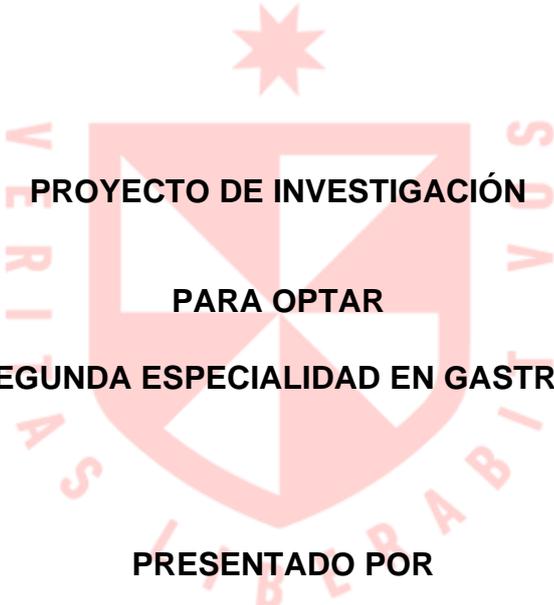


**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON  
INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU IMPACTO EN EL PRONÓSTICO DE LA  
ENFERMEDAD EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA- LIMA-  
PERÚ 2020.**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
JOSE ANTONIO PREGUNTEGUI GARRAFA**

**ASESOR  
JORGE MEDINA GUTIERREZ**

**LIMA - PERÚ  
2024**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD E MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES  
CON INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU IMPACTO EN EL  
PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD EN EL HOSPITAL  
NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA- LIMA-PERÚ 2020.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
JOSE ANTONIO PREGUNTEGUI GARRAFA**

**ASESOR  
MAG. JORGE MEDINA GUTIERREZ**

**LIMA, PERÚ**

**2024**

## ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	3
1.2 Formulación del problema	7
1.3.1 Objetivo general	7
1.3.2 Objetivo específicos	7
1.4 Justificación	8
1.4.1 Importancia de la investigación	8
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	8
1.5 Limitaciones del estudio	9
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>10</b>
2.1 Antecedentes	10
2.2 Bases teóricas	17
2.3 Definición de términos básicos	41
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>47</b>
3.1 Formulación de hipótesis Variables	47
3.1.1 Hipótesis general	47
3.1.2 Hipótesis específicas	47
3.2 Variables y definición operacional	48
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>55</b>
4.1 Tipos y diseño	55
4.2 Diseño muestral	55
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	57
4.4 Técnicas estadísticas para el Procesamiento y análisis de datos	58
4.5 Aspectos éticos	58
<b>RECURSOS Y CRONOGRAMA</b>	<b>58</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>60</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>64</b>
Matriz de consistencia	
Instrumento de recolección de datos	

NOMBRE DEL TRABAJO

**ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU IMPACTO EN EL PRONÓ**

AUTOR

**PREGUNTEGUI GARRAFA, JOSE ANTO**

RECuento DE PALABRAS

**18525 Words**

RECuento DE CARACTERES

**105918 Characters**

RECuento DE PÁGINAS

**72 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**1.5MB**

FECHA DE ENTREGA

**May 24, 2024 3:17 PM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**May 24, 2024 3:19 PM GMT-5**

● **20% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 20% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado
- Fuentes excluidas manualmente

## **CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

En el año 2019, durante el mes de diciembre en la ciudad de Wuhan, capital de Hubei, República Popular de China se reportó por primera vez la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19), una enfermedad causada por infección del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV2) el cual trabajadores del Mercado Mayorista de Mariscos en la ciudad de Wuhan desarrollaron cuadros de neumonía grave. Esta infección se diseminó rápidamente a nivel mundial afectando más de 120 países, es así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de febrero del 2020 lo declaran esta infección como pandemia <sup>(15)</sup>.

Las estadísticas demuestran la magnitud del problema, al 29 de marzo del 2020 ya había 721,817 casos con 142,328 EEUU, 97,689 Italia,82,133 China, 80,119 España,62,095 Alemania y 40,723 Francia, Italia tenía la mayor cantidad de muertos con 19,779 casos. Hasta el 23 de abril de 2020, se habían notificado más de 2,5 millones de casos confirmados y más de 175,000 muertes en todo el mundo.

En Perú, el 6 de marzo de 2020, se dio a conocer el primer caso de coronavirus (COVID-19) posiblemente transportado por un ciudadano peruano de 25 años que llegó al país luego de haber estado en España, Francia y República Checa, distribuyéndose el virus con gran rapidez por las diversas regiones de todo el país pese a las medidas preventivas ordenada por el gobierno peruano (cuarentena, mascarilla, lavado de manos y distancia social) colapsando dramáticamente los servicios de salud ,especialmente los servicios de emergencia , hospitalizaciones y unidades de cuidados intensivos (UCI) el cual estuvieron abarrotadas desnudando la precariedad de los sistemas de salud que lo venimos padeciendo desde hace más de 30 años <sup>(15)</sup>.

Hasta la fecha el Perú es uno de los países más infectados del mundo ocupando el sexto lugar a nivel mundial y el tercer lugar en América Latina y el Caribe con más de 349,500 infectados y 12,998 fallecidos, inclusive se presume de que existe más fallecidos debido a que no se ha estado informando con gran precisión todos los

casos de fallecimientos por neumonía CoV-19 ya que los sistemas de vigilancia no han estado funcionando adecuadamente desde el inicio <sup>(15)</sup>.

