DAÑO HEPÁTICO EN PACIENTES FALLECIDOS POR COVID 19 Y CAUSAS PREDISPONENTES

Dr. Adrian Ramiro Castelnau Sánchez¹ ORCID: 0000-000 3-3264-9974

Dra. Ibis Umpierrez García² ORCID: 0000-0001-7151-623X

Dr. Rubén González Tabares³ ORCID: 0000-0002-4076-8650

Dra. Mariuska Morales Díaz⁴ ORCID: 0000-0002-2723-3969

Enf Lic. Yolaine Revé Reyes⁵ ORCID: 0009-0004-4618-0606

- 1-Master en medios diagnósticos. Especialista 1er grado Medicina Interna, departamento de Gastroenterologia .Hospital Mario Munoz Monroy /Orden Carlos J Finlay, Matanzas .Cuba
- 2-Máster en Longevidad satisfactoria. -Especialista de 2do grado en Gastroenterología Profesor Auxiliar e Investigador Agregado Hospital Mario Muñoz Monroy /Orden Carlos J Finlay y Gastroenteróloga .Matanzas .Cuba
- 3- Master en investigación en Ateroesclerosis, Especialista 2do Grado en Endocrinología, Hospital Mario Munoz Monroy /Orden Carlos J Finlay, Matanzas .Cuba
- 4-. Máster en Medios Diagnósticos en APS, Especialista de 2do grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Hospital Faustino Pérez .Matanzas .Cuba
- 5-. Licenciada en enfermería, departamento de Gastroenterologia .Hospital Mario Munoz Monroy /Orden Carlos J Finlay, Matanzas .Cuba

Correo por correspondencia: adrian12castelnau@gmail.com

Resumen

Introducción: En Cuba existen más de un millón de casos reportados con Covid 19, con casi 8 500 fallecidos, se ha evidenciado que no todos los pacientes fallecidos presentan daño hepático. Objetivo: Caracterizar los factores clínico humorales que predispusieron al daño hepático en fallecidos por Covid 19. Metodología: se realizará un estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles, donde serán incluidas las historias clínicas de todos los fallecidos por Covid 19, desde inicios de la pandemia (marzo de 2020) hasta el 31 de diciembre de 2021, del Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz Monroy", de Matanzas, previa autorización de la dirección del centro. **Resultados**: se estudiaron las variables CLINICAS epidemiológicas, factores de riesgo, hemograma, enzimas hepáticas, LDH y el índice neutrófilo linfocitos (INL) los fallecidos con Covid 19; Las variables utilizadas fueron la prueba Chien cuadrado y prueba exacta de Fisher. La información se presentó en tablas y gráficos. Conclusiones: Los factores de riesgo como la hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron los que predominaron en los fallecidos. Los principales exámenes de laboratorio que evidenciaron factor predisponente de daño hepático fueron la elevación de la LDH e INL, marcadores conocidos de mal pronóstico para pacientes con Covid-19.

INTRODUCCIÓN

A inicios de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, perteneciente a la República Popular de China, el virus fue aislado rápidamente y su genoma fue compartido por las autoridades sanitarias de China (1, 2)

Esta enfermedad emergente fue nombrada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Covid 19, su agente etiológico es el SARS-CoV-2. El 30 de enero del 2020 fue declarado como emergencia mundial.(2, 3) y el 11 de marzo la OMS declaró la epidemia de COVID-19 como pandemia.(4)





Se define inicialmente la infección por SARS-CoV-2 como una "neumonía atípica", pero rápidamente se identificaron manifestaciones extra-pulmonares, en particular en pacientes con comorbilidades. (5)En el período transcurrido el virus ha sido causante de una pandemia con características nunca vista en la historia de la humanidad, mostrando gran poder de infectividad, rápida propagación sin respetar fronteras y una mortalidad elevada en comparación otras enfermedades respiratorias de transmisión. (2, 3)

A pesar de que la Covid 19 se describe como una enfermedad que afecta a todos los sistema, el tracto respiratorio se reconoce por varios autores como es el más afectado y un grupo reducido de pacientes puede evolucionar a formas graves de la enfermedad, llegando a desarrollar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), pudiendo ocasionar la muerte .(6) Sin embargo, la COVID-19 no solo se limita vías respiratorias, sino también produce a la disfunción hepática, cardiovascular, renal e intestinal. Por lo que, esta enfermedad se describe como multiorgánica.

