



Revista colombiana de Gastroenterología

ISSN: 0120-9957

ISSN: 2500-7440

Asociación Colombiana de Gastroenterología

Quintero-Marzola,, Iván Darío; Fontalvo-Mendoza,, María Fernanda; Cárdenas-Gómez,, Juan Carlos; Sibaja-Pérez,, Andrés Elías; Quintana-Pájaro,, Loraine de Jesús; Ramos-Villegas,, Yancarlos; Manzur-Jattin,, Fernando; Yepes., Ismael de Jesús

Hígado y SARS-CoV-2: aspectos claves de la literatura

Revista colombiana de Gastroenterología, vol. 36,  
núm. 4, 2021, Octubre-Diciembre, pp. 485-493

Asociación Colombiana de Gastroenterología

DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.619>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337770183008>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org  
UAEM

Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Hígado y SARS-CoV-2: aspectos claves de la literatura

## Liver and SARS-CoV-2: Literature key aspects

Iván Darío Quintero-Marzola,<sup>1</sup> María Fernanda Fontalvo-Mendoza,<sup>2</sup> Juan Carlos Cárdenas-Gómez,<sup>3</sup> Andrés Elías Sibaja-Pérez,<sup>1</sup> Loraine de Jesús Quintana-Pájaro,<sup>4\*</sup> Yancarlos Ramos-Villegas,<sup>5</sup> Fernando Manzur-Jattin,<sup>6</sup> Ismael de Jesús Yepes.<sup>7</sup>

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Quintero-Marzola ID, Fontalvo-Mendoza MF, Cárdenas-Gómez JC, Quintana-Pájaro LJ, Ramos-Villegas Y, Manzur-Jattin F, Yepes IJ, Sibaja-Pérez AE. Hígado y SARS-CoV-2: aspectos claves de la literatura. Rev Colomb Gastroenterol. 2021;36(4):485-493. <https://doi.org/10.22516/25007440.619>

- <sup>1</sup> Médico, investigador del Centro de Investigaciones Biomédicas. Bogotá, Colombia.
- <sup>2</sup> Estudiante de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia
- <sup>3</sup> Estudiante de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.
- <sup>4</sup> Médico, investigador, Centro de Diagnóstico Cardiológico. Arjona, Colombia.
- <sup>5</sup> Médico, Fundación Cardiolinfantil. Bogotá, Colombia.
- <sup>6</sup> Médico cardiólogo, Centro de Diagnóstico Cardiológico. Cartagena, Colombia.
- <sup>7</sup> Hepatólogo y gastroenterólogo. Centro médico Gastropack. Cartagena, Colombia.

\*Correspondencia:  
Lorraine de Jesús Quintana-Pájaro.  
lorainequintanap@gmail.com

Fecha recibido: 13/07/21  
Fecha aceptado: 31/08/21



### Resumen

El nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), virus que se ha expandido por todo el mundo, produce una infección respiratoria aguda capaz de producir la muerte; sin embargo, el daño en otros órganos también es frecuente. Diversos estudios han evidenciado alteraciones en pruebas de lesión hepática, las cuales se han asociado con enfermedad grave y mayor estancia hospitalaria; así mismo, en la infección por el virus en pacientes con enfermedad hepática preexistente se observó una elevación significativa de las aminotransferasas durante el curso de la enfermedad y mayor riesgo de enfermedad grave. La explicación fisiopatológica de la afectación hepática en estos pacientes abarca el efecto citopático directo producido por la unión del virus a la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA-II) a los hepatocitos y colangiocitos, una respuesta inmunitaria desproporcionada y, en algunos casos, la hepatotoxicidad por medicamentos.

### Palabras clave

SARS-CoV-2, coronavirus transaminases, insuficiencia hepática, hepatocitos.

### Abstract

The new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a virus that has spread around the world, causes an acute respiratory infection and it may also cause death. The damage that can cause in other organs is frequent. Many studies had also shown alterations in liver function tests, that are then related to serious illness and with hospitalization requirements. Moreover, in patients infected with the virus that had underlying liver disease, a significant increase in the level of aminotransferases was observed in the course of the disease. A greater risk of serious illness was also detected. The pathophysiological explanation of liver injury in those patients covers the direct cytopathic effect produced by binding the virus, the angiotensin-converting enzyme (ACE2) to the hepatocytes and the cholangiocytes, excessive immune response, and in some cases, drug-induced hepatotoxicity.

### Keywords

SARS-CoV-2, Coronavirus transaminases, Hepatic failure, Hepatocyte.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) es un nuevo coronavirus cuyos casos iniciales fueron reportados en la población de Wuhan, China<sup>(1)</sup>. Este nuevo betacoronavirus, al igual que el síndrome respiratorio agudo grave de tipo 1 (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome

respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), produce principalmente alteraciones leves en el tracto respiratorio; sin embargo, también puede desencadenar un síndrome de dificultad respiratoria y alteraciones en otros sistemas<sup>(1)</sup>.

