



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

FACULTAD DE MEDICINA



No.CVU: 2035416

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

**“INCIDENCIA DE AFECCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
CON PRUEBA PCR POSITIVA PARA SARS-COV 2, EN EL HOSPITAL PARA
EL NIÑO POBLANO DURANTE EL 2020-2022”**

PRESENTA

DRA. VALERIA DE LEÓN LARA

ASESOR EXPERTO

**DR. RODRIGO HERNÁNDEZ MORA
GASTROENTERÓLOGO PEDIATRA**

4

ASESOR METODOLÓGICO

**DR. FROYLÁN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ
NEFRÓLOGO PEDIATRA**

PUEBLA, PUEBLA. ENERO 2024



Secretaría
de Salud

Gobierno de Puebla

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

No. de Oficio HNP/ENS/12/24.

Asunto: Autorización de impresión de tesis.

Puebla, Pue. a 04 de enero 2024.

DRA. VALERIA DE LEÓN LARA
R3 DE PEDIATRIA
PRESENTE

Por medio del presente, la Jefatura de Enseñanza e Investigación del Hospital para el Niño Poblano, le comunica que después de haber sido revisado su trabajo de tesis con número de registro HNP2022-20 titulado **"INCIDENCIA DE AFECCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON PRUEBA PCR POSITIVA PARA SARS-COV2, EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO DURANTE EL 2020-2022"**.

SE AUTORIZA SU IMPRESIÓN

Toda vez que cumple con los requisitos mínimos marcados por esta Jefatura y el Comité de Investigación de este hospital.

Sin más por el momento me despido y quedo de usted.

ATENTAMENTE:

DRA. YANETH MARTÍNEZ TOVILLA
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.



SERVICIOS DE SALUD
DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

c.c.p. Archivo

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADOS

DR. RODRIGO HERNÁNDEZ MORA
GASTROENTERÓLOGO PEDIATRA
ASESOR EXPERTO

DR. FROYLÁN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ
NEFRÓLOGO PEDIATRA
ASESOR METODÓLOGICO

ÍNDICE

	PÁGINAS
I.RESUMEN	1
II. ANTECEDENTES	
II.1. ANTECEDENTES GENERALES.....	2-5
II.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	5-12
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
IV.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
V. OBJETIVOS	
V.1 GENERAL.....	14
V.2 ESPECÍFICOS.....	14
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	
VI.1 DISEÑO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.....	15
VI.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
VI.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	16
VI.4 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO.....	16
VI.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	16
VI.6 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	16
VII. ASPECTOS ÉTICOS.....	17
VIII.RESULTADOS.....	18-23
IX.DISCUSIÓN.....	24-26
X.CONCLUSIÓN.....	27-28
XI. REFERENCIAS.....	29-31

I. RESUMEN

Introducción: El hígado puede jugar un papel protagonista en la patogénesis de la enfermedad por SARS-CoV2, afectado por diferentes mecanismos: efecto citotóxico directo, por hiperactivación del sistema inmune, hipoxia por daño isquémico e hipoperfusión, observándose como principal alteración detectada la elevación de transaminasas.

Objetivos: Determinar la incidencia de la afección hepática en pacientes previamente sanos que cursaron con internamiento e infección por SARS-COV2 en el Hospital para el Niño Poblano (HNP) durante los años 2020-2022.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal descriptivo de expedientes de pacientes previamente sanos que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 en el cual se seleccionaron aquellos previamente sanos con daño hepático documentado en expediente.

Resultados: Se encontraron 34 expedientes de pacientes con datos de afección hepática, en el periodo de estudio del 2020 al 2022. Se identificó una incidencia en los tres años de estudio de 5.6 pacientes por cada 100 ingresos al servicio de urgencias. Las principales alteraciones dentro de las pruebas de función hepática fueron: en primer lugar, TGO alterada en el 58.8%, TGP alterada en un 50% y en tercer lugar las bilirrubinas totales en 32.3% a expensas de la directa.

Conclusiones: La incidencia global durante los 3 años de estudio de pacientes con afección hepática con diagnóstico de SARS-COV2 fue de 0.56%, muy por debajo de lo reportado en la bibliografía.

La elevación de las transaminasas fue la principal alteración coincidente con una publicación asiática y europea, coincidiendo de la misma manera como segundo lugar la elevación de la bilirrubina total.

II. ANTECEDENTES

II.1. Antecedentes generales

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 se notificó un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan provincia de Hubei, China, identificados posteriormente el 9 de enero de 2020 como un nuevo coronavirus por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de China¹. El 30 de enero de 2020, fue declarado como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El 11 de febrero de 2020, la OMS nombro a la enfermedad COVID-19 "enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)" y el Comité Internacional sobre la Taxonomía de los Virus (ICTV) lo denominó "coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2)". El 11 de marzo de 2020, la COVID-19 fue declarada una pandemia por el Director General de la OMS².

La COVID-19 logro una tasa de letalidad de aproximadamente 11,1% en el 2020. Siendo la causa de muerte el fallo respiratorio agudo secundario a daño alveolar difuso, pudiendo afectar a individuos de cualquier edad, con un ligero predominio en el sexo masculino³. En los casos graves se presentan disnea con rápida progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico, acidosis metabólica, alteraciones en la coagulación y falla orgánica múltiple⁴. Por otra parte, el hígado puede jugar un papel protagonista en la patogénesis de la enfermedad: verse afectado por la propia infección, su tratamiento (o ambas cosas) y por las implicaciones que pueda tener la existencia de una enfermedad hepática crónica subyacente⁵.

Se ha observado principalmente elevación en las enzimas hepáticas, siendo una las características más notables en estos pacientes, reportadas hasta en un 50% de los pacientes con COVID-19, causando una gran preocupación ya que el virus SARS-

CoV2 se considera un virus pneumotrópico, poniendo en tela de juicio si la citopatía de SARS-CoV2 causa insuficiencia hepática³.

Infección por SARS-CoV 2 en el paciente pediátrico

En el ámbito pediátrico la mayoría de la población infectada presento sintomatología leve, como fiebre de corta duración. Requiriendo en mayor frecuencia hospitalización los menores de 3 años⁴. Se considera población pediátrica de alto riesgo, a los niños con antecedente de contacto con casos severos de COVID-19 y los niños con condiciones subyacentes: cardiopatías congénitas, anomalías del tracto respiratorio, desnutrición grave, disminución de los niveles de hemoglobina, inmunodeficiencia y estados de inmunocompromiso^{4, 5}.

Manifestaciones clínicas

De acuerdo con las recomendaciones de la *Chinese Medical Association*, las manifestaciones clínicas se pueden clasificar según su gravedad⁴: (Ver tabla 1)

LEVE	MODEREDA	GRAVE	CRITICAMENTE GRAVE
<ul style="list-style-type: none"> o Asintomáticos o con síntomas respiratorios como congestión nasal y faríngea, rinorrea y fiebre de bajo grado y de corta duración. o RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 o Radiografía de tórax normal. 	<ul style="list-style-type: none"> o Neumonía leve. o Fiebre, tos, fatiga, cefalea y mialgia o Sin otras complicaciones 	<ul style="list-style-type: none"> o Polipnea (> 70 respiraciones por minuto para < 1 año, > 50 respiraciones por minuto para > 1 año). o Hipoxia o Deshidratación, dificultad para la ingesta, disfunción gastrointestinal o Daño al miocardio o Elevación de las enzimas hepáticas o Pérdida de la consciencia, coma, convulsiones o Alteraciones de la coagulación, Rabdomiólisis o alguna otra manifestación de daño a órganos vitales. 	<ul style="list-style-type: none"> o Progresión rápida o Necesidad de ventilación mecánica o Choque séptico o Falla orgánica múltiple o Coagulopatía/trombosis o Tormenta de citocinas.

