

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

**DAÑO HEPÁTICO POR COVID-19: EPIDEMIOLOGÍA, AGENTES
ETIOLÓGICOS Y FISIOPATOLOGÍA**

AUTOR: CUBA PLASENCIA LUIS ALONSO

ASESOR: CHÁVEZ RIMARACHIN MANUEL BERTONI

TRUJILLO – PERÚ

2020

RESUMEN:

En diciembre del 2019 se originó un brote de infección en Wuhan (China) de un nuevo tipo de coronavirus, el cual fue llamado SARS-CoV-2, agente viral causante de la COVID-19 (Enfermedad del coronavirus 2019). Esta enfermedad fue declarada como una emergencia sanitaria a nivel internacional por la OMS. El pulmón es el órgano principalmente afectado por la COVID-19, sin embargo en base a una revisión completa y detallada de la literatura actual se han detectado lesiones hepáticas generalmente en estados severos de la enfermedad que se manifestaron con alteración en los niveles séricos de los marcadores hepáticos, comúnmente en ausencia de comorbilidades hepáticas que pudieran alterar la analítica hepática. Los mecanismos que probablemente causaron esta injuria hepática fueron la infección directa del SARS-CoV al sistema hepatobiliar mediada por la ECA-2, falla multiorgánica en estado crítico, toxicidad por fármacos, estrés psicológico y/o la progresión de una enfermedad hepática preexistente; sin embargo, la fisiopatología y la etiología no se conocen con exactitud. Debido a esto se buscará analizar la epidemiología, agentes etiológicos y fisiopatología del daño hepático por la COVID-19, lo cual ampliará los conocimientos científicos de los profesionales de la salud para un manejo adecuado del paciente.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, daño hepático, fisiopatología, agentes etiológicos, epidemiología.

SUMMARY:

In December 2019, an outbreak of infection in Wuhan (China) originated from a new type of coronavirus, which was called SARS-CoV-2, a viral agent that causes COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). This disease was declared an international health emergency by the WHO. The lung is the organ mainly affected by COVID-19, however, based on a complete and detailed review of the current literature, liver lesions have been detected generally in severe disease states that manifested with alteration in the serum levels of the liver markers, commonly in the absence of liver comorbidities that could alter liver testing. The mechanisms that probably caused this liver injury were the direct infection of the SARS-CoV to the hepatobiliary system mediated by ACE-2, multi-organ failure in a critical state, drug toxicity, psychological stress and/or the progression of a preexisting liver disease; however, the pathophysiology and etiology are not exactly known. Due to this, we will seek to analyze the epidemiology, etiological agents and pathophysiology of liver damage caused by COVID-19, which will expand the scientific knowledge of health professionals for proper patient management.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, liver damage, pathophysiology, etiologic agents, epidemiology.

INTRODUCCION:

La COVID-19 (acrónimo en inglés “coronavirus disease 2019”) o también denominada enfermedad por el coronavirus 2019, es causada por el virus SARS-CoV-2, el cual es un nuevo coronavirus del tipo ARN positivo que pertenece a la familia Coronaviridae y es de orden Nidovirales; se distribuye ampliamente en humanos y otros mamíferos, ocasionando múltiples enfermedades que actualmente pueden ir desde el resfrío común, neumonía, hasta poder llegar a causar la muerte de la persona afectada [1]. Puede transmitirse entre humanos por medio de gotitas respiratorias, contacto cercano (por contacto directo o indirecto con las mucosas de los ojos, boca o nariz) y por aerosol [2].

La clínica es inespecífica e incluye fiebre, tos seca, mialgias, cefalea, congestión nasal, rinorrea, vómitos o diarrea, en el cuadro clínico leve; puede presentar un síndrome de distrés respiratorio agudo en caso que el cuadro clínico sea moderado, o también producirse una hipoxemia si el cuadro clínico es severo [3], sin embargo no toda la afectación es respiratoria, existen reportes en donde se involucra el daño hepático en el contexto de la COVID-19.

Al respecto, Chen N, et al, hallaron que la función hepática se encontraba perturbada en el 43% de pacientes infectados por COVID-19 y solo un 1% presentó daño hepático grave [4]. No obstante, Xin S, et al, encontraron un aumento significativo en los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina total (BT) y lactato deshidrogenasa (LDH) [5].

Xu L, et al, luego de realizar la autopsia a pacientes fallecidos por la COVID-19, encontrando un gran número de células hepáticas mitóticas, degeneración en

globo de hepatocitos, inflamación leve, infiltración linfocítica moderada, esteatosis y necrosis lobular central, acompañadas de una evidente apoptosis [6]. El ingreso a la célula huésped es estimulado por acción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). Se ha demostrado que las células hepáticas y de las vías biliares expresan ECA-2, pero no hay evidencia si la lesión hepática se debe a una participación directa del hígado o a un síndrome de disfunción multiorgánica por COVID-19 [7].

Fan Z, et al, informaron una mayor frecuencia de daño hepático recientemente desarrollado en quienes se les administró lopinavir/ritonavir, mostrando así que los fármacos utilizados en el manejo de la COVID-19 pueden tener cierta asociación con el daño hepático [8].

Por lo tanto, COVID-19 puede provocar síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia orgánica e incluso la muerte en casos graves, así mismo, varios estudios han informado las características clínicas y los hallazgos de laboratorio asociados con diferentes grados de lesión hepática en pacientes con infección por COVID-19, por lo que la presente revisión buscará analizar la epidemiología, agentes etiológicos y el mecanismo fisiopatológico del daño hepático que se genera por la COVID-19.