Con respecto a esto, se han descrito síntomas gastrointestinales y alteraciones en las pruebas de lesión hepática<sup>(2)</sup>. En esta revisión se describen las principales alteraciones

en las pruebas de función hepática, las posibles vías fisiopatológicas y abordajes terapéuticos potenciales para esta circunstancia clínica.

## SARS-COV-2: VIROLOGÍA BÁSICA

Los coronavirus pertenecen al género *Betacoronavirus*, de la subfamilia *Coronavirinae*, que a su vez pertenece a la familia *Coronaviridae*. El SARS-CoV-2 es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo y el tamaño de su genoma es de aproximadamente 29,9 kb y de diámetro es de 65-125 nm<sup>(3-5)</sup>. El SARS-CoV-2 comparte la secuencia genética con el SARS-CoV en un 79 % y con el MERS-CoV en un 50 %<sup>(6)</sup>.

El genoma del SARS-CoV-2 comprende 14 marcos abiertos de lectura (ORF), dos tercios de los cuales codifican 16 proteínas no estructurales (NSP; 1-16) y el tercio restante codifica 9 proteínas accesorias y 4 proteínas estructurales: pico (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N)<sup>(3,5,6)</sup>. La proteína M determina la forma del virus, la proteína E juega un papel en el ensamblaje y liberación del virus en la célula huésped y la proteína N mantiene la estabilidad del genoma viral<sup>(7)</sup>. La importancia de la proteína S radica en que media el proceso de entrada del virus a la célula del huésped, ya que mediante su dominio de unión al receptor (subunidad S1) se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II) en la célula huésped; además, la subunidad S2 de la proteína S se encarga de fusionar las membranas del virus y de la célula del huésped<sup>(4,6)</sup>. La escisión de la proteína S por proteasas celulares como la catepsina L y la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) también es un paso esencial para la fusión de las membranas celular y viral<sup>(8,9)</sup>.

Una vez que el genoma se libera en la célula del huésped, se traduce la replicasa viral y se forma la ARN polimerasa dependiente de ARN; posteriormente, este complejo de replicación/transcripción reorganiza el retículo endoplasmático en vesículas de doble membrana, las cuales facilitan la replicación del ARN viral y la traducción de proteínas estructurales y accesorias que finalmente facilitan la formación de partículas virales<sup>(3,4,9)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

A finales del 2019 en China, específicamente en Wuhan, capital de la provincia de Hubei, se reportó un brote de neumonía de etiología desconocida, capaz de producir un síndrome de dificultad respiratoria grave<sup>(1)</sup>. El 12 de enero de 2020 se identificó la secuencia genómica del coronavirus y se hizo pública por parte de China<sup>(10)</sup>.

La expansión del SARS-CoV-2 continuó reportándose masivamente: el 13 de enero en Tailandia hubo el primer caso confirmado de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) en un país distinto a China; en Colombia tuvo lugar el día 6 de marzo de 2020, cuando fue identificado en una joven de 19 años, procedente de Italia<sup>(10,11)</sup>. El 11 de marzo del mismo año, debido a la preocupación por la alta tasa de propagación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad por COVID-19 como pandemia<sup>(10)</sup>.

Actualmente, a nivel mundial las cifras de contagios alcanzan los 126 millones y la de muertes, los 2,76 millones. En Colombia, los contagios se elevan a 2 359 942 y 62 519 muertes, conservando una tasa de mortalidad similar a la global, entre 2 % y 3 %<sup>(12)</sup>.

La enfermedad por COVID-19 es altamente contagiosa; sin embargo, la mayoría de casos se reporta asintomática o con síntomas leves; los casos graves no se limitan a manifestaciones pulmonares, puesto que se pueden afectar múltiples órganos, entre ellos el hígado<sup>(1)</sup>.

## DAÑO HEPÁTICO EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y OTROS CORONAVIRUS

### Cambios histopatológicos

Se conocen diferentes tipos de coronavirus. El SARS-CoV-2, responsable de la pandemia actual, hace parte de la familia de betacoronavirus. Los brotes anteriores correspondieron al SARS y MERS, cuyos picos de incidencia fueron en 2003 y 2012, respectivamente<sup>(13)</sup>.