Tabla 1 Clasificación de COVID-19 según su gravedad. Fuente: *Gac Med Mex. 2021; 157(Supl 3):S120-S130*

Sospecha diagnóstica

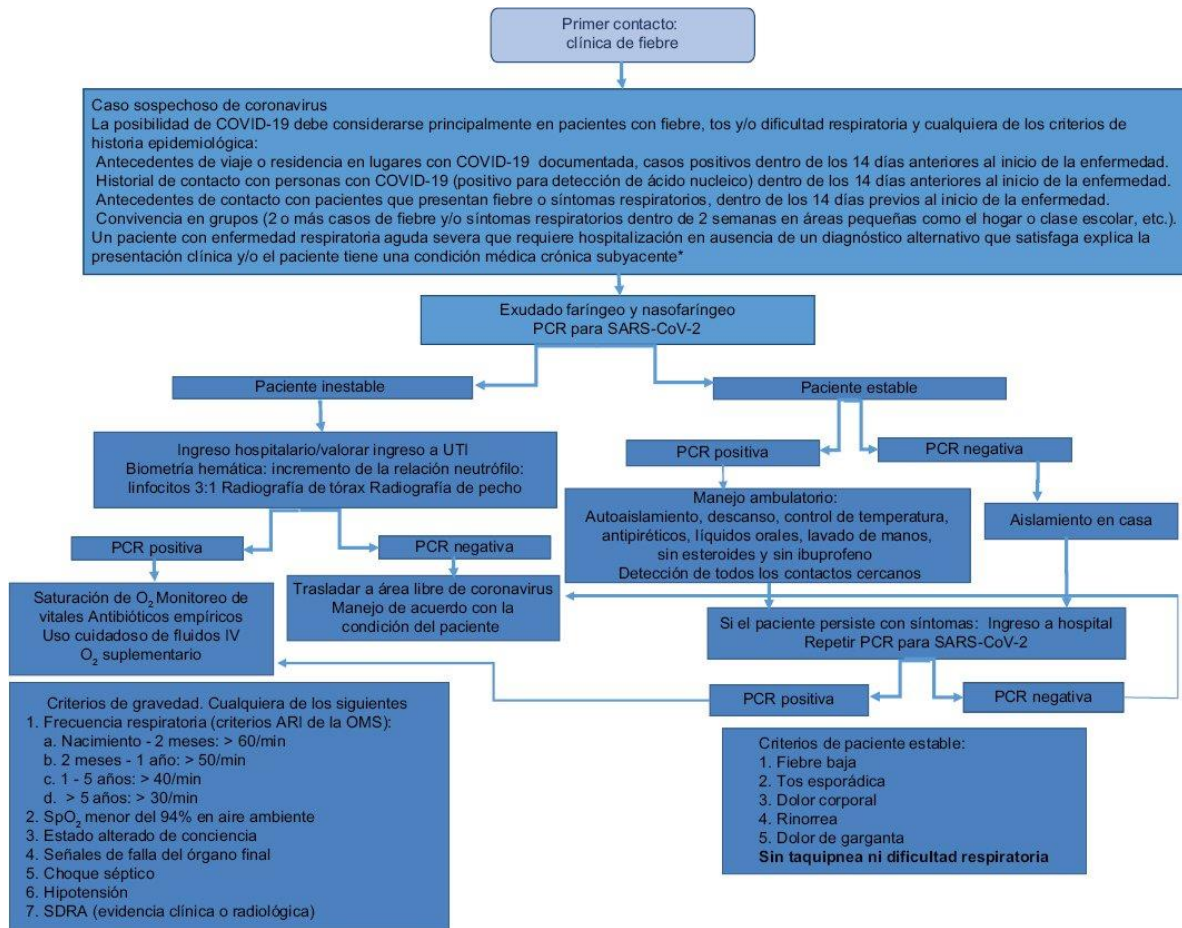


Figura. 1. Algoritmo para sospecha diagnóstica en el paciente pediátrico. *Cáncer, inmunosupresión, enfermedades crónicas COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; UTI: unidad de terapia intensiva; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; ARI: infección respiratoria aguda; OMS: organización Mundial de la Salud; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO₂: saturación de oxígeno. Fuente: Handbook of pediatric COVID - 19 & standard operating procedures. Hand B Pediatr COVID-19. 2020; 2:1-64

Alteraciones en pruebas de laboratorio

Los exámenes de laboratorio pueden ser totalmente inespecíficos, sin embargo, hay algunas alteraciones que son constantes como lo son la cuenta leucocitaria y su diferencial; es importante identificar la presencia de linfopenia, que se asocia a una

reacción inflamatoria pulmonar muy severa que ha inducido apoptosis de los linfocitos, asociado a proteína C reactiva y procalcitonina en valores normales⁴. Las plaquetas habitualmente son normales o haber trombocitopenia, pero la asociación a eventos tromboticos arteriales y venosos, ya sea en la microvasculatura o en vasos de mediano y gran calibre, puede llevar a una disminución moderada más alargamiento del tiempo de protrombina, elevación del fibrinógeno y aparición de productos de degradación de la fibrina y dímeros D (DD). Un DD ≥ 6 veces el valor basal se asocia a un peor pronóstico y si además se añade una elevación de troponina T, péptido natriurético y creatina fosfocinasa, coinciden con el peor pronóstico. La elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica son hallazgos frecuentes asociados a lesión multiorgánica^{4, 5}.

II.2. Antecedentes específicos

Epidemiología

De acuerdo a la actualización epidemiológica de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, al 09 de abril de 2023 a nivel mundial, se han reportaron 762,739,900 casos confirmados (129,462 casos nuevos) y 6,896,778 defunciones (629 nuevas defunciones), con una tasa de letalidad global 0.9%, y una distribución de casos acumulados por regiones: Europa 36.1%, Pacífico occidental 26.5%, América 25.1%, Asia sudoriental 8%, Mediterráneo oriental 3.1% y África 1.2%².

En México, hasta el 09 de abril de 2023 se reportaron 7, 566,260 casos totales y 333,683 defunciones totales por COVID-1, con una tasa de incidencia de casos acumulados de 5,765.6 por cada 100,000 habitantes. La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un predominio en mujeres (53.6%). La mediana de edad en general es de 38 años⁶.

En Sudamérica se registró en el 2021 que el 4.8% de los infectados correspondían a menores de 15 años, además se describieron series de casos en las que describen prevalencias de hasta 24,8% en población pediátrica, donde niños

menores de 3 años y con enfermedad cardíaca son los más frecuentemente afectados⁷.

En un estudio de cohorte realizado en China por Doung y cols., el 6% de niños desarrolló enfermedad severa comparado con el 18,5% de adultos⁸. En Chile a mediados del 2020 se reportaron 244 pacientes pediátricos que habían egresado de unidades de cuidados intensivos (240 vivos y 4 fallecidos), 62 de 244 requirieron soporte ventilatorio y 63 de 244 presentaron PIMS (Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico)⁹. Aunque SARS-CoV2 es principalmente un patógeno respiratorio, también afecta el tracto gastrointestinal. Aproximadamente el 10% de los niños con infección desarrollan diarrea y vómitos, además de reportes de diarrea aislada que precede a síntomas respiratorios como tos, disnea y fiebre. En general los niños tienen síntomas más leves que los adultos y esto sugeriría el alto riesgo de que se comporten transmitiendo la enfermedad al ser asintomáticos^{7, 9}.

Etiología

El SARS-CoV-2 es un virus envuelto, con un diámetro de aproximadamente 60-140 nm, cuya forma puede ser esférica, elíptica o pleomórfica. El genoma viral tiene aproximadamente de 27-32 kb y codifica proteínas estructurales y no estructurales¹⁰. (Ver figura 2)

- **Espícula (proteína S):** se proyecta a través de la envoltura viral y forma las espículas de la corona; se encuentra glicosilada y es la encargada de mediar la unión del receptor, así como su fusión con la célula del huésped¹⁰.

- **Proteína de membrana (M):** posee dos extremos, un dominio N-terminal corto que se proyecta en la superficie externa de la envoltura y un extremo C-terminal largo interno; juega un papel importante en el ensamblaje del virus¹⁰.