Datos epidemiológicos del daño hepático por COVID-19:

Lee I et al, han detectado una alta tasa de incidencia en la alteración de la analítica hepática de pacientes con la COVID-19 debido al daño hepático que se genera. Se señala que el 2 - 11% de infectados presentaron comorbilidades hepáticas y el 16 - 53% de pacientes tuvieron niveles anormales de aspartato

aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Además, reportaron que el 18.2% de pacientes con cuadro clínico leve – moderado y el 39.4% de pacientes con cuadro clínico severo obtuvieron niveles elevados de AST, mientras que hubo un aumento en los niveles de ALT en el 19.8% de pacientes con cuadro clínico leve – moderado y en el 28.1% de pacientes con cuadro clínico severo. También, demostraron que hubo un aumento de AST en el 62% de infectados hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en comparación al 25% de infectados que no requirieron ingreso a la UCI [9].

Xin S et al, reportaron que hubo una incidencia del 29% de 3,062 pacientes con la COVID-19 que presentaron disfunción hepática. En otro estudio con 7,467 pacientes, de los cuales 2,187 presentaron cuadro severo y 5,280 presentaron cuadro no severo; se encontró que 1,957 pacientes tuvieron la ALT elevada (566 con cuadro severo y 1,391 con cuadro leve-moderado), 2,107 pacientes presentaron la AST alta (612 con cuadro severo y 1495 con cuadro leve-moderado), 1,661 pacientes obtuvieron la LDH (Lactato deshidrogenasa) alta (500 con cuadro severo y 1,161 con cuadro leve-moderado). Por otro lado, se encontró una incidencia en los valores anormales de ALT del 29%, una proporción de 37.1% en pacientes con cuadro severo y del 25.7% en pacientes con cuadro no severo. Además, se halló una incidencia del 18% en los valores de bilirrubina total (BT) aumentados, una proporción de 19.8% en pacientes con cuadro severo y del 17.2% en pacientes con cuadro no severo. El valor de la LDH se encontró anormal con una incidencia del 52.1%, una proporción de 77.8% en pacientes con cuadro severo y del 41% en pacientes con cuadro no severo. Por otro lado, en otro estudio se señala que el 11% de infectados tuvo fosfatasa alcalina elevada (FA) (12.2% con cuadro severo y 10.5% con cuadro

no severo) y el 48.7% de infectados tuvo gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) (75.3% con cuadro severo y 39.1% con cuadro no severo) durante su estadía en hospitalización. Asimismo, revelaron que en un estudio de 312 pacientes infectados se detectó interleuquina-6 (IL-6) elevada con un valor mayor de 7 ng/L en el 83.2% que presentaban cuadro severo y en el 61.1% que presentaban cuadro leve-moderado, debido a la sobreestimulación que se dio en las células de Kupffer, las cuales se encuentran en el hígado. Además, se reportaron que los pacientes por la COVID-19 con cuadro severo tenían una incidencia del 13.79% de presentar enfermedad hepática crónica (donde se incluía hepatitis B crónica, enfermedad hepática alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólico) en comparación con el grupo de pacientes con cuadro no severo quienes presentaron una incidencia del 8.33%. Por otro lado, hallaron un 2.5% de incidencia en infectados que presentaron hepatitis hipóxica en la UCI [5].

Jin X et al, hallaron en 651 pacientes con la COVID-19 una incidencia del 11.4% de quienes presentaron al menos un síntoma del tracto gastrointestinal (GI) como náusea, vómito y diarrea. Asimismo, se reportó que los pacientes con síntomas GI y enfermedad hepática crónica tuvieron una incidencia de 10.81%, un resultado altamente significativo en comparación con la incidencia de 2.95% que obtuvieron los pacientes con enfermedad hepática crónica y ausencia de síntomas GI. Por otro lado, encontraron un aumento de AST y ALT con valores normales en los pacientes con la COVID-19, presentándose una proporción del 29.35% en quienes tenían síntomas GI y del 24.4% en quienes no tenían síntomas GI [10].

Li J et al, encontraron que la edad promedio de pacientes con la COVID-19 fue de 47 años con una incidencia del 58.1% de hombres y 41.9% de mujeres,

concluyéndose que se presentó más frecuentemente en el sexo masculino. Entre los síntomas GI más comunes se encuentran náuseas y vómitos en un 5% y diarrea en un 3.8% de casos. Por otro lado, se reportó que en un estudio de 304 casos, 119 pacientes (39.1%) presentaron ALT, AST y bilirrubina total elevados, de los cuales 24 pacientes tuvieron la ALT \geq 80 U/L y solo 6 casos presentaron la BT elevada. Asimismo, encontraron en un estudio con 1,099 infectados que el 39% presento AST > 40 U/L y el 28.1% presento ALT > 40 U/L. Además, han hallado valores elevados altamente significativos en los pacientes que ingresaron a la UCI. En otro estudio con 52 pacientes que presentaron falla multiorgánica, el 29% tuvo daño hepático. además, añadieron que en un grupo de 298 de pacientes con la COVID-19, la incidencia de falla hepática fue sustancialmente mayor en los casos severos en comparación con los casos no severos [11].

Xu L et al, revelan que la proporción de lesión hepática varia de 14.8 - 53%, observándose un aumento en los niveles de AST y ALT, y una ligera elevación de BT. No obstante, hubo una disminución en los niveles de albumina sérica en los pacientes con cuadro severo, encontrándose valores de 26.3 – 30.9 g/L. además, reportaron que los casos de muerte por la COVID-19 que presentaron falla hepática tuvieron una incidencia del 78% [6].