En algunos pacientes infectados por coronavirus como SARS-CoV o MERS-CoV se encontraron alteraciones en las pruebas de lesión hepática<sup>(14,15)</sup>. Por una parte, necropsias de pacientes con SARS-CoV-1 encontraron partículas virales en el parénquima y endotelio vascular del hígado, las biopsias hepáticas reportaban células mitóticas aumentadas con infiltrados eosinofílicos y balonización hepatocitaria, lo que evidencia la capacidad de apoptosis del virus en las células del hígado<sup>(14)</sup>. Sobre el SARS-CoV se conoce que utiliza la ECA-II para la entrada viral al tejido; estudios han encontrado su genoma en las células del hígado mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT), lo que podría explicar la afectación hepática. Otra vía fisiopatológica propone que la expresión de la proteína 7a del virus SARS-CoV produce apoptosis en diferentes tejidos, entre estos el pulmón, riñón e hígado, a través de la vía dependiente de caspasas<sup>(14)</sup>. Por otra parte, el MERS-CoV ingresa mediante la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) al organismo. La DPP-4 se encuentra altamente expresada en las células del hígado, lo que podría explicar las alteraciones hepáticas<sup>(14)</sup>.

## Mecanismos fisiopatológicos

En la actualidad, hay evidencia de cohortes de pacientes con COVID-19 que desarrollan daño hepático durante el curso de la enfermedad, sobre todo en los casos graves; sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos todavía no son claros, pero se han planteado diversas hipótesis que podrían explicar este evento<sup>(15-17)</sup>.

La lesión hepática podría explicarse por efecto citopático directo del SARS-CoV-2<sup>(17)</sup> debido a su unión a la ECA-II, la cual cumple el papel de receptor al unirse con las proteínas *spike* (S) del virus. Luego, es procesada por la TMPRSS2 en la célula hepática, la cual rompe la unión del virus con su receptor, lo que facilita la infección de la célula<sup>(18)</sup>. La ECA-II presenta una heterogeneidad variable y se expresa en varios tejidos del cuerpo humano, principalmente en las células epiteliales tipo II del pulmón y, en menor cantidad, en los enterocitos, hepatocitos y colangiocitos. Debido al papel que cumple la ECA-II en la entrada del virus a los diferentes tejidos, la presencia de la enzima podría explicar las manifestaciones y afectación hepática de esta nueva enfermedad debido a la replicación viral directa en los hepatocitos<sup>(14-17,19,20)</sup>.

Sin embargo, Chai y colaboradores utilizaron secuencia de ARN de una sola célula de tejido hepático sano para identificar qué tipo de célula expresaba ECA-II y los resultados demostraron una alta expresión en los colangiocitos, una expresión 20 veces menor en los hepatocitos y no se observó presencia de ECA-II en las células de Kupffer ni en las células endoteliales hepáticas. De acuerdo con esto, el hígado no parece ser un órgano diana del SARS-CoV-2 o por lo menos no utiliza el ECA-II para inducir daño citopático directo, sino que más bien la capacidad de regeneración hepática, la respuesta inmunitaria de los colangiocitos y la invasión viral sobre estos podría explicar el daño hepático<sup>(21)</sup>. Por su parte, Seow y colaboradores también usaron una secuencia de ARN de una sola célula de tejido hepático humano obtenido de pacientes con carcinoma hepatocelular (se tomó muestra del tejido neoplásico y del tejido adyacente normal) para determinar qué tipo de célula expresaba ECA-II y TMPRSS2, y demostrar si se encontraban implicadas en el ingreso viral al tejido hepático<sup>(18)</sup>. El transductor de señal de calcio 2 asociado con el tumor (TROP-2) indica el destino de células progenitoras epiteliales hepáticas: una baja expresión de TROP-2 indica el destino en los hepatocitos y una alta expresión, en los colangiocitos<sup>(18)</sup>. Los resultados del estudio identificaron la expresión de ECA-II y TMPRSS2 en una población progenitora hepática TROP-2 positiva, por lo que se dedujó que esto podría alterar la capacidad del hígado para regenerar colangiocitos, lo que podría explicar el daño hepático<sup>(18)</sup>.

En consecuencia, la afectación hepática se atribuye a lesión de la vía biliar y no a la infección directa del parénquima hepático<sup>(14-17,20)</sup>. Sin embargo, niveles aumentados de fosfatasa alcalina o  $\gamma$ -glutamiltransferasa no son significativos y las biopsias no muestran un daño razonable de las vías biliares, por lo que se consideran otras hipótesis como posible etiología del daño hepático<sup>(16)</sup>.

## Teoría de la toxicidad por medicamentos

La hepatotoxicidad por medicamentos es otra teoría de afectación hepática por SARS-CoV-2, ya que el hígado es el órgano encargado de procesos de biotransformación de fármacos y los tratamientos propuestos para combatir el virus como hidroxicloroquina, oseltamivir, tocilizumab, umifenovir, acetaminofén, antibióticos (macrólidos, quinolonas), esteroides, entre otros, podrían contribuir a un daño hepático<sup>(15-17,19,20,37)</sup>. En un estudio retrospectivo de pacientes con SARS-CoV-2 y alteración de las pruebas hepáticas, Fan y colaboradores encontraron que este daño podría ser resultado del uso de lopinavir/ritonavir<sup>(22)</sup>. De igual forma, otro estudio que describió los primeros 12 pacientes con COVID-19 en Estados Unidos encontró 3 pacientes que recibieron remdesivir y presentaron elevación de las pruebas hepáticas<sup>(23)</sup>. Asimismo, la administración de fármacos como tocilizumab o baricitinib, en presencia de hepatitis crónica viral preexistente por virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC)<sup>(20,24)</sup>, puede reactivar la enfermedad y generar el daño hepático<sup>(20)</sup>. Además, biopsias hepáticas de autopsias han evitado esteatosis microvesicular moderada con actividad lobular y portal leve, hallazgos que se atribuyen al uso de medicamentos<sup>(14,15,20,24)</sup>. Esta posibilidad debe ser estudiada más a fondo, ya que se han observado alteraciones en las pruebas hepáticas antes del manejo farmacológico<sup>(24)</sup>.

