo. Las manifestaciones de la COVID-19 sintomática varían ampliamente desde fiebre leve ( $>37,5$  °C) y tos hasta síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte, y la enfermedad sigue un curso impredecible (Bivona, Agnello, & Ciaccio, 2021).

La presencia de una enfermedad preexistente es uno de los factores de riesgo más importantes para la ocurrencia de complicaciones; entre los factores de riesgo se encuentran la edad (más de 50 años), el ser hombre, la obesidad, la inmunosupresión y la diabetes; una vez que una persona entra al hospital ciertos factores continúan como la edad, el ser hombre, la inmunosupresión y la diabetes, y se agregan la enfermedad renal, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurológicas (Kim et al., 2021).

## ANTECEDENTES

### ENFERMEDAD HEPÁTICA Y COVID-19

Los pacientes con cirrosis avanzada tienen una mayor morbilidad y mortalidad después de la exposición a una infección viral debido al mal funcionamiento del sistema inmune. La ocurrencia reportada de daño hepático agudo con COVID-19 se encuentra vinculado a la gravedad de este. Se cree que la falla hepática se debe a dos causas: lesión hepática por una respuesta inmune abrumadora, por la invasión viral directa o los efectos hepatotóxicos de los fármacos utilizados en el tratamiento.

La función hepática se puede evaluar midiendo biomarcadores de lesión de las células hepáticas, principalmente las transaminasas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), mal funcionamiento de los conductos biliares o estasis biliar como fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa (GGT) y 5'- nucleotidasa, capacidad de secreción hepática mediante la detección de bilirrubina sérica y eficacia sintética mediante la medición del tiempo de protrombina y la albúmina sérica. Las transaminasas pueden estar falsamente elevadas en COVID-19 debido a una complicación de la miositis, que se asocia con un aumento de la creatinina quinasa (Guan et al., 2020).

Los valores de corte de ALT, AST, GGT y bilirrubina total sérica que indican una función hepática anormal son  $> 40 \text{ U / L}$ ,  $> 40 \text{ U / L}$ ,  $> 49 \text{ U / L}$  y  $> 1 \text{ mg / dL}$ , respectivamente. La lesión hepática asociada a COVID-19 debe definirse como un aumento significativo de los marcadores hepatocelulares y colangiocíticos, principalmente aminotransferasas séricas y bilirrubina, desde el nivel basal en sujetos sanos o pacientes con enfermedad hepática crónica documentada durante el curso activo del SARS-CoV-2 (Cai et al., 2020).

El patrón de insuficiencia hepática en COVID-19 es hepatocelular cuando las transaminasas séricas exceden más de tres veces el límite superior normal, colangiocítico si la fosfatasa alcalina o GGT duplica los valores normales y de tipo mixto si los pacientes tienen ambas anomalías de laboratorio. Generalmente, las anomalías de la función hepática son poco frecuentes en casos leves de COVID, pero se notaron en casos graves y en casos con enfermedad hepática preexistente (Cai et al., 2020).

Se informó fosfatasa alcalina anormalmente elevada en hasta el 5 % de los pacientes, la GGT estaba elevada en el 13 % -54 % de los pacientes con un promedio del 23 %, y las elevaciones de la bilirrubina sérica total pueden estar elevadas en hasta el 18 % de los pacientes al ingreso (Mao et al., 2020; C Zhang, Shi, & Wang, 2020) La importancia clínica de los biomarcadores elevados de las pruebas de función hepática en el COVID-19 aún debe aclararse, ya que pueden reflejar la gravedad clínica del COVID-19. Sin embargo, algunos estudios no encontraron ninguna relación entre estas pruebas y la mortalidad, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos o la duración del ingreso (Lei et al., 2020; Phipps et al., 2020)

La enfermedad hepática avanzada se asocia con la regulación positiva de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como mecanismo fisiológico para contrarrestar la vasodilatación esplácnica, la fibrosis hepática y la hipertensión portal mediada por angiotensina II. La ACE2 cataliza la conversión de angiotensina II en Ang- (1-7), que se opone a la angiotensina II a través del receptor Mas (Ferrario, Trask, & Jessup, 2005). Al mismo tiempo, el ACE2 también sirve como receptor de CoV, que es más numeroso en los colangiocitos que en los hepatocitos, lo que explica el efecto bilopático del COVID-19. Esto ocurre con la ayuda de la serina proteasa 2 transmembrana, y como las mucosas oral y gastrointestinal expresan tanto ACE2 como serina proteasa 2 transmembrana, se ven afectadas de forma común y temprana en COVID-19 (Ferrario et al., 2005; Gu, Han, & Wang, 2020; Pirola & Sookoian, 2020; Sonzogni et al., 2020).

El hallazgo principal fue endotelitis y microtrombos de fibrina en sinusoides hepáticos, dilatación masiva de vénulas portales con trombosis intraluminal y fibrosis portal; 15 muestras de 22 examinadas para ARN del SARS-CoV-2 por alcance del ARN fueron positivas, lo que indica que el efecto hepático se debe a un efecto inflamatorio sistémico (Sonzogni et al., 2020).

## **TRATAMIENTO DE LA COVID-19 EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA**

El remdesivir se ha usado para el tratamiento de la COVID-19 gracias a la aprobación de emergencia por la FDA, no obstante, algunos estudios han revisado la eficacia y consecuencias del tratamiento; en un estudio de Goldman et al., se observó que el 2.5

% de los pacientes presento elevación de las aminotransferasas a los 5 días y el 3.6 % a los 10 días por lo cual interrumpieron el tratamiento. En otro estudio aleatorizado, los investigadores no encontraron una diferencia significativa entre las elevaciones de aminotransferasas en pacientes que tomaban remdesivir en comparación con el placebo, sin embargo, los pacientes con elevaciones de aminotransferasas >5 veces el límite superior normal fueron excluidos del estudio, así como los pacientes con cirrosis (Goldman et al., 2020; Mohammed, Paranji, Chen, & Niu, 2021).

Los antagonistas del receptor de la interleucina-6 monoclonal también han sido estudiados, se ha observado que estos contrarrestan la lesión mediada por citocinas en la COVID-19 grave; uno de estos, el tocilizumab, tiene un perfil de efectos secundarios hepatotóxicos significativo y se debe realizar un control regular de la bioquímica hepática cuando se usa durante el tratamiento de la COVID-19 (Mohammed et al., 2021).

La combinación de lopinavir-ritonavir se ha estudiado en ensayos clínicos para el manejo de COVID-19. No obstante, el Ritonavir inhibe el CYP3A4, que regula el metabolismo de los inhibidores de calcineurina utilizados en pacientes con trasplante. En un estudio que empleó lopinavir-ritonavir en pacientes con problemas hepáticos, no mostró ningún beneficio clínico, mientras que en algunos pacientes el tratamiento tuvo que suspenderse debido a eventos adversos (Mohammed et al., 2021).

Es conocido que la COVID-19 y la cirrosis alteran la vía de la coagulación. No está claro si la presencia de cirrosis y COVID-19 aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos en comparación con el riesgo de tromboembolismo impuesto por cualquiera de las condiciones por sí sola, por lo que más estudios son necesarios (Mohammed et al., 2021).

## **TOCILIZUMAB Y COVID-19**

El receptor de IL-6 (IL-6R) tiene dos formas: receptor de interleucina 6 unido a membrana (mIL-6R) y receptor de interleucina 6 soluble (sIL-6R). IL-6 se une a sIL-6R para formar un complejo, que luego se une a gp130 en la membrana celular para completar la transducción de señales y desempeñar un papel proinflamatorio. Como

anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-receptor de IL-6 humano, tocilizumab puede unirse específicamente a sIL-6R y mIL-6R e inhibir la transducción de señales. Actualmente se utiliza principalmente para la artritis reumatoide. Los resultados de las pruebas de toxicidad a largo plazo en animales mostraron que tocilizumab fue bien tolerado y no se observaron anomalías significativas en otros estudios clínico-patológicos o evaluaciones histopatológicas (Nugroho et al., 2021).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Estudio Observacional, analítico, retrospectivo, cuasi-experimental, transversal.