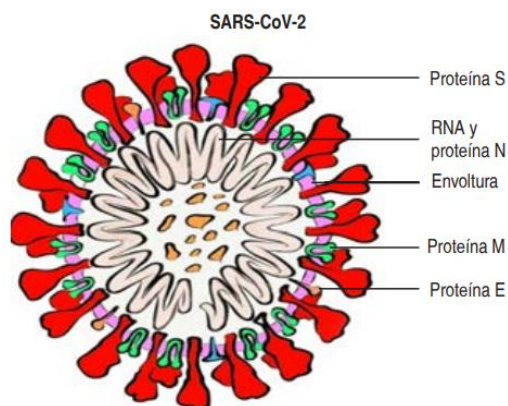


Figura 2: Esquemática del virus SARS-CoV-2. Fuente: Rev Latin Infec Pediatr 2020;33

- **Proteína de la nucleocápside (N):** se asocia con el genoma de ARN para formar la nucleocápside; se piensa que puede estar involucrada en la regulación de la síntesis del ARN e interactúa con la proteína M al momento de la replicación viral¹⁰.

- **Proteína de la envoltura (E):** es una proteína que funciona como porina, formando canales iónicos, se desconoce su función específica; sin embargo, en el virus SARS-CoV2, participa en el ensamblaje del virus¹⁰.

Los factores virales y del huésped influyen en la patogénesis, por lo que SARS-CoV2 utiliza el receptor de la de la Enzima Convertidora de la Angiotensina 2 (ECA-2) como vía de entrada para la infección, ya que es una proteína de membrana tipo I que se encuentra presente en la superficie celular de prácticamente todos los órganos humanos, lo que convierte a la COVID-19 en una enfermedad sistémica que, que si bien su participación primordial es el tracto respiratorio, pero del mismo modo puede afectar a otros órganos como hígado, corazón, páncreas, riñones e intestino^{8,10}. Por otra parte se ha identificado que los niveles de expresión genética de la ECA-2 difieren en distintos órganos, con expresión de niveles más altos en el intestino delgado a diferencia del hígado y pulmones con niveles más bajos, además ECA-2 funciona como receptor de un gen ligado al X lo que otorga un dimorfismo sexual en hígado y tracto gastrointestinal, teniendo así una expresión genética de ECA-2 notoria en hombres que en mujeres¹¹.

Dicho lo anterior se han establecido dos mecanismos de transmisión del virus SARS-CoV2, la primera mediante transmisión respiratoria y la segunda por mecanismo fecal-oral^{9, 10}.

Fisiopatología

Afectación gastrointestinal

A nivel gastrointestinal al igual que el tracto respiratorio (neumocitos tipo II), los enterocitos expresen el receptor ECA-2, además la coexpresión de serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) específicamente en células glandulares del esófago y en la superficie apical de íleon y colon¹². Se ha demostrado que SARS-CoV2 posee la capacidad de sobrevivir al PH ácido del estómago y al efecto detergente de las sales biliares, gracias a la glicosilación intensa de la proteína S, su evolución

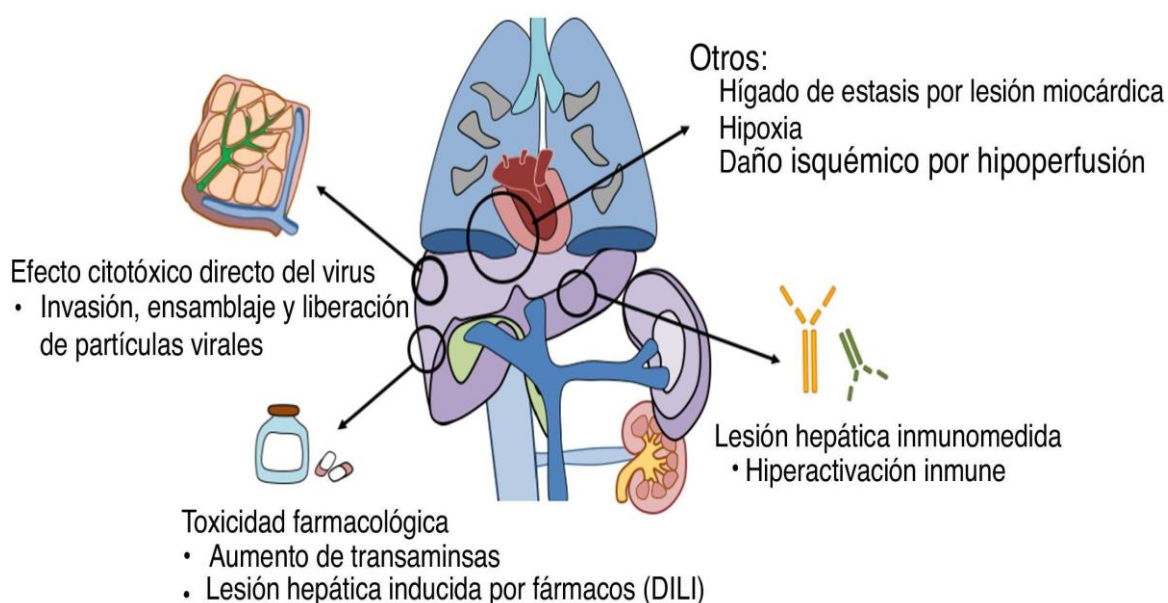
intrínseca a pH bajo y enzimas digestivas y también a la formación de un complejo estrecho con mucinas. Condiciones que además podrían explicar su gran estabilidad en el ambiente. Después de la entrada del virus, el RNA específico del virus y las proteínas son sintetizadas en el citoplasma celular para producir nuevos viriones, los cuales son liberados al tracto gastrointestinal. Por lo tanto, tiene un tropismo gastrointestinal que explica los síntomas digestivos y la diseminación viral en las deposiciones^{12, 13}.

Afectación hepática

La afectación hepática asociada a la COVID-19, entendida como cualquier alteración clínica o analítica relacionada con la función hepática, puede aparecer en individuos previamente sanos o con patología preexistente¹⁴.

En cuanto a la fisiopatología del compromiso hepático las células de los ductos biliares (colangiocitos) juegan un importante rol en la regeneración hepática y en la respuesta inmune; estas células, así como los hepatocitos expresan ECA-2¹⁴. En un estudio de cohorte realizado por Chai y cols, se observó que la expresión del receptor ECA-2 en colangiocitos es veinte veces mayor que en hepatocitos, muy similar al de los neumocitos tipo II¹⁵.

Existen diversas teorías sobre la fisiopatología de la lesión hepática por SARS-CoV 2, las cuales se mencionan a continuación. (Ver figura 3)



A. Efecto citotóxico directo del virus SARS-Cov2.

SARS-CoV2 se une al receptor ECA-2 presente en los colangiocitos y esta unión produce un daño directo del ducto biliar, causando injuria al producir un aumento en la expresión de ECA-2, causando una proliferación compensatoria de hepatocitos derivados desde células epiteliales del ducto biliar, lo que convierte al hígado en un objetivo potencial para el SARS-CoV2¹⁶. Las biopsias hepáticas en estos pacientes mostraron un aumento significativo de las células mitóticas, con eosinófilos y hepatocitos en forma de balón, lo que sugiere que el SARS-CoV2 puede inducir la apoptosis de las células hepáticas y causar lesión hepática³.

B. Tormenta de citocinas.

La tormenta de citocinas es una respuesta hiperinflamatoria del cuerpo del huésped, que recluta una activación y generación persistentes de linfocitos y macrófagos que producirán cantidades masivas de citocinas inflamatorias. La tormenta de citocinas inflamatorias ordena la insuficiencia de órganos pulmonares y no pulmonares como (riñones, hígado y músculo cardíaco). Se han informado varios datos sobre la correlación entre el daño hepático y la neumonía grave en pacientes con COVID-19 a través de la tormenta inflamatoria. Casos de COVID-19 con neumonía grave demostraron estimulación de biomarcadores inflamatorios que involucran citocinas inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-7, IL-18, TNF α , interferón- γ y ferritina), además de neutrófilos y linfocitos Th17 y la alta citotoxicidad de linfocito T CD8, provocando daño tisular y falla multiorgánica, especialmente en el hígado^{9,14}.