Por su parte, los altos niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) con ventilación mecánica (VM) pueden llevar a una congestión del tejido hepático que incrementa la presión en la aurícula derecha y dificulta el retorno venoso, esto puede contribuir al daño hepático<sup>(17,24)</sup>. Sin embargo, no se ha comprobado la veracidad de este proceso fisiopatológico, ya que se han observado pacientes con alteraciones en las pruebas de función hepática que no fueron sometidos a este tipo de ventilación asistida<sup>(24)</sup>. El daño hepático podría incluso ser causado por la misma insuficiencia respiratoria, hecho característico de esta enfermedad, llevando a una hepatitis hipoxica, principalmente en la enfermedad grave<sup>(20)</sup>.

La activación del sistema inmunitario de forma desordenada y la expresión de células T citotóxicas que atacan a las células infectadas generando apoptosis y necrosis

puede jugar un rol importante en la lesión hepática por SARS-CoV-2<sup>(16,24)</sup>. Los linfocitos solos no pueden controlar la infección y, por medio de vías de señalización, activan macrófagos y estimulan la síntesis de citocinas, lo que genera más daño en los tejidos; este proceso se presenta en pacientes gravemente enfermos y se conoce como *tormenta inflamatoria*, que conduce principalmente a lesión pulmonar y luego a un estado de disfunción orgánica múltiple (DOM), incluido el tejido hepático<sup>(16,20)</sup>.

Dentro de las sustancias liberadas que favorecen a la DOM se encuentran la interleucina (IL) IL-6, IL-10, IL-2 e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) principalmente, otras sustancias como PCR, ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, niveles de células T helper 17 (Th17), antígeno de diferenciación 8 (CD8), IL-7, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón, proteína 1 quimiotáctica de monocitos, proteína inflamatoria de macrófagos y proteína 1 $\alpha$ <sup>(15,20)</sup>.

La tolerancia inmunitaria en el organismo es regulada por el eje intestino-hígado, pero en algunas situaciones (como la infección por SARS-CoV-2) esta tolerancia se afecta y contribuye más a la liberación de sustancias proinflamatorias. Esto también se puede asociar con hipoxia, sobreestimulación de las células de Kupffer, estrés oxidativo y estimulación del sistema nervioso simpático y adrenal<sup>(15)</sup>.

## PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA Y COVID-19

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 abarcan fiebre, tos con o sin expectoración y disnea con posibilidad de progreso a mayor compromiso pulmonar, y en las imágenes radiológicas es frecuente el hallazgo de opacidad de vidrio esmerilado<sup>(22,25)</sup>.

El hígado parece ser otro blanco en la enfermedad por SARS-CoV-2. Se ha descrito un amplio espectro de manifestaciones de eventos que incluye desde elevaciones leves en las transaminasas hasta complicaciones como la insuficiencia hepática y colestasis intrahepática, y estas dos últimas son más frecuentes en pacientes con enfermedades preexistentes del hígado<sup>(15)</sup>.

Las anormalidades en las pruebas hepáticas han sido relativamente comunes en los pacientes con COVID-19. En un estudio realizado por Cai y colaboradores se analizaron los estudios de laboratorios relacionados con función y daño hepático de 417 pacientes. El 76,3 % estaba alterado y el 21,5 % de los individuos desarrolló lesión hepática posterior al ingreso. Lo anterior aumentaba en 9 veces el riesgo de enfermedad grave (*Odds ratio* [OR] = 9,04; intervalo de confianza [IC] 95 %: 3,19-25,6;  $p < 0,001$ )<sup>(2)</sup>. Estos resultados se asemejan a los encontrados por Mao y colaboradores, quienes realizaron un metaanálisis que incluyó 35 estudios y más de

6 mil pacientes y encontraron una prevalencia del 15 % de manifestaciones gastrointestinales y un 19 % de alteraciones de pruebas hepáticas. Los casos graves se asociaron con una mayor tasa de síntomas gastrointestinales y alteraciones en pruebas hepáticas que los no graves<sup>(26)</sup>.