Sun J et al, han hallado que la incidencia de pacientes hospitalizados con analítica hepática elevada varia de 14 – 53%, donde predominan los valores de AST y ALT en comparación con los valores de BT que se encontraron levemente aumentados. Además, se observó que el aumento de las enzimas hepáticas predominaba en hombres y en casos graves de la enfermedad. También, revelaron que, en un grupo de infectados, el 2.1% tenían hepatitis B preexistente,

el 21.3% tuvo aumento de ALT, el 22.2% presento un aumento de AST y el 10.5% tuvieron BT elevadas [12]. Parohan M et al, han reportado que la incidencia de daño hepático varia de 58 – 78% predominando valores aumentados de AST, ALT y BT con una disminución leve de albumina sérica [7].

Fan Z et al, hallaron que, en 148 infectados, el 50.7% presentaron su función hepática alterada, de los cuales el 44% tenían predisposición a tener fiebre moderada en comparación con el 27.4% que tuvieron fiebre alta; además, la fiebre estuvo presente mayormente en hombres (62.67%) que en mujeres (38.36%). En otro estudio, observaron que 41 pacientes fueron hospitalizados con una función hepática normal y 7 ± 3 días después tenían una probabilidad del 56.16% de presentar lesión hepática. Por otro lado, señalan que más frecuentemente se ve aumentado el valor de LDH con una incidencia del 35.1% [8].

Feng G et al, mostraron que del 6.2 – 22.2% de casos presentaron un aumento en los niveles de AST y del 21.3% - 28.1% de casos tuvieron incremento en los niveles de ALT. También, encontraron que la incidencia de pacientes con niveles de AST elevado había tenido un incremento de 24.1 - 36.6%. Además, han reportado una incidencia del 73.2% en hombres que presentaron niveles de AST elevados, porcentaje significativamente mayor en comparación con las mujeres, quienes obtuvieron una incidencia del 41.9%. Otro estudio demostró que las células epiteliales del conducto biliar tuvieron 20 veces mayor cantidad de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), la cual estimula el ingreso del SARS-CoV a las células [13].

Musa S, reporto mediante la elevación de la analítica hepática (AST, ALT y BT) que la proporción de daño hepático se encontró en un rango del 14.8% - 78%.

Además, evidencio que el 59.7% de colangiocitos presentan receptores ECA-2, valor altamente significativo en comparación con 2.6% que obtuvieron los hepatocitos, lo que sugiere que los colangiocitos generan la disfunción hepática. Por otro lado, hallo que la GGT incremento en el 54% de infectados, a diferencia de la FA que se elevó solo en el 1.8% de infectados. También, indico que el 2 - 11 % de pacientes que presentaron daño hepático presentaron comorbilidades hepáticas. En un estudio con 1,099 casos de la COVID-19, se encontró que el 2.1% de pacientes tuvo hepatitis B al ingreso. Además, encontró no se evidenciaron síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con cirrosis descompensada [14].

Cai Q et al, reportaron que de 417 pacientes con la COVID-19, el 76.3% tuvo la analítica hepática alterada, el 21.5% presento daño hepático durante su hospitalización, el 21.8% fueron diagnosticados con enfermedad severa y el 78.2% con enfermedad no severa. También, evidenciaron que durante las primeras 2 semanas de hospitalización se hizo más marcada la elevación de los valores de AST, ALT, BT y GGT hasta 3 veces más de sus valores normales. Además, hallaron que de 318 casos de la COVID-19 quienes tenían la analítica hepática alterada durante la hospitalización, el 26.7% progresaron a neumonía intrahospitalaria (NIH). Por otro lado, reportaron que el uso de fármacos, especialmente el lopinavir y ritonavir son el factor de riesgo más significativo para daño hepático, ya que el 84% de pacientes que los usaron durante la hospitalización presentaron valores altos en la analítica hepática. Aunque, reportaron mayor cantidad de pruebas hepáticas alteradas en pacientes que estuvieron en tratamiento previo con IECA o ARA-2 (Antagonista de los receptores de angiotensina 2) los cuales fueron del 15.6 – 28.6% y del 11.1%

respectivamente, la diferencia no fue estadísticamente significativa. También, demostraron que hubo similitud en la prevalencia (44 - 46%) de pruebas hepáticas anormales entre los pacientes con diagnóstico previo de hipertensión arterial (HTA) y los que no la presentaban, lo cual sugirió que los fármacos antihipertensivos no influyen en la función hepática [15].

Agentes causales del daño hepático por COVID-19:

León J et al, reportaron que la injuria hepática se produce por daño directo del coronavirus, sabiendo que este agente ingresa mediante la ECA-2, la cual actúa como si fuese un receptor. Se sabe que hay gran cantidad de ECA-2 en el endotelio del hígado y de las vías biliares. Por otro lado, hallaron que la proteína 7a del genoma de SARS-CoV-2 estimula a que se produzca una apoptosis en las células del hígado, así como otras líneas celulares. Además, se realizó una biopsia hepática en fallecidos por la COVID-19 y se encontró la existencia de SARS-CoV-2 en su tejido, así también se observaron cambios estructurales como una esteatosis microvacuolar que comprometía levemente la circulación portal y los lóbulos, los cuales no se supo si habían sido producidos por el mismo agente viral o por el tratamiento farmacológico utilizado para combatir la infección. Asimismo, hallaron que quienes presentaron el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS), el cual es producto del virus MERS-CoV, tuvieron un aumento en su nivel de AST, ALT y BT, así como una disminución de albumina en sangre. Por otro lado, el hígado presenta una alta expresión de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y el MERS-CoV tiene receptores gran afinidad por la DPP4, por ello infecta fácilmente el tejido hepático y generan daño tisular. También, se ha reportado que tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV generan