C. Citotoxicidad inducida por fármacos.

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) empleados en el tratamiento de la COVID-19 también puede contribuir al daño hepático. Los fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19, como los antibióticos Azitromicina, agentes antivirales como lopinavir/rinonavir, remdesivir, agentes biológicos como tocilizumab, antipalúdicos como cloroquina/hidroxiclороquina, además de AINES y los

antiinflamatorios esteroideos tienen un potencial riesgo de hepatotoxicidad. Esto con especial relevancia, en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas preexistentes en los cuales el riesgo de toxicidad es mayor^{9, 14,17}.

D. Lesión hepática por hipoxemia.

La hipoxia isquémica secundaria a la falla respiratoria juega un rol en aquellos pacientes con un severo daño hepatocelular, por lo tanto, la hepatitis hipóxica como resultado de la anoxia distintiva de la COVID-19. Hay tres principales factores que generan hipoxemia grave: insuficiencia cardíaca, sepsis e insuficiencia respiratoria¹⁸. Aunado a estos factores, la tormenta de citoquinas perjudica el adecuado funcionamiento del hígado, dificultando la transducción para supervivencia celular, y provoca acumulación significativa de lípidos, aumento del consumo de glicógeno y depleción de trifosfato de adenosina de los hepatocitos. Además, estos factores asociados causan estrés oxidativo y el aumento de los factores proinflamatorios. Resultando en un disturbio circulatorio derivado de una congestión pasiva y de la disminución de la perfusión hepática, el cual lleva a la hipoxia e isquemia^{9, 18,19}.

Para reducir tales efectos negativos, las células de Kupffer aumentan la producción de citoquinas para la activación de los leucocitos, lo que promueve un aumento de los niveles de transaminasa y lactato deshidrogenasa (LDH), generando la necesidad de soporte de oxígeno¹⁹.

Manifestaciones gastrointestinales

La infección por SARS-CoV2 puede causar cuadros de gastritis y enteritis aguda, evidenciadas por vómitos, náuseas, dolor abdominal y diarrea⁹.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes identificados con pruebas de función hepático alteradas observamos similitud a lo reportando en la bibliografía, siendo la fiebre el síntoma más común 92.8%, seguido por síntomas respiratorios 69.3% (tos y disnea)⁹. Mientras que Pan y cols., describió que el 50% de los pacientes presentan uno o más síntomas digestivos¹⁶, mientras que Zhou y cols reporto hasta

un 26% presentan síntomas gastrointestinales²⁰ y por último Carabaño identificó los síntomas más frecuentes son la hiporexia y anorexia, seguida de la náusea y vómito y por último el cuadro diarreico²¹. (Ver tabla 2)

En relación a la diarrea en pacientes infectados con SARS-CoV2, esta puede fluctuar entre 1 a 14 días, con una duración promedio de 4 días (3-6 días) y una frecuencia de 4 veces al día²⁰. No obstante, en aquellos pacientes con SARS-CoV2 que presenten diarrea, siempre debemos descartar que el origen de la diarrea sea por el uso de fármacos u otras comorbilidades, pues varios de los fármacos usados para el tratamiento de esta infección pueden causar diarrea como reacción adversa²².

Síntomas	Intervalo de porcentajes descritos
Hiporexia-anorexia	40-50%
Náuseas-vómitos	3-66%
Diarrea	2-49%
Hemorragia digestiva	4-13%
Dolor abdominal inespecífico	2-6%
Abdomen agudo	Inusual
Rectorragia	Inusual

Tabla 2. Síntomas digestivos producidos por SARS-CoV2. Fuente: Carabaña Rev Pediatra 2020;22:189

Manifestaciones hepáticas

La lesión hepática en niños suele asociarse a una estancia hospitalaria más prolongada y un curso clínico más grave, sin embargo, en la mayoría de los casos con presentación pauci-sintomática presentan elevación leve de transaminasas²³. En la serie de casos pediátricos de Zhou y cols., se identificó una prevalencia de afección hepática en niños de 0 a 3 años, en los que manifestó con mayor frecuencia la hipertransaminasemia leve durante la fase aguda de la infección, esto podría ser explicado que la inmadurez del tejido hepático puede predisponer un mayor riesgo de lesión citotóxica²⁰.

La elevación de TGO y TGP es significativamente mayor en pacientes con síntomas digestivos lo que sugiere que en estos pacientes ocurren diferentes grados de daño hepático²². En un metaanálisis realizado por Pantel y cols., en donde se analizaron 8 estudios de serie de casos, se identificó datos dispares de la elevación de transaminasas que iban de un 14-50% de los casos, con un predominio de 40-60% en la enfermedad grave y un 18-25% en las formas leves y moderada y se determinó que una elevación de TGO/TGP >500U/L, se ha asociado con necesidad de ingreso a cuidados intensivos, ventilación mecánica y mayor mortalidad. En segundo lugar, se presentó elevación de la bilirrubina total de un 2 a 18% de los casos²⁴, por otro lado, Agarwal y cols., observó una duplicación esta hasta en un 10-53% de pacientes con infección severa²⁵.

El patrón colestásico es visto raramente y muchos reportes sugieren que la fosfatasa alcalina es normal. La albúmina está disminuida en casos severos y es marcador de peor pronóstico^{9, 10}. En pacientes fallecidos por SARS-CoV-2, la incidencia de injuria hepática alcanza hasta 58%-78%. La disfunción hepática grave es poco común, solo se tiene reporte de un caso en un niño de 11 años iraní el cual presentó insuficiencia hepática fulminante durante la infección por COVID-19 sin hepatopatía preexistente²⁶.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Diversos estudios principalmente asiáticos, realizados en adultos con COVID -19 demuestran lesión hepática, haciendo mención sobre la posibilidad de que el virus ingrese a las células hepáticas a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2(ECA-2) la cual se expresa en el hígado principalmente en las células de los conductos biliares (colangiocitos) además de otras teorías del mecanismo fisiopatológico como lesión hepática por una reacción de hiperinmunidad, por hipoxia secundario a un estado de hipoperfusión y lesión por los fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19 los cuales siguen siendo objeto de estudio^{14,17}.

En la población pediátrica la incidencia de afección hepática es incierta y poco conocida, en estudios realizados en Europa y Asia se observó un predominio de en menores de 3 años, identificando comorbilidades: las cardiopatías congénitas, anomalías del tracto respiratorio y estado de inmunocompromiso^{9, 10}.

En los pacientes con afección hepática por COVID-19, se presentó como principal manifestación signos y síntomas gastrointestinales, además mostraron hipertransaminasemia en la mayoría de los casos durante la fase aguda de la enfermedad, también aumento de los niveles de bilirrubina sérica, disminución de albumina sérica y en algunos casos mayor incidencia en los cuadros graves de la enfermedad. Dichos hallazgos pueden estar asociados a una estancia hospitalaria más prolongada y un curso clínico grave^{9, 14,15}.

Expuesto lo anterior es de vital importancia la identificación datos clínicos y de laboratorio sugestivo de afección hepática en la población pediátrica de nuestro hospital, que incidirá en una mejor sospecha diagnóstica y la realización oportuna de diversos exámenes y monitorización de la función hepática, con el fin de identificar reducir un curso clínico grave y días de estancia hospitalaria. Además, aportar dicho conocimiento para estudios a futuro.

IV.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de afección hepática en pacientes hospitalizados con prueba PCR positiva para SARS-CoV2 , en el hospital para el niño poblano durante el 2020-2022?

V. OBJETIVOS

V.1. General

1. Determinar la incidencia de la afección hepática en pacientes previamente sanos que cursaron con internamiento e infección por SARS-COV 2 en el Hospital para el Niño Poblano durante los años 2020 al 2022.

V.2. Específicos

2. Identificar y describir características clínicas iniciales en pacientes con afección hepática e infección por SARS-COV 2 en el Hospital para el Niño Poblano durante los años 2020 al 2022.