Asimismo, Omrani-Nava V y colaboradores, mediante un estudio de casos y controles de 93 pacientes con COVID-19 y 186 personas sanas, evaluaron la estancia hospitalaria, mortalidad y pronóstico asociado con anormalidades de pruebas hepáticas, y encontraron una elevación significativa de aspartato-aminotransferasa (AST) ( $p < 0,001$ ), alanina-aminotransferasa (ALT) ( $p < 0,001$ ) y fosfatasa alcalina ( $p = 0,004$ ) en los pacientes contagiados en comparación con los controles. La elevación de la bilirrubina indirecta y de AST tenía una sensibilidad del 71,4 % y especificidad del 68,5 % para el traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). De igual forma, los niveles de AST también se asociaron con mortalidad de estos pacientes ( $p = 0,023$ )<sup>(27)</sup>. Sin embargo, dada la presencia de esta enzima en otros tejidos, es posible que su elevación refleje la afectación sistémica del SARS-CoV-2 y que no necesariamente sea un marcador de disfunción hepática<sup>(15,27)</sup>. Similarmente, en un estudio retrospectivo realizado por Xie y colaboradores, se evidenció la prolongación en los días de hospitalización de pacientes con daño hepático que presentaron aumento en los leucocitos, neutrófilos, PCR y mayor compromiso pulmonar en la TAC ( $p < 0,05$ )<sup>(28)</sup>.

Otras alteraciones en los paraclínicos se reportaron en el estudio de Li y colaboradores, en el que, por una parte, se encontró mayor elevación de ácido láctico ( $p = 0,037$ ), neutrofilia ( $p = 0,006$ ), mioglobina ( $p = 0,001$ ) y descenso de linfocitos y albúmina ( $p = 0,000$ ) en el grupo con lesión hepática. Además, la linopenia ( $p = 0,005$ ) y los niveles de PCR > 20 mg/L ( $p = 0,014$ ) fueron factores de riesgo independientes para desarrollar daño hepático<sup>(29)</sup>. Por otra parte, los pacientes tratados con medicamentos antivirales como el lopinavir/ritonavir eran más propensos a desarrollar lesión hepática, por lo que se recomienda la administración cautelosa de estos antivirales<sup>(2)</sup>.

En conclusión, la evidencia sugiere que, por el momento, la alteración de las pruebas hepáticas durante la infección por SARS-CoV-2 se comporta como un marcador de mal pronóstico que probablemente refleja la afectación sistémica del virus y que la aparición de complicaciones hepáticas serias durante la infección no es muy frecuente.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA PREVIA Y TRASPLANTE DE HÍGADO

De acuerdo con estadísticas de China, el país donde inicio la pandemia por COVID-19, se estima que del 2 % al 11 %

de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentaron comorbilidades hepáticas y en el 14 % al 53 % se observaron alteraciones de aminotransferasas durante la evolución de la enfermedad<sup>(1)</sup>.

Una de estas comorbilidades presentes en pacientes con COVID-19 es la cirrosis hepática. Un estudio reciente realizado en Wuhan, China, con una muestra de 111 pacientes con cirrosis descompensada, evidenció que cuando se tomaron medidas de precaución y aislamiento en esta población no se presentaron casos sospechosos o confirmados de COVID-19, mientras que en una población similar con igual diagnóstico de 101 pacientes atendidos en otros hospitales donde no se tomaron dichas medidas la incidencia fue de 17 %<sup>(30)</sup>.

En general, los pacientes que presentan comorbilidades como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) o enfermedad cardiovascular se encuentran en alto riesgo para desarrollar enfermedad grave por COVID-19 y estos mismos también presentan riesgo de presentar enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHGNA), lo que los hace más susceptibles de compromiso hepático<sup>(17)</sup>. En los resultados de un estudio en el que se evaluó la relación de pacientes confirmados para COVID-19 y EHGNA, se observó lesión hepática en el 50 % de los pacientes durante su ingreso y 75 % durante su estancia hospitalaria, la mayoría con alteración de tipo hepatocelular, dado por elevación de aminotransferasas<sup>(31)</sup>. En este mismo estudio se observó que los pacientes con EHGNA presentaron más riesgo de progresión de la enfermedad, mayor probabilidad de alteración de función hepática desde el ingreso y diseminación viral prolongada en comparación con pacientes sin EHGNA<sup>(31)</sup>. Esta asocia-

ción puede estar mediada por la elevada presencia de diabetes *mellitus*, hipertensión, dislipidemia y obesidad, que son factores de riesgo conocidos para la EHGNA y para la progresión de la infección por SARS-CoV-2. De hecho, se ha estudiado la relación entre obesidad, EHGNA y COVID-19. En los resultados del estudio publicado por Zheng y colaboradores se encontró que la obesidad en los pacientes con EHGNA se asoció con un aumento de 6 veces el riesgo de enfermedad grave por COVID-19<sup>(32)</sup>.