una respuesta proinflamatoria mediada por interleucinas (IL) y reactantes de fase aguda (RFA), por ello se plantea la hipótesis de que la injuria hepática se genere por dicha respuesta. En otro estudio de 134 pacientes donde solo 4 tenían diagnóstico previo una enfermedad hepática crónica, no se encontró asociación entre el COVID-19 y su antecedente. Además, señalan que también se debe tener en cuenta el daño hepático que podrían ocasionar los diferentes fármacos utilizados, ya que algunos son hepatotóxicos como lo son la hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir con ritonavir, ribavirina, esteroides sistémicos y azitromicina. Estos medicamentos son metabolizados en el hígado, por lo tanto su toxicidad puede alterar la analítica hepática y evolucionar a un patrón colestásico o necroinflamatorio. Por otro lado, se debe recalcar que la cirrosis y la enfermedad hepática crónica inhiben el sistema inmune, por ello los pacientes pueden presentar peor pronóstico durante la infección por SARS-CoV-2 o MERS-CoV, sin embargo no han reportado infectados por la COVID-19 y antecedente de cirrosis que hayan presentado falla hepática aguda durante su hospitalización. En pacientes con diagnóstico previo de hepatitis B, C o autoinmune se puede generar una linfopenia, disminución de LT (linfocitos T) CD4+ y una elevación de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2 que estimularían la replicación viral y la inflamación local causado por la gran actividad autoinmune. Por otro lado, se cree que en los pacientes inmunodeprimidos, el aumento de macrófagos y el síndrome de hiperinflamación con tormenta de citoquinas no se presentan frecuentemente, y que la inmunodepresión sería un factor protector. Además, se debe observar si el paciente presenta comorbilidades como diabetes mellitus (DM), síndrome metabólico, obesidad e hipertensión arterial (HTA), ya que estas enfermedades

generan un mayor riesgo de complicaciones durante la infección por la COVID-19. Se debe tener en cuenta el aumento de toxicidad que generan los antibióticos, antimaláricos y antivirales en infectados con enfermedad hepática previa [16].

Barlow A et al, reportaron que los casos por la COVID-19 que recibieron el fármaco remdesivir presentaron niveles elevados de AST y ALT 1-5 días después de iniciar su tratamiento. Además, encontraron que a pesar de haber utilizado el lopinavir/ritonavir con una dosis más baja en comparación con estudios previos, 4 de 5 pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a que presentaron efectos adversos como náuseas, vómitos, diarrea y una analítica hepática alterada. Por otro lado, hubieron pacientes hospitalizados en la UCI quienes tuvieron eventos adversos potencialmente mortales como hepatitis y descompensación hepática en pacientes que ya presentaban alguna enfermedad hepática [17].

Xin S et al, indicaron que la presencia de esteatosis microvascular moderada en infectados con COVID-19 y diagnóstico previo de enfermedad hepática leve tenían mayor posibilidad de daño hepático inducido por fármacos. Además, reportaron que el daño hepático de los pacientes pudo haberse desencadenado por su tratamiento farmacológico con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antifúngicos, antivirales, antibióticos o medicamentos a base de hierbas administrados durante la estancia hospitalaria. Hallaron que los AINEs fueron mayormente consumidos por los pacientes con cuadro severo (67.1%) en comparación con los que presentaron cuadro no severo (33.5%). Por otro lado, consideran que el SARS-CoV-2 es un "segundo golpe" en el tejido hepático de

los pacientes con enfermedad hepática subyacente que puede convertir la inflamación aguda en crónica [5].

Xu L et al, pudieron observar en los resultados de una autopsia de pacientes infectados que presentaban gran cantidad de partículas virales en el hígado, además se les realizó la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y se detectó el genoma del SARS-CoV en los hepatocitos. Por otro lado, se detectaron un aumento significativo de células mitóticas, eosinófilos y hepatocitos tipo globo en las biopsias hepáticas de los infectados lo cual indica que el SARS-CoV produciría una apoptosis en las células hepáticas, generando así daño hepático. Los pacientes infectados con los virus de las hepatitis B y C y SARS-CoV tuvieron mayor daño hepático y desarrollaron una hepatitis severa, lo cual se debió a la posible mayor replicación del virus de la hepatitis [6].

Feng G et al, reportaron el alto índice de administración de acetaminofén como agente antipirético en los pacientes y por ello advierten que este fármaco es hepatotóxico si reciben una administración aguda con una dosis >7.5-10 g en adultos [13]. Cai Q et al, informaron que la administración de AINES, antibióticos e interferón tenía una asociación altamente significativa con la analítica hepática alterada, a comparación del lopinavir/ritonavir y oseltamivir. Por otro lado, en otro estudio hallaron altos niveles de BT y GGT en los pacientes a quienes se les administró lopinavir/ritonavir [15]. Ridruejo E et al, analizaron 53 infectados a quienes se les indicó remdesivir y hallaron que el 23% de casos presentaron un aumento de transaminasas, además se les tuvo que cambiar el medicamento a 2 pacientes, por otro lado no se encontró aumento de BT. No obstante, reportan que las moléculas de remdesivir tienen un grupo ciano en el carbono anomérico el cual actúa en el huésped y evita la inhibición de la ADN polimerasa

mitocondrial, esto supuestamente reduciría la toxicidad mitocondrial producida por el SARS-CoV en los hepatocitos. Además, encontraron una incidencia del 2-10% de hepatotoxicidad en los pacientes que se trataron con lopinavir/ritonavir. El tocilizumab, otro fármaco utilizado en el tratamiento para la COVID-19 genero comúnmente el aumento de transaminasas, pero el daño hepático severo se presentó en raras ocasiones [18].