3. Identificar la frecuencia de presentación clínica de acuerdo a la clasificación por gravedad de la enfermedad.

4. Identificar que pruebas de laboratorio se alteraron en pacientes con afección hepática e infección por SARS-COV 2 en el Hospital para el Niño Poblano durante los años 2020 al 2022.

5. Identificar los factores de riesgo asociados en pacientes con afección hepática e infección por SARS-COV 2 en el Hospital para el Niño Poblano durante los años 2020 al 2022.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS.

VI.1 Diseño de estudio y población

Observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico.
Descriptivo, exploratorio.

Población: Expedientes de pacientes pediátricos previamente sanos, atendidos en el servicio de urgencias con infección por SARS-CoV-2 y con este mismo diagnóstico registrado en el sistema electrónico del hospital.

Muestra: Se realizó un análisis de datos mediante muestreo no probabilístico, a conveniencia por el total de pacientes en el período de estudio.

VI.2 Criterios de selección

De selección:

- Expedientes de pacientes previamente sanos de 0 – 17 años de edad, con prueba PCR positiva de SARS-COV2, que hayan cursado con internamiento en el Hospital para el niño poblano durante los años 2020 al 2022.
- Que hayan cursado con daño hepático documentado en el expediente.
- De cualquier sexo

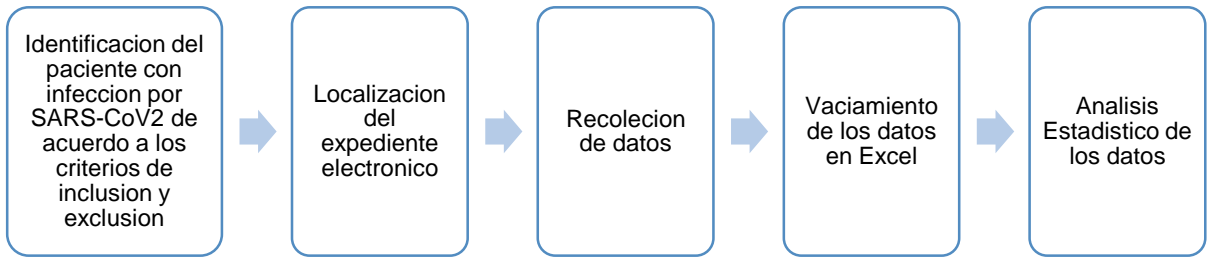
De exclusión:

- Expedientes de pacientes con hepatopatía secundaria a otra etiología diferente a infección por SARS-COV 2

De eliminación:

- Expedientes incompletos, considerando éstos que no contengan al menos el 80% de la información suficiente para el análisis de las variables.

VI.3 Estrategia de trabajo



VI.4 Ubicación espacio temporal del estudio

Hospital Para el Niño Poblano. Blvd del Niño Poblano 5307, Reserva Territorial Atlixcáyotl, Concepción la Cruz, 72190 San Andrés Cholula, Pue. En el periodo comprendido de octubre 2021 a octubre 2023.

VI.5 Técnicas y procedimientos

Expedientes que cumplieron con los criterios de selección se identificaron y recolectaron los datos necesarios para cumplir con los objetivos del estudio. Se concentraron los datos en hoja de cálculo de Excel, y se realizó estadística necesaria para el estudio

VI.6 Análisis de la información

Mediante estadística descriptiva con unidades de frecuencia para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas.

VII. ASPECTOS ÉTICOS.

En esta investigación no se trabajó directamente con personas, sino con los datos almacenados en expedientes médicos. Estos datos se manejaron con estricta confidencialidad. Los únicos datos personales fueron la edad y el sexo del paciente obtenido únicamente para fines del estudio.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

VIII. RESULTADOS

La incidencia del 2020 de pacientes previamente sanos con diagnóstico de SARS-COV2 por PCR fue de 0 ya que no se encontró registro con este diagnóstico. Para el 2021 el total de ingresos al servicio de urgencias fue de 2656 pacientes, encontrando 20 pacientes con diagnóstico de SARS-COV2 con incidencia de 7.5 pacientes por cada 100 ingresos, Para el 2022 ingresaron a urgencias 3515 pacientes de los cuales 14 pacientes se diagnosticaron con SARS-COV2, resultando la incidencia de 3.9 pacientes por cada 100 ingresos. Resultando con una incidencia en los 3 años de estudio de 5.6 pacientes por cada 100 ingresos.

Se lograron identificar 34 casos de pacientes que cumplieron los criterios de selección, y que fueron atendidos en el periodo de estudio del año 2020 al 2022, con diagnóstico de infección por SARS-COV2 por PCR y registrados en el sistema electrónico del HNP. Con predominio del género masculino en un 65% y 35% femenino (Ver figura 4).

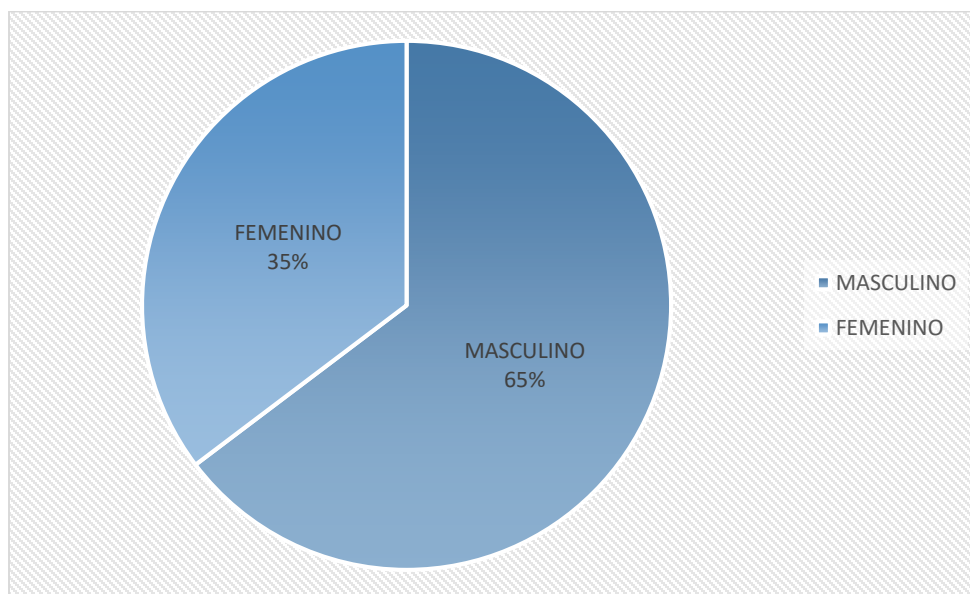


Fig. 4 Distribución de la población infectada por SARS-COV 2

Se tuvo un promedio de edad de 4.5 ± 4.4 años (rango 14 días-12 años). Se encontró 1 recién nacido (2.9%), 14 lactantes (41.1%), 7 preescolares (20.5%), 7 escolares (23.5%) y 5 adolescentes (14.7%) (Ver figura 5).