Adicionalmente, en pacientes con antecedente de trasplante hepático e infección por SARS-CoV-2 existe el riesgo de transmisión de donantes a receptores; además, cuando el receptor desarrolla la enfermedad puede generar mayor carga viral y diseminación, ocasionando mayor potencial de contagio a otros individuos<sup>(33)</sup>. Hasta el momento, existen varios reportes de caso que evidencian el curso clínico y desenlaces de pacientes con antecedente de trasplante hepático y COVID-19 (**Tabla 1**). Cabe mencionar que, en todos los casos, el diagnóstico se realizó mediante PCR-RT y el manejo inmunosupresor fue disminuido durante el curso de la enfermedad. Asimismo, una serie de casos de Italia presentó 3 pacientes que fallecieron por infección por SARS-CoV-2, aunque se habían realizado el trasplante hace más de 10 años. Estos pacientes tenían en común edad > 65 años, hipertensión, sobrepeso, diabetes *mellitus* y dislipidemia. Por ende, este desenlace parece relacionarse más con la presencia de estas comorbilidades, en lugar de una complicación directa del trasplante<sup>(34)</sup>. En este tipo de pacientes, las estrategias se dirigen básicamente a la preventión, utilizando medidas como el aislamiento social, evitar los viajes innecesarios, realizar consultas médicas mediante

**Tabla 1.** Características de los sujetos en el reporte de casos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y antecedente de trasplante hepático

Autor	Edad	Sexo	Antecedentes	Fecha de trasplante	Tratamiento	Oxigenoterapia	Condición final
Qin y colaboradores <sup>(36)</sup>	37	M	Carcinoma hepatocelular, infección por VHB	Enero de 2020	- Oseltamivir - rh-GCSF - Ig IV	Cácula nasal de alto flujo	Vivo
Lui y colaboradores <sup>(37)</sup>	50	M	Cirrosis hepática, infección por VHB	Julio de 2017	- Umifenovir - Lopinavir/ritonavir - Metilprednisolona - Ig IV - Cefoperazona - IFN-α	Cácula nasal	Vivo
Huang y colaboradores <sup>(38)</sup>	59	M	Carcinoma hepatocelular, infección por VHB	Mayo de 2017	- Umifenovir - Lopinavir/ritonavir - IFN-α Piperacilina/tazobactam	Ventilación invasiva	Muerto

Ig IV: inmunoglobulina intravenosa; rh-GCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano.

telemedicina, higiene de manos, chequeo constante de temperatura y asistir tempranamente a un centro de salud en caso de presentar sintomatología asociada con infección por SARS-CoV-2<sup>(35)</sup>.

## TRATAMIENTO

Para aquellos pacientes que desarrollan enfermedad hepática por SARS-CoV-2, el manejo no está bien definido y se fundamenta en guías estándares<sup>(1,16)</sup>. Sobre el tratamiento se ha estudiado la administración de varios medicamentos (remdesivir, lopinavir, ritonavir, hidroxicloroquina, azitromicina, umifenovir, entre otros). No obstante, en pacien-

tes con enfermedad hepática preexistente o aquellos que la desarrollan durante la infección, debe evaluarse el riesgo de hepatotoxicidad, las interacciones farmacológicas y recomendaciones de uso (**Tabla 2**) para evitar agravar el cuadro clínico<sup>(1,39)</sup>.

Para pacientes con enfermedad hepática preexistente que se infecta con SARS-CoV-2 hay mayor evidencia del manejo dependiendo de la entidad que presenten (**Tabla 3**), en general se recomienda la hospitalización si presentan factores de riesgo que puedan suponer un evento grave (hipertensión, diabetes, obesidad, cirrosis, carcinoma hepatocelular o trasplante hepático), la inclusión de tratamientos antivirales, seguir las guías de manejo para enfer-

**Tabla 2.** Interacciones farmacológicas, afectación hepática y recomendaciones en enfermedad hepática preexistente del uso de fármacos utilizados en el tratamiento de SARS-CoV-2<sup>(39)</sup>