Por el objetivo general: Analítico.

Por la manipulación del factor de estudio: Observacional.

Por el número de mediciones de las variables: Transversal.

Por la relación cronológica entre el inicio del estudio y la observación de las variables de interés: Retrospectivo.

Por la fuente de la información: Retrolectivo.

Por la conformación de los grupos: Homodemico.

Por el número de unidades participantes: Unicéntrico.

### **UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL**

El presente estudio se llevó a cabo por el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Mexicali, perteneciente a la Secretaría de Salud del Estado de Baja California, y ubicado sobre calle del Hospital sin número, Colonia Centro Cívico, Mexicali, Baja California, México, código postal 2100; que incluyó a pacientes estudiados del 1.º de marzo de 2020 al 31 de agosto de 2021, con enfermedad por COVID-19 en ese lapso de tiempo y se hizo un subanálisis de aquellos pacientes con cirrosis hepática

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión**

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años.
- Sin distinción de género.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y COVID-19 por RT-PCR.
-

**Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes sin prueba confirmatoria COVID-19.

**Criterios de eliminación**

- Expedientes incompletos en 2 o más variables sobre la evolución del paciente.

## VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa De razón	Años
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
<b>Multimorbilidades</b>	Presencia enfermedades concomitantes que presenta el paciente.	Cualitativa Politómica Nominal	1. Cardiopatía 2. Hipertensión arterial 3. Diabetes mellitus 4. Enfermedad renal 5. Enfermedad cerebrovascular 6. Obesidad 7. Cirrosis hepática
<b>Toxicomanías</b>	Habito de consumo de sustancias psicoactivas, drogas que no son prescritas por medico	Cualitativa Nominal Politómica	1. Etilismo 2. Tabaquismo 3. Drogas de abuso
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Número de días que en promedio permanecen los pacientes internados en el hospital antes del fallecimiento o egreso	Cuantitativa Razón Discreta	Número de días

<b>Días de ventilación mecánica</b>	Tiempo de inicio de la respiración artificial la cual introduce oxígeno en la vía aérea del paciente por medio de un sistema mecánico externo	Cuantitativa Razón Discreta	Número de días
<b>Child Pugh</b>	Es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de la cirrosis y la necesidad de un trasplante hepático.	Cualitativa Nominal Politómica	1. Child Pugh A: 5-6 puntos 2. Child Pugh B: 7-9 puntos 3. Child Pugh C: 10-15 puntos
<b>Tiempo de la ventilación mecánica asistida</b>	Tiempo de inicio de la respiración artificial la cual introduce oxígeno en la vía aérea del paciente por medio de un sistema mecánico externo	Cuantitativa Razón Discreta	Número de días
<b>Tipo de soporte ventilatorio</b>	Tratamiento de soporte vital en el que utilizando una máquina que suministra un aporte de oxígeno facilita el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio de los pacientes con insuficiencia respiratoria	Cualitativa Nominal politómica	1. Cánula nasal 2. Mascarilla con reservorio 3. Ventilación mecánica no invasiva 4. Ventilación mecánica invasiva
<b>Terapia con tocilizumab</b>	anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No

<b>Valores de transaminasas</b>	son enzimas que se localizan en el interior de células de órganos como el hígado, el corazón o de algunos músculos y que cumplen una función metabólica en el cuerpo	Cuantitativa Razón	U/L
<b>Niveles de albumina</b>	Proteína producida por el hígado	Cuantitativa Razón	g/dL

## PROCEDIMIENTOS

Una vez que el protocolo fue aprobado por el comité de Investigación y el comité de ética en Investigación locales, se procedió a revisar la base de datos de pacientes ingresados con COVID-19 al servicio de servicio de Medicina Interna del Hospital General de Mexicali, en la cual se seleccionaron los expedientes de los pacientes con COVID-19 y cirrosis hepática, se comprobaron los criterios de inclusión y exclusión de dichos expedientes para su selección dentro del estudio; se recabaron las características sociodemográficas principales (edad y sexo) y las características de la enfermedad (confirmación del diagnóstico por RT-PCR, días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, y soporte ventilatorio de los pacientes, entre otros (**Anexo**), los datos recabados fueron introducidos a una hoja de calculo del programa Microsoft Excel, en la cual se realizó la codificación de las variables para su exportación a los *softwares* Prism® (GraphPad®, Estados Unidos), versión 8, para Windows® y SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 24, para Windows®, para su análisis.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados utilizando los *softwares* Prism® (GraphPad®, Estados Unidos), versión 8, para Windows® y SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 24, para Windows®. Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales

de la población en estudio y los resultados de las evaluaciones realizadas. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron en media y desviación estándar ( $\pm$ ), mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal fueron reportadas en media y rango intercuartílico (RIC). Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se realizó una prueba Kolmogorov-Smirnov por ser un grupo con más de 50 observaciones.

Las variables categóricas se describirán en porcentajes.

Las comparaciones entre los pacientes con o sin tratamiento de tocilizumab se empleó la prueba de  $\chi^2$  en el caso de las variables cualitativas, mientras que en las variables cuantitativas se empleó la prueba t de Student para muestras no pareadas para variables con distribución normal o U de Mann-Whitney en variables sin distribución normal.

Todos los valores de p informados de estos análisis serán de dos colas con un nivel de significación menor de 0.05.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este proyecto de investigación se elaboró conforme a la declaración de Helsinki de 1975, también con el código Internacional de Ética Médica, así como con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

**Título primero:** Disposiciones Generales. Capítulo único, Artículos del 1 al 12. Título segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en seres Humanos Capítulo I de los artículos 13 al 17 y 18 al 23.

**ARTICULO 13.** En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

**ARTICULO 14.** La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; Fracción reformada DOF 02-04-2014.

- II.** Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos
- III.** Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo
- IV.** Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles
- V.** Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal de aquél, en términos de lo dispuesto por este Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables; Fracción reformada DOF 02-04-2014
- VI.** Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación
- VII.** Contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables; Fracción reformada DOF 02-04-2014
- VIII.** Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento
- IX.** Deberá ser suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, así como cuando éste lo solicite, y Fracción adicionada DOF 02-04-2014
- X.** Será responsabilidad de la institución de atención a la salud en la que se realice la investigación proporcionar atención médica al sujeto de investigación que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda. Fracción adicionada DOF 02-04-2014

**ARTICULO 16.-** En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

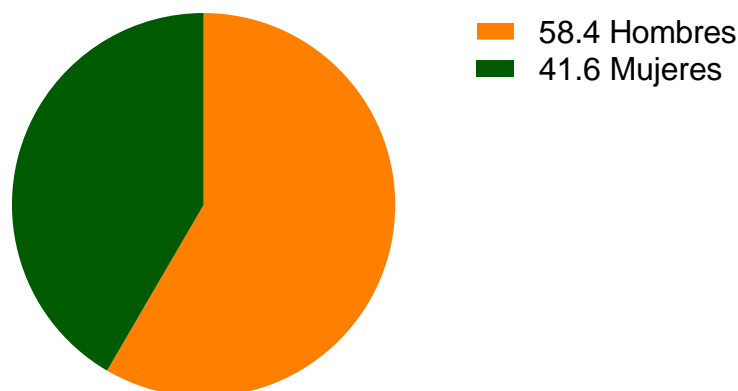
**ARTICULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

No existió ningún tipo de riesgo a la integridad física y/o mental del paciente sometido a esta investigación, ya que se hizo en el contexto de un manejo estándar del paciente con cirrosis hepática. De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud el estudio tiene un **RIESGO MÍNIMO**, ya que no se modificó el tratamiento según la enfermedad que presente el paciente.