Lai-Hung G et al, reportaron que los fármacos como los corticoesteroides pueden generar daño hepático indirectamente a través de la reactivación de hepatopatías como el virus de la hepatitis B (VHB). Por otro lado, el uso de antivirales de acción directa que presentan inhibidores de la proteasa como el elbasvir, pibrentasvir, sofosbuvir, voxilaprevir, grazoprevir, glecaprevir y velpatasvir asociados a lopinavir/ritonavir eleva los niveles de ALT. Además, reportan los siguientes efectos adversos de algunos fármacos inmunomoduladores: El interferón alfa aumento hasta 2 veces por arriba del límite de lo normal (ALN) en >25% de los infectados que presentaban hepatitis viral crónica, el interferón beta aumento más de 3 veces por ALN en el 10% de infectados y los corticoesteroides sistémicos como el tocilizumab pueden reactivar el VHB, lo cual desencadenaría una esteatohepatitis no alcohólica, por ello se recomienda un despistaje para el HBsAg si el paciente presenta o tiene antecedente de hepatitis B. En caso de los fármacos antivirales se halló lo siguiente: El lopinavir/ritonavir aumentaron más de 5 veces por ALN en el 5% de los infectados e incrementaron el riesgo de hepatotoxicidad si presentaban hepatopatía crónica, ALT aumentadas o descompensación hepática; el remdesivir aumento más de 2 veces por ALN los niveles séricos de ALT y más de 3-4 veces por ALN los niveles de AST. Los fármacos antimaláricos que

generaron daño hepático fueron la cloroquina e hidroxiclороquina, a pesar que solo elevaron los niveles de ALT en < 5% de los pacientes. Por otro lado, se encuentran los anticuerpos monoclonales, el único en esta categoría es el tocilizumab, el cual genero un aumento de ALT en >20% de los pacientes y se vieron valores de 5 veces por ALN en <1% de casos [19].

Olry A et al, reportaron que la azitromicina genero lesión hepática aguda con un cuadro clínico de hepatitis colestásica 1-3 semanas después de iniciado el daño, por lo cual los pacientes presentaron ictericia, coluria, hipo o acolia, prurito y un aumento de bilirrubina directa (BD), GGT, FA y colesterol. Además, hallaron que el interferón beta produjo un aumento leve de los niveles séricos de transaminasas y un incremento normal o muy leve de FA, sin embargo, la mayoría de casos fueron asintomáticos o tuvieron un cuadro clínico leve. Por otro lado, los infectados que recibieron lopinavir tuvieron un aumento moderado-severo de transaminasas de más 5 veces por ALN y se observó en el 3-10% de casos. También, encontraron debido a que el ritonavir puede aumentar los niveles en plasma de los otros fármacos, lo que conduciría a riesgo de hepatotoxicidad. En otro estudio reportaron que el uso de darunavir estuvo asociado al aumento moderado-severo de transaminasas de más de 5 veces por ALN en el 3-10% de infectados [20].

Mecanismos fisiopatológicos del daño hepático por COVID-19:

El SARS-CoV-2 es transmitido por medio de micropartículas que son inhaladas e ingresan al tracto respiratorio superior e inferior para infectar a las células huésped [21]. Se ha encontrado en las secreciones respiratorias de los

infectados 1 a 2 días antes de que comenzaran a presentar síntomas [29]. El pulmón es el órgano principal que permite la entrada del coronavirus, ya que presenta gran cantidad de receptores de la ECA-2 en sus células epiteliales alveolares [13]. Sin embargo, también se ha reportado que estos receptores se encuentran altamente expresados en las células epiteliales del esófago y enterocitos absorbentes del ileon y colon, por lo que el aparato digestivo podría ser otra vía de entrada para el virus. Al ser infectados los enterocitos pueden morir, y originar una disminución de la absorción y secreción intestinal, lo cual generaría diarrea y/o vómitos. El SARS-CoV ha sido hallado en sangre, orina, heces y suero; por lo que se debe tener en cuenta la transmisión fecal-oral de la enfermedad. Cabe recalcar que el ARN viral presenta mayor periodo de contagio cuando se localiza en el tracto gastrointestinal en comparación con las vías respiratorias [29]. Además, se ha encontrado en los conductos biliares una concentración de receptores para ECA-2 20 veces mayor que en los hepatocitos [13].

El SARS-CoV-2 tiene una proteína S que le permite ligarse a los receptores de la ECA-2; la cual se encuentra en los cardiomiocitos, sistema hepatobiliar (hepatocitos y colangiocitos), pulmones, tracto gastrointestinal, riñones (células de los túbulos proximales y células de la vejiga urotelial) y en el páncreas. Además, se presume que la lecitina C (L-SIGN o CD209L) también estimula el anclaje del virus. Al adherirse a la membrana de la célula huésped el virus se interioriza y termina fusionándose, después el genoma viral (ORF1 y ORF2) ingresa al citoplasma y crea nuevos viriones; nuevas proteínas estructurales y no estructurales son generadas por el mecanismo de traducción del ORF1, lo cual favorece la síntesis de clones virales. Después de que el genoma viral se

replique, se une a las proteínas estructurales y se forma un complejo que el lumen del compartimiento intermedio del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi para crear una nucleocápside. Luego, los viriones maduros son llevados por medio de vesículas a la membrana celular y liberados hacia el líquido extracelular [21].