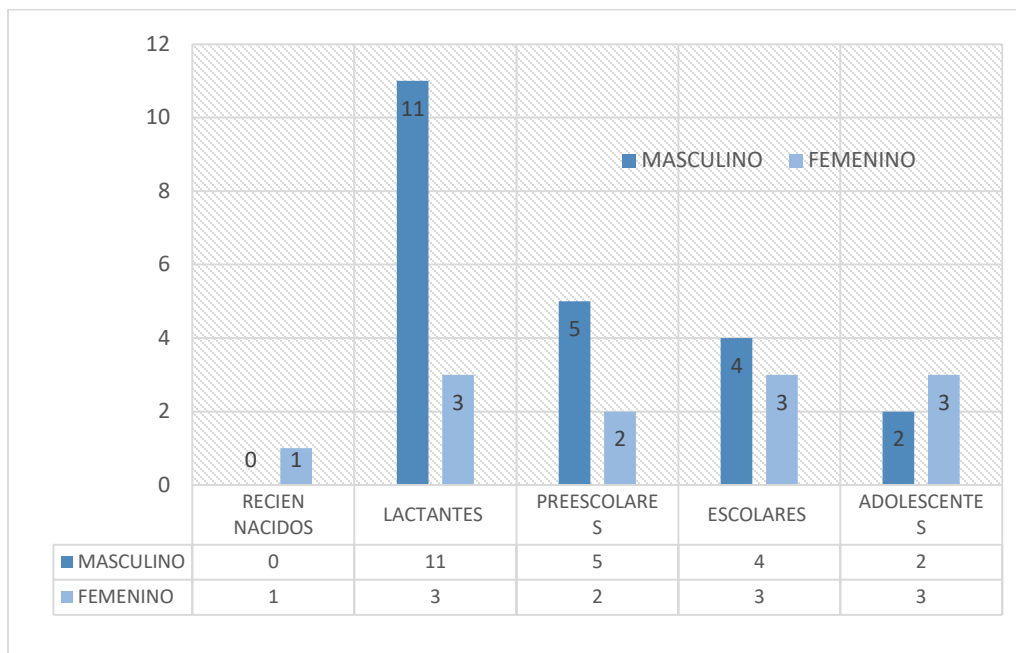


Fig.5 Distribución de la población por grupos de edad

De acuerdo al cuadro clínico encontrado al ingreso hospitalario (Ver figura 6), se identificó un predominio de síntomas respiratorios en un 64.7% integrándose diagnósticos de Neumonía atípica, caracterizados por dificultad respiratoria e insuficiencia respiratoria y choque séptico.

En segundo lugar, el cuadro clínico gastrointestinal alcanzó un 38.2%, de estos en su mayoría ingresando por deshidratación secundario a cuadro diarreico además de fiebre, dolor abdominal, anorexia, náusea y vómito (Ver figura 7) y se presentaron del día 1 al 5 desde el inicio de la enfermedad con una mediana de 3 días, de estos pacientes 6 ingresaron con criterios de gravedad con datos de choque hipovolémico y séptico, por otra parte, cabe mencionar que dos pacientes ingresaron con datos de síndrome colestásico y posteriormente con progresión a falla hepática y muerte por falla multiorgánica.

En tercer lugar y en menor proporción 11.7% de los casos mostraron síntomas neurológicos caracterizados por crisis convulsivas y alteración del estado de alerta (estupor, letargo).

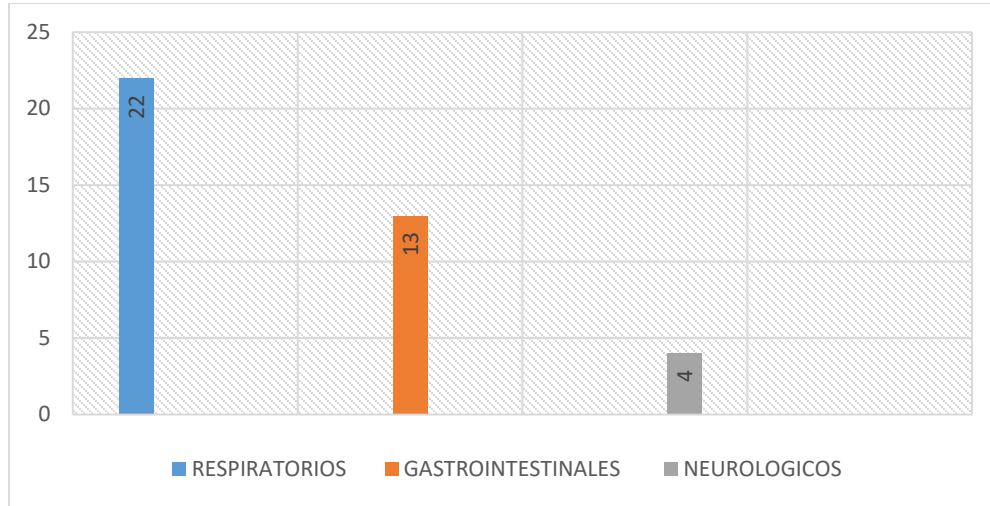


Fig.6 Cuadro clínico al ingreso hospitalario

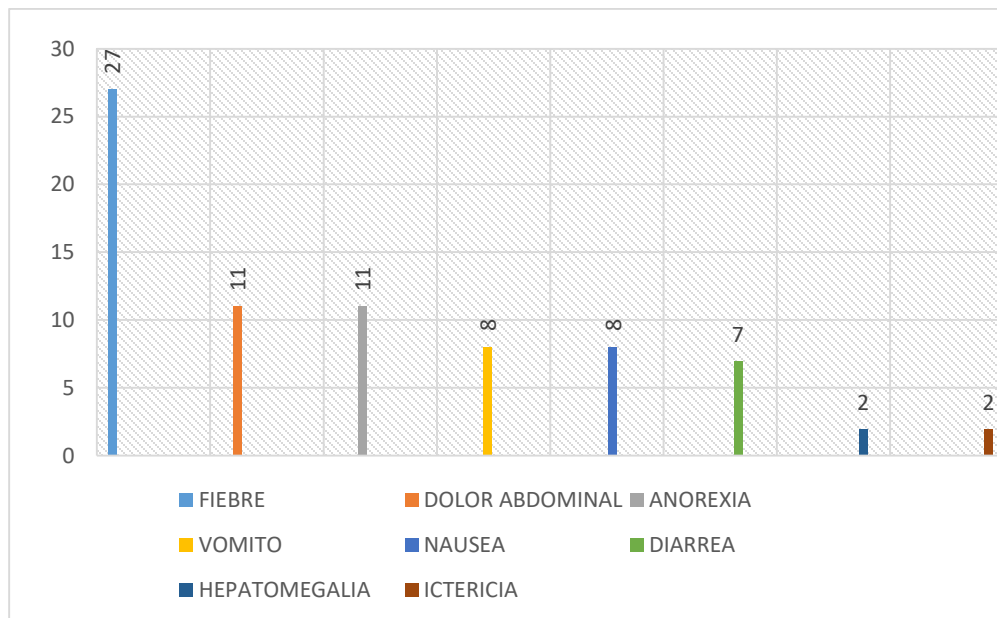


Fig.7 Signos y síntomas gastrointestinales

En cuanto a la clasificación por gravedad de acuerdo al estado clínico en el ingreso, se identificó un 5.8% con enfermedad moderada, 82.3% ingresó en un estado grave y un 11.7% críticamente grave, por otra parte, no se reportaron casos leves ya que en estos pacientes se otorgó tratamiento ambulatorio. (Ver figura 8)