**CONFIDENCIALIDAD.** La confidencialidad de la información de los participantes se garantizó mediante el resguardo de la información de los pacientes.

## RESULTADOS

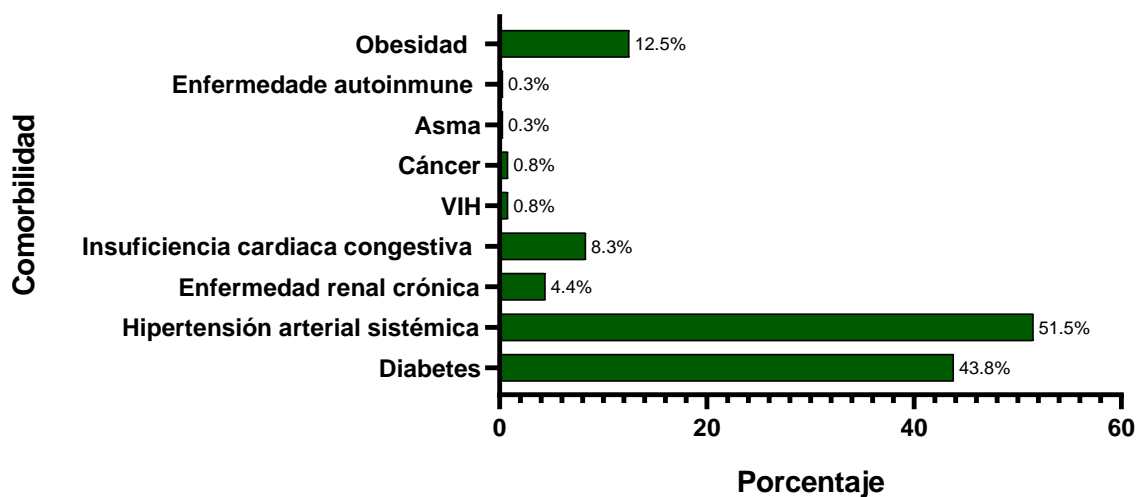
La muestra total estuvo formada por 361 pacientes, 150 mujeres (41.6 %) y 211 hombres (58.4 %) (**Figura 1**), la edad global tuvo una media de 55 años (rango intercuartílico (RIC) 46.4 – 59.4), la edad de las mujeres fue de 55 años (RIC 51.6 – 62.2) y la edad de los hombres fue de 59 años (RIC 51.4 – 61.5), sin que se observara una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos al compararse mediante U de Mann-Whitney ( $p=0.169$ ).



**Figura 1.** distribución porcentual de los pacientes por sexo.

Fuente: información propia.

En cuanto a las Multimorbididades 158 pacientes padecían diabetes mellitus (43.8 %), 186 padecían hipertensión arterial sistémica (51.5 %), 16 padecían enfermedad renal crónica (4.4 %), 30 tuvieron insuficiencia cardiaca congestiva (8.3 %), 3 padecían infección por VIH (0.8 %), 3 padecían cáncer (0.8 %), 1 padecía asma (0.3 %), 1 padecía una enfermedad autoinmune (0.3 %), y 45 eran tenían obesidad (12.5 %) (**Figura 2**). En cuanto a las toxicomanías, 204 pacientes refirieron beber de manera habitual (56.5 %). Todos los pacientes padecían cirrosis, se observó un Child-Pugh A en 58 pacientes (16.1 %), B en 216 pacientes (59.8 %), y C en 87 pacientes (24.1 %) (**Figura 3**).



**Figura 2.** Distribución porcentual de los pacientes de acuerdo con las Multimorbilidades presentadas.

Fuente: información propia.

Las características basales de los pacientes dependiendo del uso de tocilizumab, se compararon para conocer la similitud de los grupos, se comparó la edad, el sexo, el consumo de alcohol, las Multimorbilidades (diabetes, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, infección por VIH, cáncer, asma, enfermedades autoinmunes y obesidad), ninguna de las variables comparadas fue estadísticamente diferente entre los grupos. (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes dependiendo del uso de tocilizumab y sus comparaciones.

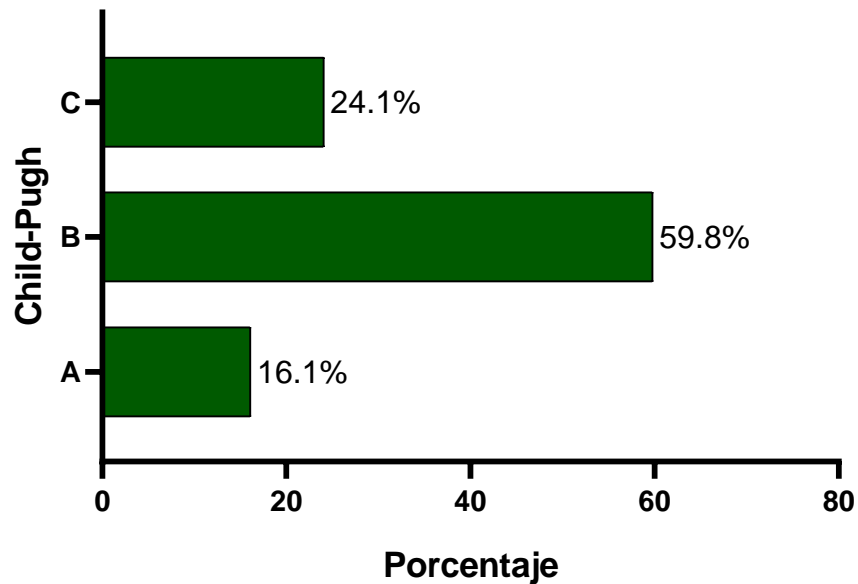
Variable	Tocilizumab				p
	Si (n=77)		No (n=284)		
	Media	RIC	Media	RIC	U de Mann-Whitney
Edad	59.0	56.2 – 63.3	61.0	59.6 – 63.1	0.396

	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>(<math>\chi^2</math>)</b>
<b>Sexo</b>					
Hombre	45	58.4	166	58.5	0.999
Mujer	32	41.6	118	41.5	
<b>Alcoholismo</b>					
Sí	44	57.1	160	56.3	0.899
No	33	42.9	124	43.7	
<b>Diabetes</b>					
Sí	29	37.7	129	45.4	0.463
No	42	55.8	137	48.2	
No determinado	5	6.5	18	6.3	
<b>HAS</b>					
Sí	40	51.9	146	51.4	0.864
No	26	33.8	103	36.3	
No determinado	11	14.3	35	12.3	
<b>ERC</b>					
Sí	4	5.2	12	4.2	0.785
No	60	77.9	215	75.5	
No determinado	13	16.9	57	20.1	
<b>ICC</b>					
Sí	5	6.5	25	8.8	0.524
No	59	76.6	199	70.1	
Desconoce	13	16.9	60	21.1	
<b>VIH</b>					
Sí	1	1.3	2	0.7	0.536
No	64	83.1	223	78.5	
Desconoce	12	15.6	59	20.8	
<b>Cáncer</b>					
Sí	0	0	3	1.1	0.499
No	21	27.3	65	22.9	

Desconoce	56	72.7	216	76.1	
Asma					
Sí	0	0	1	0.4	0.735
No	21	27.3	68	23.9	
Desconoce	56	72.7	215	75.7	
Autoinmunes					
Sí	1	1.3	0	0	0.139
No	20	26.0	67	23.6	
Desconoce	56	72.7	217	76.4	
Obesidad					
Sí	9	11.7	36	12.7	0.716
No	14	18.2	41	14.4	
Desconoce	54	70.1	207	72.9	

HAS: hipertensión arterial sistémica, ERC: enfermedad renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