La pandemia de Covid-19 ha supuesto un reto para los servicios de salud a nivel mundial. El comportamiento errático de la enfermedad sumado al poco conocimiento respecto a la misma, por ser una enfermedad nueva y que ha ocasionado la muerte por diferentes causas secundarias, nos obliga a buscar evidencia, ya que no todos los pacientes fallecidos presentan daño hepático como complicación de la enfermedad, por lo que se hace necesario conocer las causas que puedan conllevar a este fenómeno. Existen pocos estudios que permiten definir en qué momento de la infección por SARS-CoV-2 pueden aparecer complicaciones y los factores que puedan predisponer a la aparición de las mismas, de ahí la motivación para realizar este estudio.

Objetivo

Caracterizar los factores clínico humorales que predispusieron al daño hepático en fallecidos por Covid 19.

METODOLOGÍA





Tipo de estudio: analítico, retrospectivo, de casos y controles

Lugar y Tiempo: Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz Monroy" de Matanzas, inicios de la pandemia (marzo de 2020) hasta el 31 de diciembre de 2021.

Universo de estudio: serán incluidas las historias clínicas de todos los fallecidos por Covid 19 en el periodo de estudio, del Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz Monroy" de Matanzas, previa autorización de la dirección del centro.

Muestra:

La muestra estuvo constituida por un total de 51 fallecidos

Criterios de Inclusión:

- Pacientes fallecidos mayores de 18 años

Criterios de exclusión

Fallecidos con carencia de datos en los registros médicos.

Las variables se seleccionaron en correspondencia al problema científico y al objetivo trazados en la investigación. Estas fueron sexo, edad, antecedentes patológicos personales, hemograma, estudios de enzimas hepáticas, LDH, plaquetas y resultados de la necropsia del hígado y pulmón La información se recogerá directamente de los registros primarios de las historias clínicas y del libro de registro del departamento de anatomía patológica del Hospital Militar de Matanzas. Se almacenará y procesará en formato digital con el programa estadístico SPSS 23® (IBM) sobre Windows10®.Para el análisis estadístico el grupo de estudio quedará formado por los fallecidos que tengan lesiones hepáticas atribuibles a la Covid 19; también se evaluara el grupo que conformarán los fallecidos donde se hayan encontrado lesiones hepática demostrada por enzimas hepáticas alteradas. Las variables utilizadas fueron la prueba Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher. La información se presentó en tablas y gráficos.

DISCUSIÓN

La COVID-19 en un grupo reducido de pacientes puede evolucionar a formas graves de la enfermedad, llegando a desarrollar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), pudiendo ocasionar la muerte. El hígado es el órgano inmune más





importante y juega un rol importante en la inmunotolerancia en el eje hígadointestino.

Tabla 1. Distribución de pacientes según sexo y presencia de hepatitis reactiva.

	Hepatitis reactiva						
Sexo	Si		No		Total		р
	n	%	n	%	n	%	
Masculino	11	61,1	19	57,6	30	58,8	0,060
Femenino	7	38,9	14	42,4	21	41,2	0,000
Total	18	100	33	100	51	100	

Ji-cuadrado

La tabla 1 muestra que la serie estuvo compuesta de 51 fallecidos, de ellos 30 del sexo masculino. Se encontró hepatitis reactiva en 18 autopsias, con similar proporción en ambos sexos.