El virus genera señales directas a los receptores de tipo Toll (TLTs) e induce la activación de linfocitos T asesinos, lo cuales atacan a las células infectadas generando su apoptosis y necrosis. Las células necrosadas liberan moléculas de patrón de daño que aumentan aún más estas señales. Los linfocitos T son tan estimulados que el sistema inmune se vuelve incapaz de producir la cantidad necesaria, por ello son activadas otras vías alternas de señalización inflamatoria que generan la liberación de macrófagos y citoquinas proinflamatorias que producen mayor lesión en las células. Todo este círculo vicioso conduce a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, a una insuficiencia orgánica múltiple que afecta al hígado, pulmones, corazón y riñones, y a un síndrome de dificultad respiratoria; lo que conllevaría a una hipoxia, shock y finalmente mayor muerte celular. Además, los productos de peroxidación de las células muertas son captados como segundos mensajeros, los cuales activan factores de transcripción y estos estimulan la producción de mediadores proinflamatorios que dañan más al hígado [14]. Al unirse el virus a los colangiocitos se genera una desregulación de los genes encargados de formar uniones cerradas y de transportar ácidos biliares [28]. Esto inhibe su importante actividad regenerativa e inmunológica (función de barrera), por lo tanto se presume que la alteración hepática se produciría por una lesión en las células del conducto biliar, ya que son más susceptibles al virus [24]. Estos daños en el hígado generan un aumento

de AST, ALT, FA, BT, GGT, albumina y tiempo de protrombina en la etapa inicial. Se definió daño hepático como un aumento de BT ≥ 3 mg/dL, ALT ≥ 5 veces por ALN y/o de FA ≥ 2 veces por ALN; por otro lado a la lesión hepática severa se le definió como un aumento de transaminasas ≥ 3 veces por ALN y BT ≥ 2 veces por ALN [26].

Los casos con infección severa tuvieron mayor actividad de las vías de coagulación y fibrinolíticas, bajo recuento plaquetario, incremento de neutrófilos y ferritina [23]. En los pacientes con cuadro severo se observó un aumento del recuento de neutrófilos, interleuquinas (1,2,6,8,10,17) e interferón gamma [24]. Reportaron un gran aumento de IL (2,6,7,10), TNF- α , GM-CSF, GM-CSF, IP-10, MCP-1 y MIP-1 α en casos severos [21]. La IL-6 o también llamada factor 2 de estimulación de células B desempeña el papel más importante en la "tormenta de citoquinas" e incrementa significativamente los casos severos, esta citoquina estimula la maduración terminal de los linfocitos B en células productoras de anticuerpos, debido a esta síntesis de inmunoglobulinas se detecta un aumento excesivo de globulinas en los pacientes en estado severo [27] (Véase la figura 2).

Se define infección severa como cualquier adulto que presenta alguno de los siguientes criterios: a) ≥ 30 respiraciones por minuto en estado de reposo; b) $\leq 93\%$ de saturación de oxígeno; c) Cociente PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mm Hg; d) Tomografía computarizada con progresión de la lesión $> 50\%$ en un rango de 24 a 48 horas [26]. Además, se cree que el daño hepático que presentan los pacientes en estado severo de la enfermedad se puede deber a la hipoxia asociada a la neumonía, tormenta de citocinas, hipotensión y a la respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmune [29].

La anoxia por el fallo respiratorio puede desencadenar una hepatitis hipóxica, lo cual es frecuente en casos severos [12]. Se vio una asociación entre la lesión hepática hipóxica con la sobrecarga de calcio, aumento de transaminasas y acidosis metabólica [11]. El shock séptico, el aumento de endotoxinas y de los mediadores proinflamatorios inhibe la capacidad de los hepatocitos para oxigenarse [5]. El estrés psicológico en los infectados en estado severo puede inducir mayor lesión hepática cuando se encuentra asociado a la hipoxia-reoxigenación, hiperactivación de las células de Kupffer, estrés oxidativo, activación del sistema nervioso simpático y de la corteza suprarrenal, y a la endotoxemia intestinal [11]. Durante la ventilación mecánica se genera un aumento de la presión positiva al final de la espiración (18-20 cm de H₂O) que podría incrementar la presión de la aurícula derecha e interrumpir el retorno venoso de la vena cava inferior y así conducir a una mayor congestión hepática. Sin embargo, han reportado casos sin ventilación mecánica que presentaron una analítica hepática alterada [23]. Por último, se debe evaluar la probabilidad de que la analítica hepática sea alterada por una hepatotoxicidad por fármacos como los anteriormente mencionados [29].

Se revelaron los siguientes resultados en la histopatología del hígado en 12 estudios de pacientes infectados: 1) Inflamación; 2) Congestión, hemorragia y pérdida periventricular focal de los hepatocitos; 3) Esteatosis periventricular macrovesicular; 4) Congestión sinusoidal. Solo 1 paciente presentó necrosis hepática masiva [22]. El examen microscópico reveló leve esteatosis vesicular, una degeneración acuosa de los hepatocitos (posiblemente por la isquemia e hipoxia), y células inflamatorias (entre ellas las células de Kupffer, neutrófilos y células plasmáticas) en los senos hepáticos. Por otro lado, no se evidenciaron

cambios en los tejidos del conducto biliar interlobular y en la arteria y vena interlobular (Véase la figura 1) [15]. Se han reportado características microscópicas de los hepatocitos infectados como lo son la hinchazón mitocondrial, deterioro de las membranas celulares, dilatación del retículo endoplasmático, disminución de glucógeno, hepatocitos multinucleados sinciciales, partículas virales y ARN de cadena positiva del coronavirus [19].

Se halló en una biopsia hepática realizada en un paciente con cuadro clínico severo que los tejidos presentaban esteatosis microvesicular moderada y leves infiltrados inflamatorios en los lóbulos hepáticos y en el tracto portal, por otro lado en el frotis de sangre periférica se halló una disminución significativa de linfocitos T CD4+ y CD8+, sin embargo estaban hiperreactivas en un estado proinflamatorio generando células T CD4+, CCR6+, Th17 y granulocitos citotóxicos en los linfocitos CD8+, lo cual conllevaría a mayor alteración de los hepatocitos. Se le realizó el mismo procedimiento a otros 4 infectados y se halló una dilatación sinusoidal leve, esteatosis macrovesicular focalizada e infiltrados linfocíticos que fueron mucho mayores en los lóbulos en comparación con el tracto portal [25]. Reportaron que las autopsias realizadas en pacientes con la COVID-19 revelaron gran cantidad de células hepáticas mitóticas, en forma de globo y necrosis lobular central, lo cual sugirió que la proteína 7a propia del SARS-CoV produce una apoptosis de los hepatocitos a través de la vía intrínseca caspasa-dependiente y así se generaría daño hepático directo [24]. Reportaron que los resultados de una autopsia de un paciente de 50 años que falleció en estado crítico presento hepatomegalia de color rojo oscuro, degeneración de los hepatocitos, necrosis lobular focal, degeneración de grasas y congestión de los senos hepáticos con presencia de microtrombos [11]. En otros estudios de

autopsia se encontró una carga viral de $1,6 \times 10^6$ copias/g del SARS-CoV en el 41% del hígado [28].