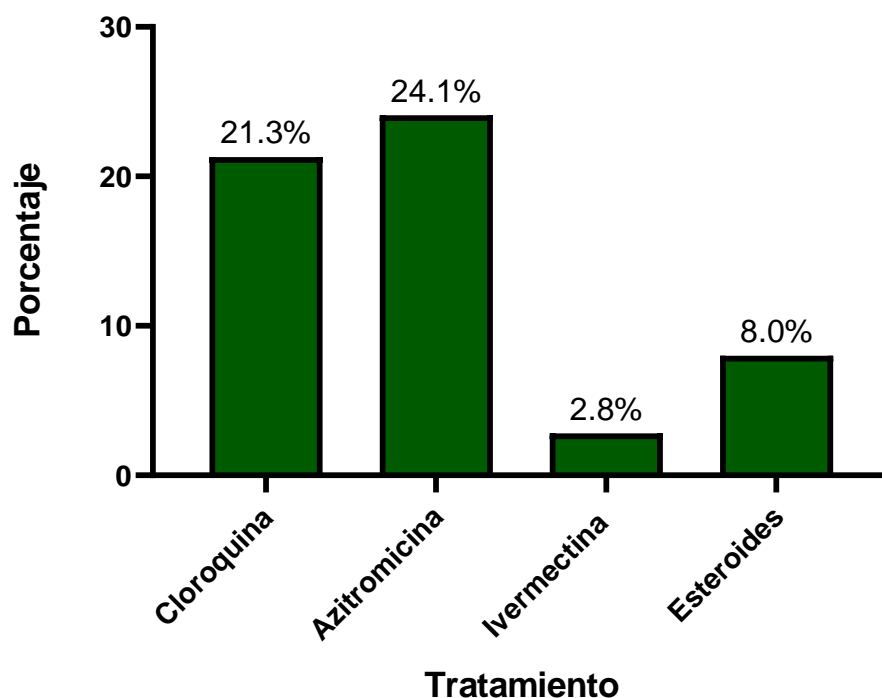
Fuente: información propia



**Figura 3.** Distribución porcentual de los pacientes dependiendo de la clasificación Child-Pugh.

Fuente: información propia.

En cuanto a los tratamientos empleados, 77 habían recibido cloroquina (21.3 %), 87 recibieron azitromicina (24.1 %), 10 recibieron ivermectina (2.8 %), y 29 recibieron tratamiento con esteroides (8.0 %) (**Figura 4**).



**Figura 4.** Distribución porcentual de los pacientes dependiendo del tratamiento administrado.

Fuente: información propia.

En cuanto a los días de estancia hospitalaria de manera global se observó una media de 6 días (RIC 4.5 – 10.4) con un mínimo de 0 y un máximo de 21 días, entre los pacientes a los que se les administró tocilizumab la media de estancia fue de 10 días (RIC 5.8 – 22.6), mientras que en los pacientes a quienes no se les administró la media fue de 12 días (RIC 9.4 – 14.2), sin observar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ( $p = 0.565$ ).

Los días con ventilación tuvieron una media de 4 días (RIC 3.2 – 8.4), con un mínimo de 0 y un máximo de 18 días, en los pacientes en quienes se administró tocilizumab la

media de días de ventilación fue de 9 (RIC 3.6 – 20.6), mientras que en los pacientes sin tocilizumab la media fue de 6 días (RIC 6.5 – 11.0), sin que se encontrara una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0.545$ ) (**Tabla 2**).

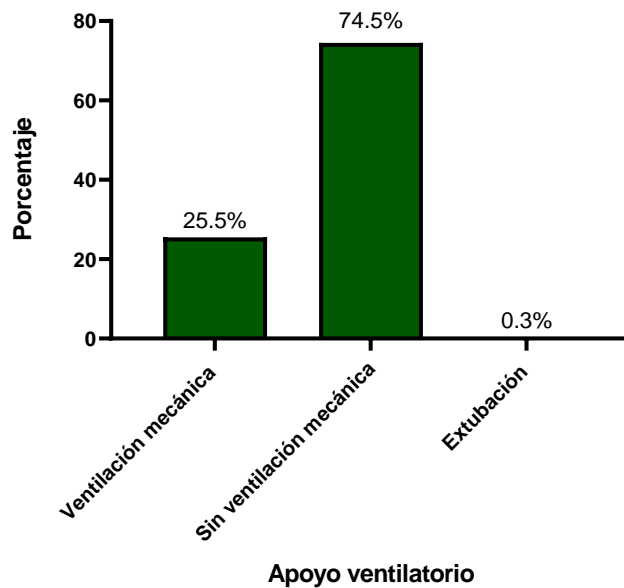
**Tabla 2.** Días de estancia hospitalaria y de ventilación en los pacientes dependiendo de la administración de tocilizumab y resultados de las comparaciones entre los grupos.

Variable	n	Media	RIC	Rango	Mínimo	Máximo	p (U de Mann-Whitney)
<b>Días de estancia hospitalaria</b>							
Con tocilizumab	77	10	5.8 – 22.6	55	0	55	0.565
Sin tocilizumab	284	12	9.4 – 14.2	31	0	31	
<b>Días de ventilación</b>							
Con tocilizumab	77	9	3.6 – 20.6	54	0	54	0.545
Sin tocilizumab	284	6	6.5 – 11.0	28	0	28	

RIC: rango intercuartílico

Fuente: información propia.

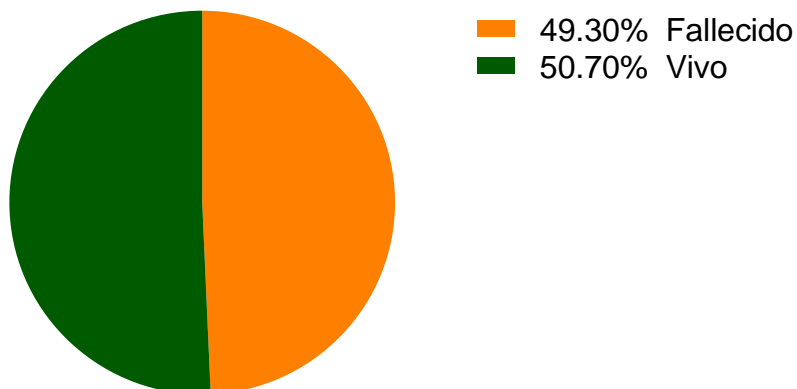
En cuanto al tipo de ventilación, 91 pacientes estuvieron bajo ventilación mecánica asistida (25.5 %), 269 no lo estuvieron (74.5 %) y 1 logró ser extubado (0.3 %) (**Figura 5**). La saturación de oxígeno de la muestra tuvo una media de 80.0 % (RIC 65.0 – 100).



**Figura 5.** Distribución porcentual de los pacientes dependiendo del apoyo ventilatorio recibido.

Fuente: información propia.

Sobre el desenlace, 178 pacientes fallecieron (49.3 %), mientras que 183 sobrevivieron (50.7 %) (**Figura 6**).



**Figura 6.** Distribución porcentual de los pacientes dependiendo del desenlace.

Fuente: información propia.

En cuanto al tocilizumab, 77 pacientes recibieron el fármaco (21.3 %), mientras que 284 no (78.7 %). La comparación realizada entre los pacientes con tocilizumab o no,

mediante el desenlace reveló una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Desenlace de los pacientes dependiendo de la administración de tocilizumab y resultados de la comparación entre los grupos.

	Uso de Tocilizumab				Valor de p ( $\chi^2$ )
	Si		No		
Desenlace	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	
Fallecido	25	32.5	153	53.9	0.001
Sobreviviente	52	67.5	131	46.1	
Total	77	100	284	100	

$\chi^2$ : chi cuadrada

Fuente: información propia.