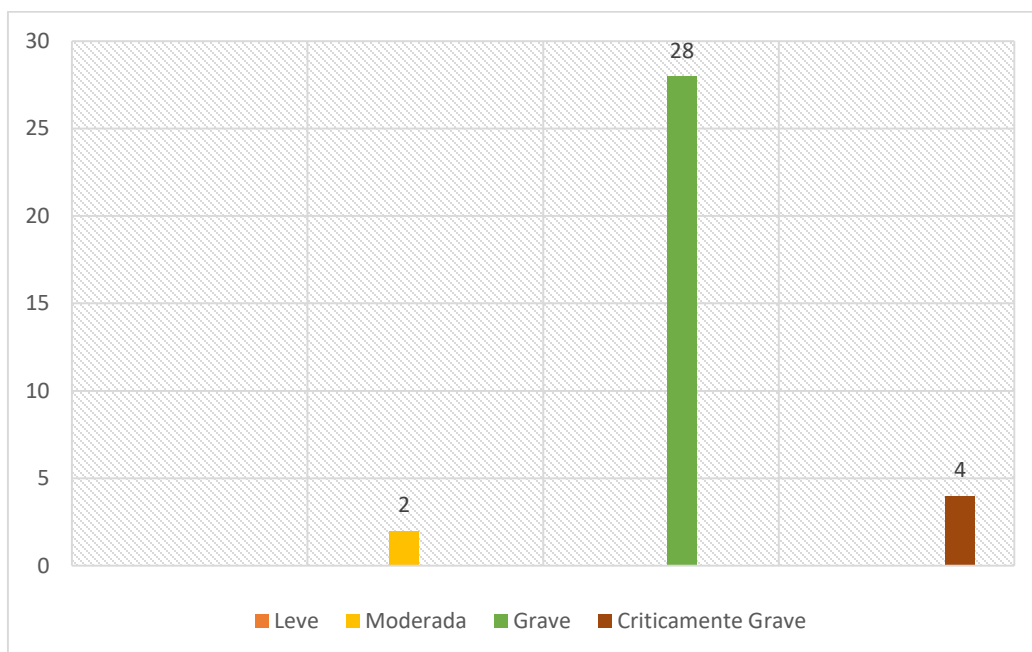


Fig.8 Clasificación por gravedad al ingreso hospitalario

En los resultados de laboratorio se identificó una elevación significativa de las transaminasas con predominio de la TGO 58.8%, con una media y DE de 635.35 ± 1152.33 UI/L (rango 3661), once pacientes presentaron elevación de bilirrubinas 32.3% con una media y DE de 5.46 ± 6.6 mg/dl (rango 20.7) a expensas de la directa. La hipoalbuminemia se presentó en el 20.5% de los casos con una media y DE de 3.02 ± 0.47 g/dl (rango 1.3). En cuanto a las pruebas de coagulación se observó prolongación del tiempo de protrombina en un 23.5% con una media y DE 24.5 ± 6.7 seg (rango 18.8), de igual manera hubo alteración en INR en un 23% y elevación del dímero d en un 32.3%.(Ver tabla 3)

PRUEBAS DE LABORATORIO	N	PORCENTAJE
TGO	20	58.8
TGP	17	50
BT	11	32.3
BD	6	17.6
BI	5	14.7
GGT	3	8.8
ALBUMINA	7	20.5
DHL	4	11.7
DÍMERO D	11	32.3
FIBRINÓGENO	9	26.4
INR	8	23.5
TP	8	23.5
TTP	2	5.8

Tabla.3 Hallazgos de laboratorio

Se identificaron cuatro factores de riesgo presentes en la mayoría de los casos, 18 pacientes mostraron desnutrición correspondiendo a un 52.9% de la población de estudio, de estos 12 presentaron desnutrición crónica armonizada, 5 desnutrición crónica agudizada de intensidad moderada a severa y 1 paciente presento desnutrición aguda de intensidad moderada, de acuerdo a la clasificación de Waterlow. Casi a la par se identificó en un 47% nivel socioeconómico bajo, en tercer lugar 35.2% lactantes menores de 1 año y por ultimo obesidad en un 5.8%.(Ver figura 9)

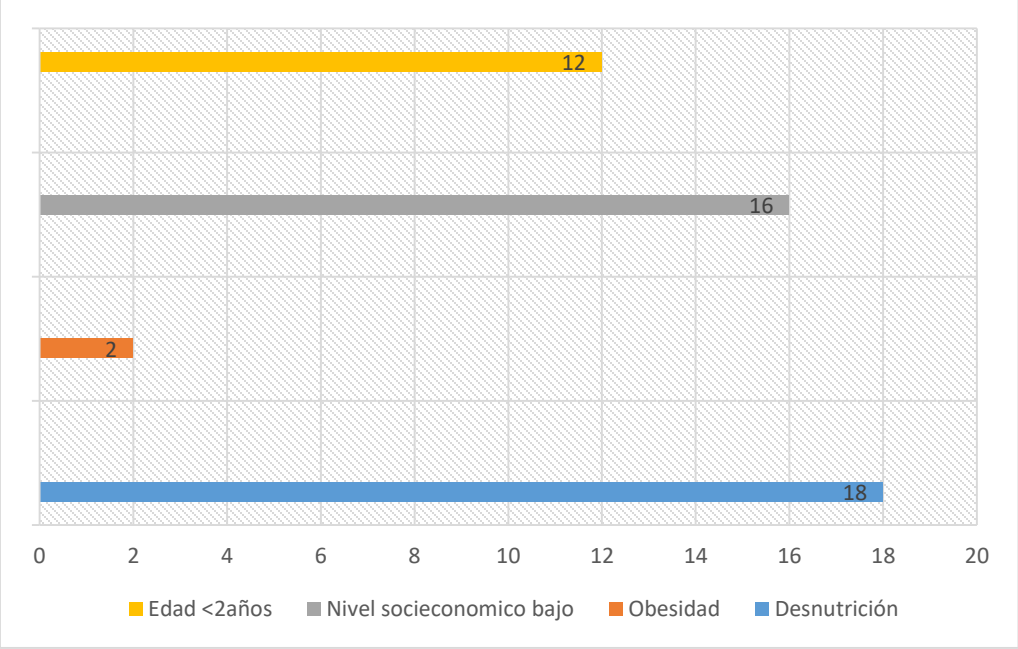


Fig.9 Factores de riesgo

IX. DISCUSIÓN

De acuerdo a la incidencia de los 3 años de estudio fue de 0.56%, con respecto a lo reportado en la literatura que varía de 2.5 a un 76.3%, esta diferencia pudo alterada debido a que no es todos los pacientes se realizaron pruebas hepáticas ni se realizó el registró de diagnóstico de enfermedad por COVID-19, dificultando la búsqueda de la información.

Se observó una ponderancia del sexo masculino en una relación 2:1 sobre el sexo femenino, de forma similar a lo reportado por otros autores, como en el estudio Canillas y Cols., en el cual el predominio de la afección hepática se presentó en un 60% en la población masculina²³. Esto se explicaría por la asociación de la ACE 2 como receptor de un gen ligado al X lo que otorga un dimorfismo sexual en hígado y tracto gastrointestinal, teniendo así una expresión genética de ACE2 notoria en hombres que en mujeres¹¹.

La edad media al diagnóstico en nuestra población fue lactante 41.1%, con mayor presentación en edad de 0 a 2 años, de similar manera lo reportando en la serie de casos pediátricos de Zhou y Cols., en la cual se observó que la afección hepática prevaleció en niños de 0 a 3 años de edad, en los que la hipertransaminasemia se presentó durante la infección aguda que podría explicarse por la inmadurez del tejido hepático y que predispondría a un mayor riesgo de lesión vírica directa²⁰.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes identificados con pruebas de función hepático alteradas observamos similitud a lo reportando en la bibliografía, siendo la fiebre el síntoma más común 92.8%, seguido por síntomas respiratorios 69.3% (tos y disnea)⁹. Pan y cols., describió que el 50% de los pacientes presentan uno o más síntomas digestivos¹⁶, mientras que Zhou y cols., reporto hasta un 26% de síntomas gastrointestinales²⁰, y por ultimo Carbaño identifico los síntomas más frecuentes: hiporexia-anorexia 40-50%, nausea y vomito 3-66%, diarrea 2-49%, hemorragia digestiva 4-13% y dolor abdominal 2-6%²¹. En nuestros resultados de igual manera identificamos en primer lugar la fiebre 72.9%, en un 64.7% síntomas respiratorios y 38.2% gastrointestinal de los cuales, a diferencia de lo reportado en estudios asiáticos y europeos, encontramos mayor frecuencia de aparición el dolor abdominal y anorexia ambos en 84.6%, en segundo lugar, nausea y vomito en

61.5% y en tercer lugar el cuadro diarreico en un 53%. Es importante mencionar que los síntomas y signos gastrointestinales se presentaron del día 1 al 5 desde el inicio de la enfermedad con una mediana de 3 días. De acuerdo con los reportando por Villanueva y cols la diarrea como primer síntoma digestivo y más frecuente, presentándose del día 1 al día 8⁹. Por otra parte es importante mencionar que en estudios asiáticos se concluyó que la presencia de diarrea al inicio de la enfermedad, existe mayor carga viral en heces fecales en relación a los pacientes sin diarrea, además que en pacientes con coexistencia de enfermedad respiratoria y gastrointestinal hubo persistencia de por más tiempo RNA SARS-CoV2 en deposiciones vs en muestras respiratorias, por lo anterior debe considerarse la transmisión fecal-oral independientemente de la presencia de síntomas gastrointestinales y que puede influir en la diseminación y la gravedad de la enfermedad.