Fármaco	Efectos adversos, recomendación o interacción farmacológica
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguro en HVB y HVC (análogo nucleótido)</li> <li>- Se puede presentar hepatotoxicidad (aumento de ALT)</li> <li>- No presenta interacciones farmacológicas de importancia</li> </ul>
Hidroxicloroquina/azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Excluir deficiencia de G6PD antes de iniciar</li> <li>- Interacción farmacológica con inmunosupresores</li> <li>- Hepatotoxicidad nula o leve</li> </ul>
Lopinavir/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interacción farmacológica con inmunosupresores</li> <li>- Contraindicado en pacientes que consumen inhibidores mTOR</li> <li>- Bajo riesgo de hepatotoxicidad</li> </ul>
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevación de ALT es frecuente</li> <li>- No se recomienda en pacientes con cirrosis descompensada</li> <li>- Podría reactivar el VHB</li> </ul>
Glucocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumenta el riesgo de desarrollar otras infecciones (peritonitis bacteriana espontánea)</li> <li>- Aumenta la diseminación viral en pacientes con cirrosis descompensada</li> <li>- Se debe realizar profilaxis antimicrobiana</li> <li>- Podría reactivar el VHB</li> </ul>
Umifenovir (Arbidol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interacción farmacológica con inhibidores e inductores de la CYP3A4</li> <li>- Metabolismo es potencialmente hepático</li> </ul>
Favipiravir/favilavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metabolismo hepático (aldehído oxidasa y xantina oxidasa)</li> <li>- Elevación de ALT y rara vez de AST</li> </ul>
Sofosbuvir/ribavirina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buen resultado en pacientes con VHC y cirrosis descompensada</li> <li>- Ribavirina puede causar anemia hemolítica</li> </ul>
Baricitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento leve y transitorio de ALT</li> <li>- No administrar en cirrosis descompensada</li> </ul>
Emapalumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento leve y transitorio de ALT semanas luego del inicio del tratamiento</li> <li>- Podría reactivar TBC, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, herpes zóster y VHB</li> </ul>
Anakinra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presenta bajo metabolismo hepático</li> </ul>

CYP3A4: citocromo P450 3A4; G6PD: glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero; TBC: tuberculosis. Adaptado de: Boettler T et al. JHEP Rep. 2020;2(3):100113.

**Tabla 3.** Recomendaciones en el manejo de pacientes con enfermedad hepática preexistente y SARS-CoV-2<sup>(39)</sup>

Enfermedad o compromiso hepático	Recomendación
Todos los pacientes con enfermedad hepática preexistente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospitalizar si hay factores de riesgo</li> <li>- Iniciar manejo con antivirales</li> <li>- Acetaminofén, dosis máxima de 2-3 g/día</li> </ul>
Cirrosis descompensada o hipertensión portal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No administrar AINE</li> <li>- Continuar con el manejo farmacológico de la enfermedad para evitar complicaciones</li> </ul>
HBV crónica con baja carga viral	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento con análogos de nucleótidos</li> </ul>
Hepatitis autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manejo con glucocorticoides (no hay evidencia del pronóstico en estos pacientes)</li> </ul>
Carcinoma hepatocelular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapias regionales y con inhibidores de puntos de control deben posponerse</li> <li>- El uso de inhibidores de cinasas se debe acordar con el especialista en pacientes con COVID-19 no grave</li> </ul>
Trasplante hepático	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajustar dosis de calcineurínicos e inhibidores mTOR de acuerdo con la terapia antiviral</li> </ul>

AINE: antiinflamatorio no esteroideo. Adaptado de: Boettler T et al. JHEP Rep. 2020;2(3):100113.

medad hepática y prevenir sobredosis de acetaminofén con dosis de 2-3g/día<sup>(39)</sup>.

## CONCLUSIONES

El SARS-CoV-2 produce principalmente una afectación del sistema respiratorio, y es la principal preocupación del sector salud de los países del mundo; sin embargo, la afectación de distintos órganos y sistemas ha sido frecuente en pacientes infectados durante esta pandemia, lo que hace necesario

tener en cuenta la sintomatología extrapulmonar como manifestaciones atípicas de la enfermedad. Asimismo, la alteración de la bioquímica hepática parece ser un factor de mal pronóstico en estos pacientes. Aunque no existe tratamiento específico para las complicaciones hepáticas, sí se han emitido recomendaciones para mitigar el daño en pacientes con enfermedad hepática preexistente o que la desarrollan durante el curso de la infección, dirigidas al uso racional de fármacos específicos para el hígado o de tratamientos frente al SARS-CoV-2 con potencial de hepatotoxicidad.

## REFERENCIAS

- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):428-430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- Cai Q, Huang D, Yu H, 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. J Hepatol. 2020;73(3):566-574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol. 2020;41(12):1100-1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
- Araf Y, Faruqui NA, Anwar S, Hosen MJ. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. Int Microbiol. 2021;24(1):19-24. <https://doi.org/10.1007/s10123-020-00152-y>
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021;19(3):141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Campos DMO, Fulco UL, de Oliveira CBS, Oliveira JIN. SARS-CoV-2 virus infection: Targets and antiviral pharmaceutical strategies. J Evid Based Med. 2020;13(4):255-260. <https://doi.org/10.1111/jebm.12414>
- Kumar A, Prasoon P, Kumari C, Pareek V, Faiq MA, Narayan RK, Kulandhasamy M, Kant K. SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. J Med Virol. 2020;92(10):1000-1006. <https://doi.org/10.1002/jmv.25800>