CONCLUSIONES:

Se presento una mayor incidencia en el aumento de AST, ALT, BT, GGT, LDH, FA y en la disminución de albumina sérica en los pacientes infectados en estado severo de la enfermedad a comparación de los que estaban en estado no severo. Además, se halló que el daño hepático es producido por ingreso directo del SARS-CoV al sistema hepatobiliar o por el tratamiento farmacológico (AINEs, antifúngicos, antivirales, antibióticos o medicamentos a base de hierbas) durante la hospitalización. Por último, se encontró que el daño hepático durante la COVID-19 se genera por infección viral directa del sistema hepatobiliar mediada por la ECA-2, falla multiorgánica en estado crítico, hepatotoxicidad por fármacos y estrés psicológico.

CONFLICTOS DE INTERÉS: No hubo conflictos de intereses.

ESTADO DE FINANCIACION: El artículo de revisión fue autofinanciado.

AGRADECIMIENTOS: Se agradece al comité de investigación de la Facultad de Medicina Humana de la prestigiosa Universidad Privada Antenor Orrego por permitirnos realizar esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- [1] Huipeng G, Xiufen W, Xiangning Y, Gong X, Chengzhi W, Tianci D, et al. The Epidemiology and Clinical Information About COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39(6): 1011-9.
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
- [3] Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current Epidemiological and Clinical Features of COVID-19; A Global Perspective From China. *J Infect*. 2020; S0163-4453.
- [4] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507–513.
- [5] Xin S, Xu J, Yu Y. Abnormal Liver Function Tests of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Mainland China: A Systematic Review and Metanalysis. *Jou of Gastro and liv dise*. 2020; 29:219-226.
- [6] Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020; 40:998–1004.
- [7] Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Resea*. 2020; 10:1-12.

- [8] Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Zhang Y, Huang S, Liu Z, Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542–3565(20)30482-1.
- [9] Lee I, Huo T, Huang Y. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *Jou of the Chin Medi Associat*. 2020; 83(6):521-523.
- [10] Jin X, Lian J, Hu J, Gao J, Zheng L, Zhang Y, Hao S, Jia H, Cai H, Zhang X, Yu G, Xu K, Wang X, Gu J, Zhang S, Ye C, Jin C, Lu Y, Yu X, Yu X, Huang J, Xu K, Ni Q, Yu C, Zhu B, Li Y, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo Y, Su J, Tao J, Lang G, Wu X, Wu W, Qv T, Xiang D, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu Y, Li L, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *BMJ Jou*. 2020; 69(6):1002-1009.
- [11] Li J, Fan J. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Tran Hepatol*. 2020; 8(1): 13–17.
- [12] Sun J, Aghemo A, Forner A. COVID-19 and liver disease. *Liv Int*. 2020; 40(6):1278-1281.
- [13] Feng G, Zheng K, Yan Q, Rios R, Targher G, Byrne C, Poucke S, Liu W, Zheng M. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Trans Hepato*. 2020; 8(1):18-24.
- [14] Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now?. *Arab Jou of Gastro*. 2020; 21(1):3-8.

- [15] Cai Q, Huang D, Yu Hong, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Li Z, Zhou G, Gou J, Qu J, Sun Y, Liu Y, He Q, Chen J, Liu L, Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *Jou of Hepato*. 2020; S0168-8278(20)30218.
- [16] Leon J, Gomez A, Tapias M. Liver implications during the COVID-19 pandemic. *Rev Colomb Gastroentero*. 2020; 35(Supl 1).
- [17] Barlow A, Landolf K, Barlow B, Yeung S, Heavner J, Claassen C, Heavner M. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy* 2020;40(5):416–437.
- [18] Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Anna of Hepato* 2020;19(4):353-358.
- [19] Lai-Hung G, Wai-Sun V, Thompson A, Jia J, Hou J, Adithya C, Susilo A, Tanaka Y, Chan W, Gane E, Ong-Go A, Lim S, Ahn S, Yu M, Piratvisuth T, Lik-Yen H. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastro Hepatol*. 2020; 5: 776–787.
- [20] Olry A, Meunier L, Delire B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louet H. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same. *Dru Safe*. 2020; 43: 615-617.
- [21] Sahin T, Akbulut S, Yilmaz S. COVID-19 pandemic: Its impact on liver disease and liver transplantation. *Wor Jou of Gastro*. 2020; 26(22):2987-2999.
- [22] Kukla M, Skonieczna K, Kotfis K, Maciejewska D, Loniewski I, Lara L, Pazgan M, Stachowska E, Kaczmarczyk M, Koulaouzidis A, Marlicz W. COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury-

Systematic Review of the Existing Literature. *Jou Clin Med.* 2020; 9(5): 1420.