En un estudio realizado por Almeida Costa mostró una mayor prevalencia Covid 19 en del sexo masculinos hombres (54,1 %), que de mujeres (45,9 %). Además se evidencio que un 28 % de los casos presentaban afectación hepática. (7)

El estudio realizado en Santiago de Cuba permite visualizar, como rasgo distintivo del comportamiento de los casos con COVID-19 en la provincia Santiago de Cuba, que el subgrupo de mayor riesgo es el adulto mayor del sexo masculino con enfermedades de base. (8)

En una revisión realizada por la doctora Marcia Samada Suárez sobre el Daño hepático por la COVID-19 muestra que los casos infestados que desarrollaron manifestaciones graves de la enfermedad tuvieron repercusión hepática, no mostrando diferencia significativa en cuanto al sexo. (9)

Según lo reportado por Huang y colaboradores en relación con los primeros casos de la COVID-19, en 41 pacientes, la edad media fue 49,0 \pm 11,0 años, el 73 % eran del sexo masculino. (10)





Moltanvan Hurtado en su estudio evidencio que el sexo masculino presentó un mayor porciento de fallecidos por Covid 19. (11)

Tabla 2. Distribución de pacientes según grupos de edad y presencia de hepatitis reactiva.

	Hepatitis reactiva						
Grupos de edad	Si		No		Total		р
	n	%	n	%	n	%	-
Hasta 59 años	6	33,3	11	33,3	17	33,3	
60 a 74 años	5	27,8	10	30,3	15	29,4	0,978
75 años y más	7	38,9	12	36,4	19	37,3	
Total	18	100	33	100	51	100	

Ji-cuadrado

En la tabla 2 se muestra que la distribución de pacientes con hepatitis reactiva fue similar en los tres grupos de edades establecidos.

Borges do N en estudios epidemiológicos mostro una mortalidad mayor en pacientes de edad avanzada. En los mayores de 60 años se incrementa de forma independiente el riesgo de morir en más de 9 veces. (12)

La edad como predictor de mortalidad se evaluó en 8 de estos estudios (4 cohortes, 1 casos y controles y 3 serie de casos; 393 pacientes fallecieron y 1066 sobrevivieron). Se encontró que a mayor edad aumenta la mortalidad con una edad media mínima de 68 años (DE +2,5) y máxima de 72 (DE+9) en el grupo de fallecidos, en comparación con una edad media mínima de 41 años (DE+4) y máxima de 60 (DE+3,17) en los sobrevivientes. (13)

Datos provenientes de Estados Unidos también muestran la asociación entre COVID-19 fallecidos y edad avanzada.(14)

Recientemente, la Journal of the American Medical Association (JAMA) publicó los datos de 1.625 pacientes fallecidos en Italia por COVID-195. La mortalidad fue mayor a mayor edad; hubo solo 14 muertes por debajo de los 50 años; ~ alrededor del 95% de las muertes se observaron en mayores de 60 años y la tasa de





mortalidad se incrementó marcadamente por encima de esta edad: 3,5, 12,8 y 20,2% para las décadas de 60-69, 70-79 y \geq 80 años. (14)

Un estudio realizado por J.E. Salinas-Aguirre se asoció un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de mortalidad (p < 0,0001): edad mayor de 60 años, padecer diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardíaca, obesidad y daño renal crónico.(15)

Montero González y col en su estudio encontró que los grupos de edades más afectados estuvieron entre 70 y 79 años con equivalencia en ambos sexos.

Tabla 3. Distribución de pacientes según antecedentes patológicos personales y presencia de hepatitis reactiva.

Antecedentes patológicos	Hepatitis reactiva						
personales	Si		No		Total		р
personales	n	%	n	%	n	%	
НТА	8	44,4	26	78,8	34	66,7	0,013
DM	2	11,1	11	33,3	13	25,5	*0,103
C Isquémica	1	5,6	9	27,3	10	19,6	*0,077
Tabaquismo	3	16,7	2	6,1	5	9,8	*0,331
ECV	2	11,1	2	6,1	4	7,8	*0,607
EPOC	1	5,6	3	9,1	4	7,8	*1,000
IRC	1	5,6	2	6,1	3	5,9	*1,000
Asma bronquial	1	5,6	1	3,0	2	3,9	*1,000
Total	18	100	33	100	51	100	

Ji-cuadrado; *prueba exacta de Fisher.