En los resultados de laboratorio, se obtuvo la creatinina al ingreso y a las 72 horas y la deshidrogenasa láctica al ingreso y a las 72 horas. En el ingreso, la muestra de pacientes tuvo una media de creatinina de 1.01 mg/dL (RIC 0.89 – 1.67), por grupo, en los pacientes con administración de tocilizumab tuvieron una media de 1.22 (RIC 0.41 – 3.36), aquellos sin tocilizumab tuvieron una media de 0.98 (RIC 0.88 – 1.24). La creatinina a las 72 horas fue de 1.05 mg/dL (RIC 1.10 – 1.47), para los pacientes con administración de tocilizumab la media fue de 1.20 (RIC 0.95 – 1.61), aquellos sin tocilizumab tuvieron 1.0 (RIC 1.05 – 1.51). La deshidrogenasa láctica inicial en la muestra total fue de 822.0 UI/L (RIC 713.6 – 1279.3), entre los pacientes con administración de tocilizumab se encontró una media de 974.0 UI/L (RIC 712.5 – 1243.7), en aquellos sin tocilizumab se observó una media de 784.5 UI/L (RIC 624.8 – 1381.3). La deshidrogenasa láctica a las 72 horas fue de 664.0 UI/L (RIC 477.8 – 776.9), en los pacientes con tocilizumab se observó una media de 735.0 UI/L (RIC 360.0 – 1018.0), mientras que en los pacientes sin tocilizumab fue de 649.5 UI/L (RIC

431.5 – 779.3), las comparaciones de estos grupos mediante la prueba U de Mann-Whitney, no arrojaron diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Valores de laboratorio de los pacientes dependiendo de la administración de tocilizumab y resultados de la comparación entre los grupos.

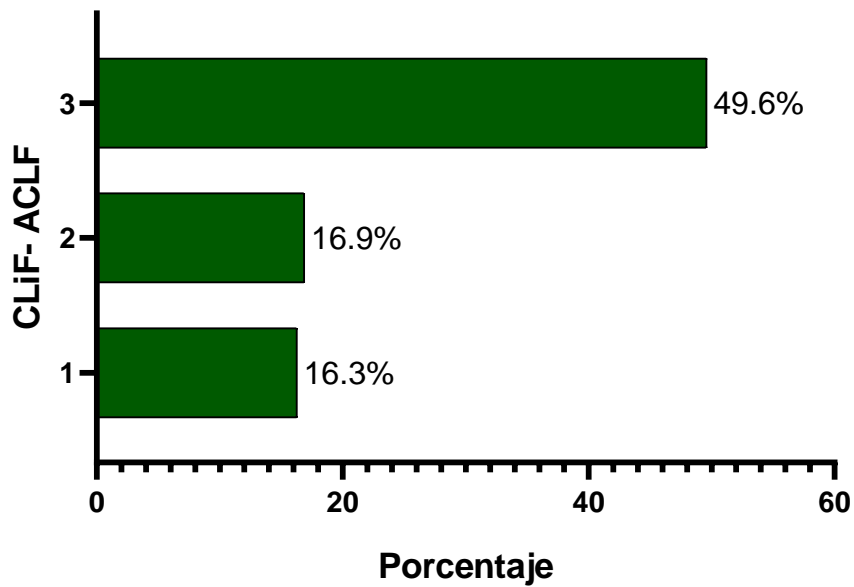
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>RIC</b>	<b>Rango</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>p (U de Mann-Whitney)</b>
<b>Creatinina al ingreso (mg/dL)</b>							
Con tocilizumab	77	1.22	0.41 – 3.36	11	1	11	0.276
Sin tocilizumab	284	0.98	0.88 – 1.24	3	0	3	
<b>Creatinina a las 72 horas (mg/dL)</b>							
Con tocilizumab	77	1.2	0.95 – 1.61	2	0	2	0.553
Sin tocilizumab	284	1.0	1.05 – 1.51	3	0	3	
<b>DHL al ingreso (UI/L)</b>							
Con tocilizumab	77	974.0	712.5 – 1243.7	1945	2	1947	0.971
Sin tocilizumab	284	784.5	624.8 – 1381.3	7978	2	7980	
<b>DHL a las 72 horas (UI/L)</b>							
Con tocilizumab	77	735.0	360.0 – 1018.0	1764	2	1766	0.545

Sin tocilizumab	284	649.5	431.5 – 779.3	2510	2	2512	
-----------------	-----	-------	---------------------	------	---	------	--

mg/dl: miligramos por decilitro, UI/L: unidades internacionales por litro.

Fuente: información propia.

En la severidad de la enfermedad hepática, también se clasificó a los pacientes de acuerdo con la CLiF-ACLF (*Acute-on-Chronic Liver Failure*), esta se realizó en 299 pacientes (82.8 %), solo en 62 no se pudo realizar esta clasificación (17.2 %). 179 pacientes se encontraron en grado 3 (49.6 %), 61 se encontraron en grado 2 (16.9 %) y 59 se encontraron en grado 1 (16.3 %) (**Figura 7**).



**Figura 7.** Distribución porcentual de los pacientes dependiendo del grado en la clasificación CLiF-ACLF.

Fuente: información propia.

En cuanto a la mortalidad, se realizaron comparaciones con la escala de Child-Pugh, y según el grado de CLiF-ACLF, para ambas escalas se empleó la prueba de  $\chi^2$ , y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, en la escala de Child-Pugh se observó una tendencia en el Child B y C en los pacientes fallecidos (59.6 % en B y 33.7 % en C versus 6.7 % en A), mientras que entre los pacientes que sobrevivieron, se observó una tendencia hacia el Child A y B (25.1 % en A y 60.1 % en B, versus 14.8 % en C). En la clasificación CLiF-ACLF, se observó una tendencia marcada hacia el grado 3 (89.8 %, versus 1.1 % y 9.0 % en los grados 1 y 2), mientras que en quienes sobrevivieron los pacientes se encontraron primordialmente en los grados 1 y 2 (46.7 % y 36.9 % en los grados 1 y 2, versus 16.4 % en el grado 3 (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Comparaciones de las escalas Child-Pugh y CLiF-ACLF entre los pacientes que fallecieron y los que no, y los resultados de las comparaciones.

Escala	Defunción				Valor de p ( $\chi^2$ )
	Si		No		
	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	
Child-Pugh					
A	12	6.7	46	25.1	<0.001
B	106	59.6	110	60.1	
C	60	33.7	27	14.8	
CLiF-ACLF					
1	2	1.1	57	46.7	<0.001
2	16	9.0	45	36.9	
3	159	89.8	20	16.4	

Fuente: información propia.

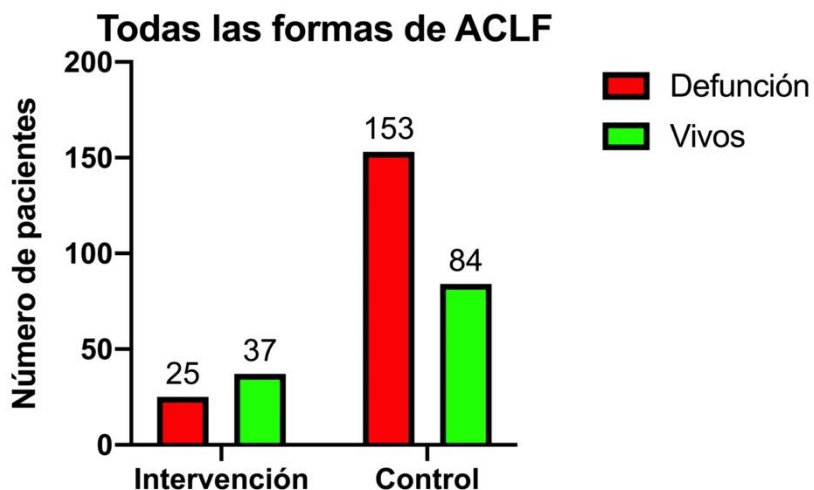
Por último, se comparó el desenlace de los pacientes dependiendo de escala de Child-Pugh, y según el grado de CLiF-ACLF y de acuerdo con el uso de Tocilizumab o no. En la escala Child-Pugh A se observó que todos los pacientes que recibieron el Tocilizumab vivieron, sin embargo, entre los que no lo recibieron el 26.7 % falleció y el 73.3 % sobrevivió; en los pacientes con Child-Pugh B el 33.3 % de quienes recibieron Tocilizumab fallecieron, y el 66.7 % vivieron, no obstante entre los que no lo recibieron el 52.2 % falleció mientras que el 47.8 % sobrevivió; en los pacientes con Child-Pugh C, el 46.4 % de los pacientes que recibieron Tocilizumab falleció y el 53.6 % sobrevivió, mientras que entre quienes no lo recibieron el 79.7 % falleció y el 20.3 % sobrevivió, las comparaciones realizadas entre cada grupo arrojaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.037$ ,  $0.038$  y  $0.003$  respectivamente) (**Tablas 6 y Figura 8**).