- [23] Bangash M, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastro Hepato.* 2020; 5(6):529-530.
- [24] Wu J, Song S, Cao H, Li L. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *Wor Jou Gastro.* 2020; 26(19): 2286–2293.
- [25] Jothimani D, Venugopal R, Abedin M, Kaliamoorthy I, Rela M. Covid-19 and Liver. *Jou of Hepato.* 2020. S0168-8278(20)30377-9.
- [26] Kulkarni A, Kumar P, Tevethia H, Premkumar M, Arab J, Candia R, Talukdar R, Sharma M, Qi X, Rao P, Reddy D. Systematic review with meta-analysis: liver manifestatios and outcomes in COVID-19. *Alimen Pharmaco and Therap.* 2020; 00:1–16.
- [27] Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liv Internati.* 2020; 00:1–9.
- [28] Alqahtani S, Schattenberg J. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *Unit Europ Gastro Jou.* 2020; 8(5): 509–519.
- [29] Patel K, Patel P, Vunnam R, Hewlett A, Jain R, Jing R, Vunnam S. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *Jou Clin Virol.* 2020 Jul; 128: 104386.

ANEXOS:

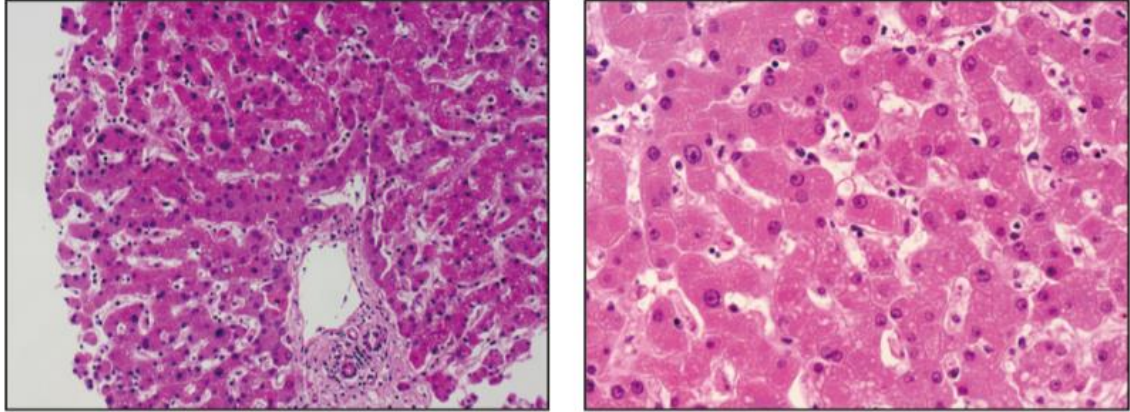


Figura 1: Biopsia hepática de un paciente de 70 años que falleció por la COVID-19. No se evidencia inflamación en el área portal. Las estructuras que conforman en conducto interlobular, la arteria y vena interlobulares no muestran alteraciones. Los hepatocitos localizados en el conducto interlobular se encuentran bien organizados, sin embargo, en algunos mostraron esteatosis vesicular leve y degeneración acuosa. Se evidencia en los senos hepáticos la presencia de neutrófilos, células de Kupffer y células plasmáticas.

Cai Q. (2020). COVID-19: Abnormal liver function tests. Figura N. °03. Recuperado de [10.1111/liv.14455](https://doi.org/10.1111/liv.14455)

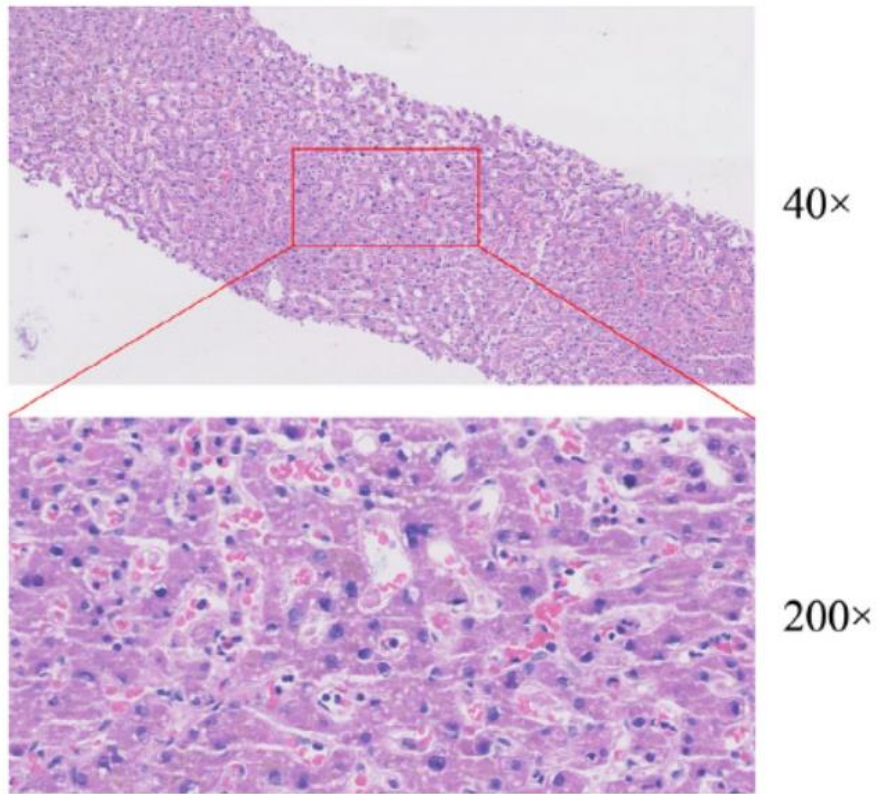


Figura 2: Biopsia hepática de un paciente que murió por la COVID-19. En el tejido hepático se puede observar una dilatación leve de los sinusoides hepáticos y ligeros infiltrados linfocitarios.

Zhang Y. (2020). Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. Figura N. °01. Recuperado de [10.1111/liv.14455](https://doi.org/10.1111/liv.14455).