El antecedente patológico personal más frecuente en la serie fue la HTA, estuvo presenta en dos tercios de los fallecidos estudiados (n = 34; 66,7 %). Le siguieron en orden la diabetes mellitus, observada en un cuarto de los casos y la cardiopatía isquémica en un quinto. De todos los antecedentes analizados solo la HTA se asoció con la hepatitis reactiva, la cual fue menos frecuente en quienes tenían este antecedente.





El 6 de abril, JAMA publicó los datos de 1.591 pacientes internados en terapia intensiva en la Lombardía, Italia. La hipertensión arterial (49%) y las enfermedades cardiovasculares (21%) fueron las comorbilidades más frecuentes, más que el cáncer (8%) y que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4%). El estudio estratificó la cohorte por la presencia o ausencia de hipertensión y los hipertensos tuvieron mayor mortalidad (65% vs 40%, p < 0,001). (14)

Vicente Herrero MT planteo que la existencia de comorbilidades se relaciona con un aumento del riesgo de enfermedad grave, la presencia de severas complicaciones, y la muerte. La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus poseen un mayor riesgo de presentación clínica grave, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica. Las comorbilidades más frecuentes en casos graves de COVID-19 son: la hipertensión, obesidad y diabetes. (16)

Muchos de los estudios publicados a la fecha también evaluaron la asociación de diabetes con una peor evolución del COVID-19, encontrando que la prevalencia de esta patología entre quienes fallecen o requieren cuidados críticos debido a la infección por SARS-CoV-2 es elevada, rondando entre el 7,5 y el 39,5%, según los distintos reportes. (14, 17, 18)

Moltavan Hurtado et al encontró en la distribución de la comorbilidades, la obesidad con un 76%(n=114), seguido de la Hipertensión Arterial con el 74,67% (n=112), posteriormente la diabetes mellitus con el 20%(n=30) y finalmente la Enfermedad Renal crónica con 7,33%(n=11). (11)

Montero González et al en su estudio encontró las comorbilidades contribuyen a empeorar el pronóstico de los pacientes graves con Covid 19, con predominio de la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. (19)

Tabla 4. Comparación de valores de hemoquímica según la presencia de hepatitis reactiva.

Hemoquímica	Hepatitis reactiva	р
-------------	--------------------	---





	Si		No		
	m	RIC	m	RIC	
Hematocrito (%)	40,0	37,0 - 42,0	40,0	35,0 - 42,0	0,658
WBC	9,8	5,8 - 11,9	5,05	4,28 - 8,68	0,030
Neutrófilos	0,78	0,71 - 0,87	0,78	0,71 - 0,82	0,549
Linfocitos	0,17	0,11 - 0,27	0,21	0,16 - 0,28	0,400
INL	4,65	2,63 - 7,99	3,67	2,64 - 5,07	0,413
Plaquetas	288,0	238,0 - 438,0	280,0	225,0 - 314,0	0,381
Glucemia	7,8	5,35 - 9,65	8,7	6,2 - 11,4	0,359
Creatinina	123,0	81,0 - 152,5	95,0	87,5 - 135,5	0,982
TGP	71,0	49,0 - 154,5	41,0	32,5 - 64,5	0,049
TGO	44,5	32,75 - 63,75	43,0	31,0 - 54,8	0,774
GGT	38,5	31,75 - 96,25	36,0	25,0 - 105,0	0,657
LDH	712,0	312,0 - 1111,0	729,0	513,3 - 1224,5	0,779

Prueba U de Mann - Whitney. M: mediana; RIC: rango inter-cuartil

La tabla 5 muestra los valores de los análisis hemoquímicos efectuados a la serie. Se aprecia que todos los pacientes tuvieron medianas de niveles elevados de LDH e INL, marcadores conocidos de mal pronóstico para pacientes con Covid-19. Los valores de TGP fueron mayores en el grupo que desarrolló hepatitis reactiva.