En cuanto a las pruebas de laboratorio de función hepática, se identificó elevación de transaminasas (TGO, TGP) incluso por arriba de lo reportando por Pantel y cols., ellos reportando hasta el 40% de los casos²⁴ y nosotros más del 50%. Además estas alteraciones se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave y críticamente grave, en comparación con la literatura (67% en críticos versus 34.1% no críticos)⁹, por otra parte es común la elevación de transaminasas apareciendo hasta en un 40-60% en paciente con enfermedad grave en comparación de la enfermedad leve en donde se eleva en un 18-25% de los casos^{9, 20, 22, 24,25}. Los niveles de bilirrubina a expensas de directa se elevan 10-53%, esto relacionado con las células T autorreactivas provocadas por citotoxicidad del virus y la tormenta de citocinas y se expresa con mayor frecuencia en la infección severa, además el patrón colestásico es visto raramente y muchos estudios sugieren que la fosfatasa alcalina es normal²⁴. En nuestro estudio ningún paciente mostro elevación de la misma. Otros marcados de función hepática alterados fueron, la hipoalbuminemia en el 20% de los casos, tal como lo describen en la literatura, la albumina disminuida en los casos severos es considerado de peor pronóstico^{9, 10}.y prolongación del tiempo de protrombina 23.5% considerados como marcadores de la síntesis hepática e identificados en pacientes con enfermedad grave y críticamente grave^{10, 22, 23,24}. También identificamos elevación de dímero D,

fibrinógeno y alteración del INR esto debido a un daño endotelial propio de la infección en enfermedad severa secundario a la tormenta de citocinas^{19, 22}.

Existen pocos artículos que evalúen el estado nutricional de los pacientes al momento del diagnóstico, en los casos de nuestro estudio encontramos que una gran proporción de pacientes tienen peso bajo y talla baja por debajo de su percentil, pero sin poder hacer por el momento alguna consideración de sobre su etiología de la misma, ya que si bien puede deberse a variables confusas que no se tomaron en cuenta al momento de analizar a los pacientes, tales como talla baja al nacimiento, talla blanco familiar, sin embargo en su mayoría estos resultados fueron de la mano con un nivel socioeconómico bajo sospechando como causa secundaria de la desnutrición, otro factor de riesgo identificado fue la edad menor a 2 años, como ya se mencionó, sería un factor predisponente a mayor daño hepático por SARS-CoV2 debido a la inmadurez del tejido hepático. Por último, se identificó la obesidad 5.8% de los casos se ha documentado este factor de riesgo uno de los principales en la población adulta que va de la mano con enfermedades crónico degenerativas y que condiciona mayor gravedad de la enfermedad.

El compromiso hepático del SARS-CoV 2 podría estar explicado por un daño en la mayoría de los casos de forma transitoria ocasionado por lesión citotóxica directa, por una hiperactivación de sistema inmune y por un estado hipoxia originado por la hipoperfusión sistémica. Por otra parte, no fue posible determinar la hepatotoxicidad por fármacos, ya que las alteraciones fueron recopiladas al ingreso hospitalario antes de la administración de medicamentos principalmente los implicados como AINES y esteroides, además que en el expediente no se describió la terapéutica empleada previamente.

X. CONCLUSIÓN

- La incidencia global durante los 3 años de estudio de pacientes con afección hepática con diagnóstico de SARS-COV2 fue de 0.56%, muy por debajo de lo reportado en la bibliografía.
- La elevación de las aminotransferasas fue la principal alteración coincidente con una publicación asiática y europea, coincidiendo de la misma manera como segundo lugar la elevación de la bilirrubina total.
- La afectación hepática solo pudo ser explicada por la infección por SARS-CoV-2, lo cual obliga a replantear el estudio de la patogenia del daño hepático directo vinculado a la COVID-19 y determinar la vía por la cual se produce dicho daño hepático.
- Debe considerarse la determinación de enzimas hepáticas a todos niños ingresados a causa de COVID-19. Y en aquellos que muestren valores alterados de TGO/TGP, debería considerarse la monitorización de la función hepática durante el internamiento y en la etapa de convalecencia.
- Los síntomas gastrointestinales están presentes en pacientes de mayor gravedad, con implicación en el pronóstico, requiriendo una monitorización más estricta.
- La presencia del virus SARS-CoV2 en las heces ocurre durante el curso de la enfermedad y puede persistir más allá de esto, por lo que se deben tomar medidas de precaución y prevención del mecanismo de transmisión fecal-oral. Una desinfección y adecuado manejo de deposiciones es crucial principalmente en lugares públicos, escuelas y guarderías.

- Se requiere de más estudios para poder comprobar si los pacientes con clínica gastrointestinal se benefician de la determinación de PCR de SARS-CoV 2 en heces para el diagnóstico.
- Se invita al personal médico y a residentes de todas las especialidades y subespecialidades a mejorar la anamnesis en la historia clínica para identificar factores asociados a esta y otras patologías y así tener una mejor recopilación de datos para su análisis de diagnósticos y estudios a futuro. De la misma manera en dar de alta los diagnósticos en el sistema electrónico del hospital.

XI. REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* . 2020;382(8):727–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Revisado 18.abril.2023.
3. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020; 40(5):998–1004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14435>
4. Campo-Martínez Sánchez B, López Lozano M, Soto J, Moreno A, Ortiz G, González O, Reyes E. Covid-19 en paciente pediátrico, *GacMedMex*, 2021; 157
5. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020; 73(4):807–16.
6. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES/Informe técnico. COVID-19 /México, Informe Técnico semanal COVID-19 México. Revisado 18.abril.2023 Disponible en : https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/822055/Informe_Tecnico_Semanal_COVID-19
7. Zimmermann P, Curtis N, Coronavirus Infections in Children Including COVID-19 An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:355-68
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020; 145(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
9. Villanueva M, Faundez R, Godoy M, Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 en niños. *Rev Chil Pediatr*.2020; 91(4):623-630.
10. Alvarado-Amador I, Pavón GF, Carreto LE, Bandera J. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. *Rev Latin de Infect Pediatr*.2020; 33(s1):5–9.
11. Pirola CJ, Sookoian S. COVID-19 and ACE2 in the liver and gastrointestinal tract: Putative biological explanations of sexual dimorphism. *Gastroenterology* [Internet]. 2020; 159(4):1620–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.050>

12. Matthai J, Shanmugam N, Sobhan P. Indian Society of Pediatric Gastroenterology HpAN, Pediatrics PGOIAO. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children. *Indian Pediatr* 2020;57: 533-535.
13. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol*. 2020 May-Jun;10(3):263-265.
14. Tellez L, Martín RM. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(8):472-480.
15. Chai X, Hu L, Zhang. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *BioRxiv*. 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
16. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766-73.
17. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int*. 2020;40(6):1278–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14470>
18. Birrer R, Takuda Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med*. 2021; 46(14):1063–70.
19. Nascimento FBM do, Zattar AK, Castro MS de, Fabris GM, da Silva VCB, Oliveira MEC, et al. Alteraciones Hepáticas Causadas por el Sars-CoV-2. *Brazilian Journal of Transplantation*. 2022;25(1).
Disponible en: http://dx.doi.org/10.53855/bjt.v25i1.427_esp
20. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*. 2020 Jun; 158(8):2294-2297.
21. Carabaño Aguado I. SARS-CoV-2 y aparato digestivo. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2020;22:189-94.

22.Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis.2021;159(1) :81–95.

23.Canillas L, Broquetas T, Carrión JA, Pagano G, Soriano A, Garrido E, et al. Follow-up evaluation of patients with liver test abnormalities detected during SARS-CoV2 infection. J Viral Hepat.2022;29(9):823–34.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13718>

24.Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. J Clin Virol 2022;128(104386):104386.

25.Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. J Clin Exp Hepatol. 2020;10(3):263–5.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>

26.Palpacelli A, Martelli G, Lattanzi B, and Volpini A, Cazzato S. Severe hypertransaminasemia during mild SARS-CoV-2 infection: A pediatric case report and literature review. Pediatr Investig. 2021;5(4):310–2.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ped4.12300>