Para las comparaciones dependiendo del grado de CLiF-ACLF, en el grado 1, el 100 % de los pacientes que recibieron Tocilizumab sobrevivieron, mientras que en quienes no lo recibieron el 96.0 % sobrevivió y el 4.0 % falleció; en el grado 2, entre quienes recibieron Tocilizumab el 12.5 % falleció mientras que el 87.5 % sobrevivió, entre quienes no recibieron Tocilizumab el 31.1 % falleció y el 68.9 % sobrevivió; en el grado 3, entre los pacientes que recibieron Tocilizumab el 62.2 % falleció y el 37.8 % sobrevivió, entre quienes no lo recibieron el 95.8 % falleció y solo el 4.2 % sobrevivió, las comparaciones entre el grado 1 y 2 no arrojaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.542$  y  $0.146$  respectivamente), en el grado 3 se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Comparaciones del desenlace de los pacientes dependiendo la escala Child-Pugh, el grado de CLiF-ACLF y la administración de tocilizumab.

	<b>Uso de Tocilizumab</b>				<b>Valor de p (<math>\chi^2</math>)</b>
	<b>Si</b>		<b>No</b>		
	<b>Fallecido n (%)</b>	<b>Vivo n (%)</b>	<b>Fallecido n (%)</b>	<b>Vivo n (%)</b>	
<b>Child-Pugh</b>					
<b>A</b>	0 (0)	13 (100)	12 (26.7)	33 (73.3)	0.037
<b>B</b>	12 (33.3)	24 (66.7)	94 (52.2)	86 (47.8)	0.038
<b>C</b>	13 (46.4)	15 (53.6)	47 (79.7)	12 (20.3)	0.002
<b>CLiF-ACLF</b>					
<b>1</b>	0 (0)	9 (100)	2 (4.0)	48 (96.0)	0.542
<b>2</b>	2 (12.5)	14 (87.5)	14 (31.1)	31 (68.9)	0.146
<b>3</b>	23 (62.2)	14 (37.8)	136 (95.8)	6 (4.2)	<0.001

Fuente: información propia.



**Figura 8.** Mortalidad absoluta y sobrevida en pacientes que desarrollaron ACLF, que recibieron Tocilizumab y controles.

La mortalidad fue superior en el grupo que no recibió Tocilizumab (64%) comparado con pacientes de la intervención (41%), **RR** of 0.624, a 95% **CI** : [0.455 ,0.858], **p** < 0.001. El **NNT** para reducción de la mortalidad en general fue de 4.126 con un **IC** de **NNT** 95% [2.635, 9.513].

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue, evaluar la eficacia del tocilizumab en la evolución de la enfermedad por COVID-19 grave en el paciente con cirrosis hepática adulto hospitalizado en el Hospital General de Mexicali, en el periodo del 1.º de marzo de 2020 al 31 de agosto de 2021. Para esto se reunió a una muestra de 361 pacientes en los cuales se encontró que más de la mitad fueron hombres, lo cual es algo esperado, pues en múltiples estudios se ha mencionado que son más los hombres que se hospitalizan con COVID-19 (Padilla Benítez et al., 2020). Así mismo, se observó una muestra con una media de edad de 55 años, que también es un hecho común en pacientes con COVID-19 que requieren de hospitalización.

Las características basales de los pacientes mostraron no se estadísticamente diferentes, de modo que salvo por la administración de tocilizumab, se tuvo a grupos similares.

Entre las Multimorbilidades, todos los pacientes padecían cirrosis hepática, sin embargo, además de esta, se observó que las dos enfermedades más comunes fueron la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, que como se sabe son las dos enfermedades más comunes en México y además son factores de riesgo para la complicación de la COVID-19 (Kario et al., 2020). Estas dos enfermedades no son poco esperables, dado que en la muestra había pacientes con obesidad.

Los tratamientos empleados en los pacientes fueron cloroquina, azitromicina, ivermectina y esteroides, los dos primeros fueron los más comunes y representan fármacos empleados al inicio de la pandemia como tratamientos para la COVID-19, el tocilizumab, fue empleado en menos de un cuarto de la muestra.

Los días de estancia hospitalaria fueron más en los pacientes en los que no se empleó tocilizumab, que fue al contrario de los días de ventilación, que fueron más en los pacientes con tocilizumab, sin embargo, a pesar de estas diferencias, las comparaciones no fueron estadísticamente significativas entre los grupos. Estos resultados son similares a los que observaron Stone et al., en su trabajo en el que compararon la eficacia del tocilizumab para la prevención de intubación o muerte, y en

los que no hubo diferencias significativas entre los grupos en ambas variables (Stone et al., 2020). Así mismo, en los pacientes se observó que la mayoría no necesito de la intubación, lo que puede haber afectado al resultado anterior, a pesar de esto, la media de la saturación de oxígeno observada en los pacientes fue de 80 %, lo que se considera como baja.

En cuanto al desenlace de los pacientes, ligeramente un poco más de la mitad sobrevivieron, y al realizar una comparación de desenlace con la administración o no de tocilizumab se encontró una diferencia estadísticamente significativa, observando una ligera predominancia de pacientes sobrevivientes en el grupo en el que se empleó tocilizumab, lo cual es opuesto con los resultados de Stone et al., quienes tampoco encontraron una prevención de la muerte ante el uso de este fármaco (Stone et al., 2020).

En los resultados de laboratorio, la creatinina estuvo ligeramente más alta en el grupo de pacientes a quienes se les administró tocilizumab tanto al ingreso como a las 72 horas, aunque esta diferencia no fue significativa. Algo similar ocurrió con la deshidrogenasa láctica, la cual también tuvo valores superiores en el grupo de pacientes con tocilizumab tanto al ingreso como a las 72 horas, pero en ninguna de las mediciones se tuvo una diferencia estadísticamente significativa. Estos dos resultados nos permiten conocer que tanto la función renal como la hepática fue mejor en los pacientes a quienes no se les administró tocilizumab, no obstante, al tener únicamente la medición de la deshidrogenasa láctica y no contar con la AST o ALT, la interpretación se debe realizar con cuidado.