Estos marcadores tienden a elevarse coincidiendo con la duración de hospitalización y el estado de gravedad. En este contexto, diversos estudios han mostrado elevación de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total y gamma-glutamiltransferasa(GGT) por encima de 3 veces el límite superior normalidad(LSN). El uso de medicamentos específicos para el tratamiento contribuye en parte a la elevación de estos marcadores, lo que justifica el seguimiento de los parámetros hepáticos en estos pacientes. Por otro lado las evidencias recientes también muestran que la enfermedad hepática crónica es otro factor de riesgo que impacta en los pacientes con COVID-19, como muestran los registros internacionales multicéntricos COVID-19. (20)





Chen LY y colaboradores mencionaron que, de una muestra de 502 individuos, 301 (60 %) pacientes tenían función hepática anormal al ingreso y esta condición se correlacionó con el empeoramiento en la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2. Además, la mortalidad ocurrió en el 28,9 % de los casos de pacientes con función hepática alterada; mientras que en aquellos con función hepática conservada, esta tasa fue del 9 %.(21)

Varios estudios correlacionan las elevaciones de los marcadores hepáticos con mal pronóstico, incluyendo admisión a la UCI, necesidad de ventilación mecánica o mortalidad6(22-24)

El autor plantea de que las aminotransferasa elevadas pueden ser el resultado de un efecto directo sobre el hepatocito mediado por el virus, o de una lesión hepática mediada por la activación inmune e inflamatoria asociada a la infección.

CONCLUSIONES

El estudio permite visualizar, como rasgo distintivo del comportamiento de los fallecidos con COVID-19, que se encontró en el adulto de más de 75 años, del sexo masculino, con los factores de riesgo como la hipertensión arterial y diabetes mellitus. Los principales exámenes de laboratorio que evidenciaron factor predisponente de daño hepático fueron la elevación de la LDH e INL, marcadores conocidos de mal pronóstico para pacientes con Covid-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cai Y, Ye LP, Song YQ, Mao XL, Wang L, Jiang YZ, et al. Liver injury in COVID-19: Detection, pathogenesis, and treatment. World journal of gastroenterology [Internet]. 2021 Jun 14 PMC8192279]; 27(22):[3022-36 pp.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8192279/pdf/WJG-27-3022.pdf
- 2. Acosta-González FA, González-Tabares R, Oliva-Villa E, Rodríguez-Reyes S, Cabeza-Echevarría I, astelnau-Sánchez AR. Características clínicas y evolución de los síntomas en pacientes con covid-19 %J Revista Médica Electrónica2021; 43:[1310-27 pp.]. Available from:





http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000501310&nrm=iso

.

3. González Tabares R, Acosta González FA, Oliva Villa E, Rodríguez Reyes SF, Cabeza Echevarría I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19 %J Revista Cubana de Medicina Militar2020; 49. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci arttext&pid=S0138-65572020000400020&nrm=iso

.

- 4. González RA. Un acercamiento a la muerte por COVID-19 en Cuba2021. Available from: http://scielo.sld.cu/pdf/rnp/v17n34/1817-4078-rnp-17-34-1.pdf.
- 5. Manta B, Sarkisian AG, García-Fontana B, Pereira-Prado VJO. Fisiopatología de la enfermedad COVID-192022; 24(39). Available from: http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v24n39/1688-9339-ode-24-39-e312.pdf
- 6. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver [Internet]. 2021 Jan; 41(1):[20-32 pp.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753756/pdf/LIV-9999-na.pdf.
- 7. Costa TA, Lima MAC, Kniess I, Vieira LM, Trindade LMD-FJRcdG. Cambios en la función hepática causados por COVID-19 y su impacto en el resultado clínico del paciente: una revisión sistemática2021; 36(3):[302-12 pp.]. Available from: https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/713
- 8. Sagaró del Campo NM, Zamora Matamoros L, Valdés García LE, Bergues Cabrales LE, Rodríguez Valdés A, Morandeira Padrón HMJRCdSP. La COVID-19 en Santiago de Cuba desde un análisis estadístico implicativo2021; 46:[e2578 p.]. Available from: https://www.scielosp.org/article/rcsp/2020.v46suppl1/e2578/.
- 9. Suárez CMSJBCdC. Daño hepático por la COVID-192020; 1(11):[7 p.]. Available from: https://files.sld.cu/cimeq/files/2020/05/Bol-CCimeq-2020-1-10-pag7.pdf