- 2021;93(3):1343-1350.  
<https://doi.org/10.1002/jmv.26615>
- 9. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
  - 10. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [internet]. Organización Mundial de la Salud; 2020 [consultado el 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
  - 11. Colombia confirma su primer caso de COVID-19. Boletín de Prensa No 050 de 2020. Boletín de prensa [internet]. Ministerio de Salud y Protección Social; 2020 [consultado el 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-confirma-su-primer-caso-de-COVID-19.aspx>
  - 12. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [internet]. JHU [el 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
  - 13. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):335-337. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
  - 14. 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. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
  - 15. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):13-17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>
  - 16. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):18-24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>
  - 17. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):3-8. <https://doi.org/10.1016/j.agj.2020.03.002>
  - 18. Seow JJW, Pai R, Mishra A, Shepherdson E, Lim TKH, Goh BKP, Chan JKY, Chow PKH, Ginhoux F, DasGupta R, Sharma A. Single-Cell RNA-seq Reveals Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Transmembrane Serine Protease 2 Expression in TROP2+ Liver Progenitor Cells: Implications in Coronavirus Disease 2019-Associated Liver Dysfunction. *Front Med.* 2021;22(8):603374. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.603374>. PMID: 33968947; PMCID: PMC8100026.
  - 19. Sarin SK. "Fast, faster, and fastest: science on the run during COVID-19 drama"-do not forget the liver". *Hepatol Int.* 2020;14(4):454-455. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10042-0>
  - 20. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020;40(6):1278-1281. <https://doi.org/10.1111/liv.14470>
  - 21. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, Zhou J, Shi G, Fang N, Fan J, Cai J, Fan J, Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv.* 2020;2020.02.03.931766. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
  - 22. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>
  - 23. The COVID-19 Investigation Team, Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States [internet]. *medRxiv.* 2020 [consultado el 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1.full.pdf>
  - 24. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):S29-S30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
  - 25. Qi X, Liu C, Jiang Z, Gu Y, Zhang G, Shao C, Yue H, Chen Z, Ma B, Liu D, Zhang L, Wang J, Xu D, Lei J, Li X, Huang H, Wang Y, Liu H, Yang J, Pan H, Liu W, Wang W, Li F, Zou S, Zhang H, Dong J. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 who develop liver injury. *J Hepatol.* 2020;73(2):455-458. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.010>
  - 26. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
  - 27. Omrani-Nava V, Maleki I, Ahmadi A, Moosazadeh M, Hedayatizadeh-Omrani A, Roozbeh F, Nahanghi H, Alizadeh-Navaei R. Evaluation of Hepatic Enzymes Changes and Association with Prognosis in COVID-19 Patients. *Hepat Mon.* 2020;20(4):e103179. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.103179>
  - 28. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int.* 2020;40(6):1321-1326. <https://doi.org/10.1111/liv.14449>
  - 29. Li L, Li S, Xu M, Yu P, Zheng S, Duan Z, Liu J, Chen Y, Li J. Risk factors related to hepatic injury in patients with coronavirus disease 2019 [internet]. *medRxiv.* 2020 [consultado el 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20028514v2.full.pdf>

30. Xiao Y, Pan H, She Q, Wang F, Chen M. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):528-529. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30080-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30080-7)
31. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451-453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>
32. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Chen YP, Liu WY, George J, Zheng MH. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism.* 2020;108:154244. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>
33. Saigal S, Gupta S, Sudhindran S, Goyal N, Rastogi A, Jacob M, Raja K, Ramamurthy A, Asthana S, Dhiman RK, Singh B, Perumalla R, Malik A, Shanmugham N, Soin AS. Liver transplantation and COVID-19 (Coronavirus) infection: guidelines of the liver transplant Society of India (LTSI). *Hepatol Int.* 2020;14(4):429-431. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10041-1>
34. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):532-533. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30116-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30116-3)
35. Liu H, He X, Wang Y, Zhou S, Zhang D, Zhu J, He Q, Zhu Z, Li G, Sun L, Wang J, Cheng G, Liu Z, Lau G. Management of COVID-19 in patients after liver transplantation: Beijing working party for liver transplantation. *Hepatol Int.* 2020;14(4):432-436. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10043-z>
36. Qin J, Wang H, Qin X, Zhang P, Zhu L, Cai J, Yuan Y, Li H. Perioperative Presentation of COVID-19 Disease in a Liver Transplant Recipient. *Hepatology.* 2020;72(4):1491-1493. <https://doi.org/10.1002/hep.31257>
37. Liu B, Wang Y, Zhao Y, Shi H, Zeng F, Chen Z. Successful treatment of severe COVID-19 pneumonia in a liver transplant recipient. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1891-1895. <https://doi.org/10.1111/ajt.15901>
38. Huang JF, Zheng KI, George J, Gao HN, Wei RN, Yan HD, Zheng MH. Fatal outcome in a liver transplant recipient with COVID-19. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1907-1910. <https://doi.org/10.1111/ajt.15909>
39. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100113. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>