Las comparaciones dependiendo del desenlace (fallecimiento o no), revelaron diferencias estadísticamente significativas tanto en la escala Child-Pugh como en la clasificación CLiF-ACLF, en ambas escalas se observó que entre los pacientes fallecidos la severidad de la enfermedad renal y el riesgo de muerte era mayor. Ambas escalas pueden ser empleadas en pacientes con COVID-19 para obtener un panorama sobre el agravamiento de la cirrosis y la probabilidad del fallecimiento. En el caso de la escala Child-Pugh, Xiao et al., observaron también que en los pacientes con cirrosis hepática descompensada y con COVID-19, aquellos que fallecieron tenían Child-Pugh más elevado que los que sobrevivieron (Xiao et al., 2021). Así mismo, las

comparaciones del desenlace dependiendo de la escala Child-Pugh y los grados de CLIF-ACLF, mostró diferencias entre los pacientes a quienes se les administró o no tocilizumab, en la primera escala se hallaron diferencias significativas en cada grupo mostrando que el tocilizumab estaba asociado con una mayor supervivencia, en la clasificación CLiF-ACLF, se observó algo similar, pero la diferencia solo fue significativa en el grado 3, en el cual casi todos los pacientes que no recibieron tocilizumab fallecieron, pero encontrando que más de un tercio de pacientes sobrevivieron, lo cual también favoreció la administración de tocilizumab.

## **CONCLUSIONES**

Los tratamientos de las diferentes enfermedades deben ser ajustados para los pacientes que padecen algún problema hepático como la cirrosis; en la COVID-19 las complicaciones pueden ser aun mayores debidas a la inflamación que provoca el virus y la falla orgánica que se puede presentar. En el presente estudio, el empleo de tocilizumab, no mostró prevenir la intubación de los pacientes, y aparentemente disminuyo el riesgo de la mortalidad al observarse que entre los pacientes a quienes no se les administró tocilizumab tuvieron un peor desenlace, no obstante, se requieren estudios con muestras más grandes para determinar la eficacia de este fármaco.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahn, D., Shin, H., Kim, M., Lee, S., Kim, H., Myoung, J., & Kim, S. (2020). Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Microbiology and Biotechnolgy*, 30(3), 313–324.
- Alexopoulou, L., Holt, A. C., Medzhitov, R., & Flavell, R. A. (2001). Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- $\kappa$ B by Toll-like receptor 3. *Nature*, 413(6857), 732–738. <https://doi.org/10.1038/35099560>
- Arteaga, O., & Fuentes, A. (2021). COVID-19 en América Latina: Más allá de los datos epidemiológicos. *Revista De Medicina Y Cine*, 16(e), 119–127.
- Avni, T., Leibovici, L., Cohen, I., Atamna, A., Guz, D., Paul, M., ... Yahav, D. (2021). Tocilizumab in the treatment of COVID-19—a meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 114(8), 577–586. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab142>
- Badawi, A., & Ryoo, S. G. (2016). Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 49(January), 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>
- Barquero, A., Morún, W., Loaiza, L., & Segura, E. (2020). Comportamiento epidemiológico de la COVID-19 en Costa Rica : del 6 de marzo al 31 de agosto del 2020. *Revista Ciencias de La Salud*, 4, 1–8.
- Bello-Chavolla, O. Y., Rojas-Martinez, R., Aguilar-Salinas, C. A., & Hernández-Avila, M. (2017). Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutrition Reviews*, 75(suppl 1), 4–12. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw030>
- Beraldo, R. F., Marcondes, M. B., Dos Santos, M. N. M., Grillo, T. G., Pires, G. B. T., & de Oliveira, C. V. (2021). COVID-19 in a patient with liver cirrhosis. *American Journal of Case Reports*, 22(1), 1–5. <https://doi.org/10.12659/AJCR.929948>
- Birmingham, A., Chand, M., Brown, C., Aarons, E., Tong, C., & Langrish, C. (2012). Enfermedad respiratoria grave causada por un nuevo coronavirus, en un paciente trasladado al Reino Unido desde Oriente Medio. *Euro Surveill*, 17, 20290.
- Bivona, G., Agnello, L., & Ciaccio, M. (2021). Biomarkers for prognosis and treatment

- response in covid-19 patients. *Annals of Laboratory Medicine*, 41(6), 540–548.  
<https://doi.org/10.3343/ALM.2021.41.6.540>
- Cai, Q., Huang, D., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., Su, Y., ... Lin, X. (2020). COVID-19: Abnormal liver function tests Graphical. *Journal of Hepatology*, 73, 566–574.
- Channappanavar, R., Fett, C., Mack, M., Ten Eyck, P. P., Meyerholz, D. K., & Perlman, S. (2017). Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *The Journal of Immunology*, 198(10), 4046–4053. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601896>
- Cobarsí-morales, J. (2020). Covid-19 : fuentes de información cuantitativa. *Anuario ThinkEPI*, 14(e14d02), 1–9.
- De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Ferrario, C. M., Trask, A. J., & Jessup, J. A. (2005). Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 289(6 58-6), 1–21.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00618.2005>
- Freeman, M., Peek, C., Becker, M., Smith, E., & Denison, M. (2014). Coronaviruses induce entry-independent, Continuous macropinocytosis. *MBio*, 5(4), 1–10.
- Fujioka, T., Takahashi, M., Mori, M., Tsuchiya, J., Yamaga, E., Horii, T., ... Tateishi, U. (2020). Evaluation of the Usefulness of CO-RADS for Chest CT in Patients Suspected of Having COVID-19. *Diagnostics*, 10(9).  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10090608>
- Goldman, J. D., Lye, D. C. B., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., ... Subramanian, A. (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1827–1837.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>
- Gu, J., Han, B., & Wang, J. (2020). COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*, 158, 1518–1519.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical

- Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Hamid, S., Mir, M. Y., & Rohela, G. K. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes and New Infections*, 35, 100679. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100679>
- Hanafy, A. S., & Abd-El Salam, S. (2020). Challenges in COVID-19 drug treatment in patients with advanced liver diseases: A hepatology perspective. *World Journal of Gastroenterology*, Vol. 26, pp. 7272–7286. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i46.7272>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., & Erichsen, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.
- Huang, P., Liu, T., Huang, L., Liu, H., Lei, M., Xu, W., ... Liu, B. (2020). Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*, 295(1), 22–23. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200330>
- Ishikawa, H., & Barber, G. N. (2008). STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, 455(7213), 674–678. <https://doi.org/10.1038/nature07317>
- Kario, K., Morisawa, Y., Sukonthasarn, A., Turana, Y., Chia, Y. C., Park, S., ... Wang, J. G. (2020). COVID-19 and hypertension—evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *Journal of Clinical Hypertension*, 22(7), 1109–1119. <https://doi.org/10.1111/jch.13917>
- Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11(5), 373–384. <https://doi.org/10.1038/ni.1863>
- Kim, L., Garg, S., Halloran, A. O., Whitaker, M., Pham, H., Evan, J., ... Como-sabetti, K. (2021). Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin*

*Infect Dis*, 4(72), e206–e214.

- Kumar, S. U., Priya, N. M., Nithya, S. R., Kannan, P., Jain, N., Kumar, D. T., ... Doss, C. G. P. (2021). A review of novel coronavirus disease (COVID-19): based on genomic structure, phylogeny, current shreds of evidence, candidate vaccines, and drug repurposing. *3 Biotech*, 11(4), 1–22. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02749-0>
- Lei, F., Liu, Y. M., Zhou, F., Qin, J. J., Zhang, P., Zhu, L., ... Yuan, Y. (2020). Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*, 72(2), 389–398. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>
- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5(4), 562–569. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Mackay, I. M., & Arden, K. E. (2015). MERS coronavirus: Diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology Journal*, 12(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0439-5>
- Mahroum, N., Watad, A., Bridgwood, C., Mansour, M., Nasr, A., Hussein, A., ... McGonagle, D. (2021). Systematic review and meta-analysis of tocilizumab therapy versus standard of care in over 15,000 covid-19 pneumonia patients during the first eight months of the pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179149>
- Mao, R., Qiu, Y., He, J. S., Tan, J. Y., Li, X. H., Liang, J., ... Chen, M. H. (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 5(7), 667–678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
- Martínez Chamorro, E., Díez Tascón, A., Ibáñez Sanz, L., Ossaba Vélez, S., & Borruel