10. Huang I, Lim M, Pranata RJDMS. La diabetes mellitus se asocia con una mayor mortalidad y gravedad de la enfermedad en la neumonía por COVID-19: una revisión sistemática, un metanálisis y una metarregresión2020; 14(4):[1-22 pp.]. Available

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120300837

- 11. Montalvan Hurtado DS. Comoborbilidad en pacientes fallecidos por COVID-19 en el hospital nacional Dos de mayo, 20202021. Available from: https://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/20.500.14308/3306
- 12. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, Von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis2020; 9(4):[941 p.]. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/941
- 13. Vega Jiménez J. La autopsia clínica como herramienta diagnóstica imprescindible para la crisis sanitaria por la COVID-19. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 10 de octubre de 2020 [citado 2 de febrero de 2024];46. Disponible en: https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2520
- 14. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis IJHyrv. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular2020; 37(4):[176-80 pp.]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183720300659
- 15. Salinas-Aguirre J, Sánchez-García C, Rodríguez-Sanchez R, Rodríguez-Muñoz L, Díaz-Castaño A, Bernal-Gómez RJRCE. Características clínicas y comorbilidades asociadas a mortalidad en pacientes con COVID-19 en Coahuila (México)2022; 222(5):[288-92 pp.]. Available from: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2254887421001028?token=8C86BBA83 0F3658552330528C7CA32B371CF7DCF0EA62AAFC46370827DC62705C7E77170BC1 1E048E38A03ECF6C356CA&originRegion=us-east-1&originCreation=20230522064357
- 16. Vicente-Herrero M, Fernandez-Montero AJAdPdRL. Herramienta para predecir la gravedad y secuelas de la COVID-19 en sanitarios del entorno de hospitales. El" COVID-19 Occupational Vulnerability Index"2021; 24(4):[410-3 pp.]. Available from: https://scielo.isciii.es/pdf/aprl/v24n4/1578-2549-aprl-24-04-410.pdf
- 17. Wu Z, McGoogan JMJj. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention2020; 323(13):[1239-42 pp.]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130





- 18. Onder G, Rezza G, Brusaferro SJJ. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy2020; 323(18):[1775-6 pp.]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203977/
- 19. González TM, de Mendoza Amat JDH, Martínez YF, Oliva LL, del Rosario Cruz L, Gómez YTJRCdMM. Experience in autopsies of deceased with COVID-19 in the Central Military Hospital Dr. Luis Díaz Soto2020; 49(4). Available from: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedmil/cmm-2020/cmm204r.pdf
- 20. Parra-Avila IJRMdT. COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico2020; 9(S2):[160-6 pp.]. Available from: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94505
- 21. Chen LY, Chu HK, Bai T, Tu SJ, Wei Y, Li ZL, et al. Liver damage at admission is an independent prognostic factor for COVID-192020; 21(9):[512-8 pp.]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1751-2980.12925
- 22. Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China2020; 72(2):[389-98 pp.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267515/pdf/HEP-72-389.pdf
- 23. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi GJCC, Medicine L. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis2020; 58(7):[1021-8 pp.]. Available from: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0369/html?lang=de
- 24. Téllez L, Mateos RMMJGyh. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática2020; 43(8):[472-80 pp.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332955/pdf/main.pdf