- Nacenta, S. (2021). Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia*, 63(1), 56–73. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.001>
- Millet, J. K., & Whittaker, G. R. (2015). Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Research*, 202, 120–134. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>
- Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., & Esmaeilzadeh, A. (2021). COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *Journal of Gene Medicine*, 23(2), 1–11. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>
- Mohammed, A., Paranji, N., Chen, P. H., & Niu, B. (2021). COVID-19 in Chronic Liver Disease and Liver Transplantation: A Clinical Review. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(3), 187–194. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001481>
- Nugroho, C. W., Suryantoro, S. D., Yuliasih, Y., Rosyid, A. N., Asmarawati, T. P., Andrianto, L., ... Fajar, J. K. (2021). Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *F1000Research*, 10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.45046.1>
- Padilla Benítez, T., Rojas, A. L., Munive Báez, L., Monsiváis Orozco, A. C., Dionicio Avendaño, A. R., Corona Villalobos, C. A., ... Romo Domínguez, K. J. (2020). Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(s1), 10–32. <https://doi.org/10.35366/96668>
- Peiris, M., Anderson, L. J., Osterhaus, A. D. M. E., Stohr, K., & Yuen, K. Y. (2008). Severe Acute Respiratory Syndrome. *Severe Acute Respiratory Syndrome*, 1–263. <https://doi.org/10.1002/9780470755952>
- Pérez, M., Gómez, J., & Dieguez, R. (2020). Características clínico epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2), 1–15.
- Phipps, M. M., Barraza, L. H., LaSota, E. D., Sobieszczyk, M. E., Pereira, M. R., Zheng, E. X., ... Verna, E. C. (2020). Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*, 72(3), 807–817. <https://doi.org/10.1002/hep.31404>
- Pirola, C., & Sookoian, S. (2020). SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: Putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. *Liver Int*,

40(2038–2040).

- Ramphul, K., Ramphul, Y., Park, Y., Lohana, P., Kaur Dhillon, B., & Sombans, S. (2021). A comprehensive review and update on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus disease 2019 (COVID-19): what do we know now in 2021? *Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases*, 6(1), 5–13. <https://doi.org/10.5114/amsad.2021.105065>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Rodriguez-Morales, A. J., Bonilla-Aldana, D. K., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Sah, R., Paniz-Mondolfi, A., ... Esposito, S. (2020). History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel coronavirus epidemic. *Infezioni in Medicina*, 28(1), 3–5.
- Rota, P. A., Oberste, M. S., Monroe, S. S., Nix, W. A., Campagnoli, R., Icenogle, J. P., ... Bellini, W. J. (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*, 300(5624), 1394–1399. <https://doi.org/10.1126/science.1085952>
- Simmons, G., Gosalia, D. N., Rennekamp, A. J., Reeves, J. D., Diamond, S. L., & Bates, P. (2005). Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(33), 11876–11881. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505577102>
- Şimşek-Yavuz, S., & Komsuoğlu Çelikyurt, F. I. (2021). An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(SI1), 3372–3390. <https://doi.org/10.3906/sag-2106-250>
- Song, W., Gui, M., Wang, X., & Xiang, Y. (2018). Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathogens*, 14(8), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>
- Sonzogni, A., Previtali, G., Seghezzi, M., Grazia Alessio, M., Gianatti, A., Licini, L., ...

- Nebuloni, M. (2020). Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver International*, 40(9), 2110–2116. <https://doi.org/10.1111/liv.14601>
- Stokes, E., Zambrano, L., & Anderson, K. (2020). *Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States. MMWR Morb Mortal*.
- Stone, J. H., Frigault, M. J., Serling-Boyd, N. J., Fernandes, A. D., Harvey, L., Foulkes, A. S., ... Mansour, M. K. (2020). Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(24), 2333–2344. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028836>
- Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Revista Clinica Espanola*, 220(8), 463–471. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2009). Innate immunity to virus infection. *Immunological Reviews*, 227(1), 75–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x>
- Van Kerkhove, M. D. (2021). COVID-19 in 2022: controlling the pandemic is within our grasp. *Nature Medicine*, 27(12), 2070–2070. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01616-y>
- Verma, H. K., & Bhaskar, L. (2021). SARS-CoV-2 infection in people with pre-existing liver disease: Further research is warranted. *World Journal of Gastroenterology*, 27(45), 7855–7858. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i45.7855>
- Wang, C., Wang, Z., Wang, G., Lau, J. Y. N., Zhang, K., & Li, W. (2021). COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00527-1>
- Wang, Y., Wang, Y., Zhu, F., Zhu, F., Wang, C., Wang, C., ... Sun, D. (2020). Children hospitalized with severe COVID-19 in Wuhan. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(7), E91–E94. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002739>
- Wege, H., Siddell, S., & ter Meulen, V. (1982). La biología y patogenia de los coronavirus. In Cooper M. et al. (eds) *Temas actuales en microbiología e inmunología. Temas actuales en microbiología e inmunología* (p. 99). Springer Berlin Heidelberg.

- Weiss, S. R., & Navas-Martin, S. (2005). Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 69(4), 635–664. <https://doi.org/10.1128/mnbr.69.4.635-664.2005>
- Wu, J., Sun, L., Chen, X., Du, F., Shi, H., Chen, C., & Chen, Z. J. (2013). Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*, 339(6121), 826–830. <https://doi.org/10.1126/science.1229963>
- Wu, Z., & McGoogan, J. (2020). *Characteristics of and Important Lessons. From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.*
- Xiao, Y., Wu, D., Shi, X., Liu, S., Hu, X., Zhou, C., ... Chen, M. (2021). High Child-Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. *Virulence*, 12(1), 1199–1208. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1909894>
- Yin, Y., & Wunderink, R. G. (2018). MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23(2), 130–137. <https://doi.org/10.1111/resp.13196>
- Zhang, C, Shi, L., & Wang, F. (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5(5), 428–430.
- Zhang, Chi, Wu, Z., Li, J., Zhao, H., & Wang, G. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(2020), 105954–105960.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1175–1177.

## ANEXOS

### «EFICACIA DE TOCILIZUMAB EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19 EN EL PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA, EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI, DE MARZO DE 2020 A AGOSTO DE 2021»

<b>Código de identificación de paciente</b>	<b>de</b>	<b>Fecha de ingreso a área COVID</b>	<b>Fecha de defunción</b>
	<b>de</b>	_____ / _____ / _____	_____ / _____ / _____
<b>Edad:</b>	<b>Peso:</b>	<b>SDRA:</b> 1. Si 2. No	<b>VMI:</b> 1. Si 2. No
<b>Multimorbilidades</b> 1. Cardiopatía 2. Hipertensión arterial 3. Diabetes mellitus 4. Enfermedad renal 5. Enfermedad cerebrovascular 6. Obesidad 7. Cirrosis hepática 8. Otros	<b>Toxicomanias:</b>		<b>Hallazgos tomograficos:</b> 1. CO-RADS 0 2. CO-RADS 1 3. CO-RADS 2 4. CO-RADS 3 5. CO-RADS 4 6. CO-RADS 5 7. CO-RADS 6
	1. Etilismo 2. Tabaquismo 3. Drogas de abuso		
	<b>FOM:</b> 1. Si 2. No		
<b>Severidad SDRA:</b>			
1. Leve 2. Moderado 3. Severo.			

<b>Tipo de apoyo ventilatorio:</b> 1. Cánula nasal 2. Mascarilla con reservorio 3. Ventilación mecánica no invasiva 4. Ventilación mecánica invasiva	<b>Child Pugh:</b> 1. Child Pugh A 2. Child Pugh B 3. Child Pugh C	<b>Clasificación de CLIF ACLF</b>
	<b>Valor MELD- Na</b>	<b>Valor albumina</b>
	<b>Tiempo de ventilación mecánica</b>	<b>Tiempo de estancia hospitalaria</b>