De acuerdo a su sala situacional del Perú según departamentos, **Lima capital** sigue ocupando el primer lugar en casos de infecciones por coronavirus con 177.692 pacientes infectados y 5.497 fallecidos (tasa de letalidad del 3.72%). Así mismo la incidencia fallecidos por etapa de vida es más frecuente en adultos mayores con 9,281 y menor en adolescentes; según la edad los fallecimientos son más frecuentes en el adulto mayor (60 a 80 años) siendo más frecuente en los hombres con 9,446 (70.58%) que en mujeres con 3,938(29.42%) <sup>(15)</sup>.

Durante la pandemia en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza se atendieron aproximadamente 50 a 80 nuevos casos por día de infección de coronavirus en área de triaje de emergencia, muchos de ellos pasaron a hospitalización y en menor medida ha Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) según la gravedad de la enfermedad y se reportaba aproximadamente 3 a 6 muertes por día.

A partir de marzo del 2020 en HNAL lugar donde vengo realizando mi residentado médico en la especialidad de gastroenterología, constato que en mi práctica clínica en las áreas de emergencia hay incremento en la demanda de atención de pacientes con cuadros de distrés respiratorio con infecciones por SARS-Cov-2 (tos, fiebre, sudoración, polipnea, etc.) y que muchos de los pacientes que presentaban la enfermedad por COVID-19 presentaban también manifestaciones gastro intestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, etc.) pero además alteraciones laboratoriales dentro de ellas alteraciones la del perfil hepático (Aspartato aminotransferasas (TGO), Alanina amino transferasa (TGP), Bilirrubinas totales (BT), Fosfatasa alcalina (FA), etc.) según la sintomatología y la gravedad y que algunas ocasiones terminaban en el deceso del paciente infectado por el SARS-CoV-2.

Se encontraron varios estudios relacionados al tema y que la alteración de la función hepáticas en paciente con infección por COVID-19 podrían desarrollarse a la injuria que sufre el hígado por varios factores <sup>(13)</sup>:

1.- Deterioro inmunológico después de la infección por COVID-19: los biomarcadores de inflamación, incluida la proteína C reactiva (PCR), la ferritina

sérica, la LDH, el dímero D, la IL-6 y la IL-2, estuvieron significativamente elevados en pacientes graves con COVID-19 <sup>(13)</sup>.

2.- Citotoxicidad directa como resultado de la replicación viral activa en células hepáticas: el SARS-CoV-2 se une a las células diana a través de ACE2. Debido a que ACE2 se expresa abundantemente en el hígado y, en particular, en las células epiteliales biliares, el hígado es un objetivo potencial para la infección directa, lo que sin embargo aún no se ha demostrado <sup>(13)</sup>.

3.- Hipoxia-anoxia: la hepatitis hipóxica como consecuencia de la anoxia es frecuente en casos graves <sup>(13)</sup>.

4.- Lesión hepática inducida por fármacos (DILI): las directrices clínicas iniciales recomendaban agentes antivirales para la COVID-19, y algunos de ellos, incluidos lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina, tocilizumab, uminefovir <sup>(13)</sup>.

5.- Reactivación de enfermedad hepática preexistente: los pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente pueden ser más susceptibles al daño hepático por SARS-CoV-2. Los fármacos biológicos como tocilizumab y baricitinib también podrían provocar la reactivación del VHB y, por tanto, provocar un deterioro de la función hepática. Por otro lado, aún se desconoce si la infección por SARS-CoV-2 exacerba la colestasis en personas con enfermedad hepática colestásica subyacente <sup>(13)</sup>.

Con respecto a las manifestaciones clínicas la enfermedad por COVID-19, se caracteriza por presentar principalmente síntomas respiratorios (fiebre, tos, disnea y fatiga, que se acompañan de evidencia radiográfica de neumonía), sin embargo, hoy se sabe que dichos síntomas podrían estar acompañados con síntomas también gastrointestinales (dolor abdominal, diarreas, náuseas, vómitos, anorexia, eructos, anosmia etc.) poniendo en evidencia que esta enfermedad del COVID-19 no solo afecta el pulmón, sino que también afectaba otros órganos dentro de ellas la parte gastrointestinal y hepática <sup>(3)</sup>.

En esta enfermedad del COVID-19 se encontraron también que muchos pacientes con infección por COV-19 presentaban comorbilidades y enfermedades hepáticas preexistentes que podrían complicar el pronóstico de la enfermedad. Muchas investigaciones han identificado varios factores de riesgo que estaban asociado con el pronóstico y la gravedad de la infección por el SARS-CoV-2 y más aún si estaban

asociados con alteración del perfil hepático, entre ellos el sexo, la raza, la edad, la hipertensión (HTA), la diabetes, la obesidad, enfermedad renal crónica (ERC), asma, EPOC, fibrosis pulmonar, intubación y terapia de remplazo renal (TRR). Asociado también a los antecedentes se debe prestar bastante atención a los pacientes que presentan enfermedades hepáticas preexistentes (hepatitis viral B y C, Cirrosis Hepáticas, Colangitis Biliar Primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatosis Hepática No Alcohólica (NASH), cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, hepatocarcinoma, etc.) ya que también podrían influir en el pronóstico de la enfermedad <sup>(1,2,3,5,7,8,9,11,12)</sup>.

Ante esta discrepancia que existe entre la alteración de las pruebas hepáticas relacionado a infección por COVID-19 actualmente en las investigaciones que he podido realizar existen más de 40 estudios que tratan este tema y que por ser aún una enfermedad muy reciente existen aún pocos estudios que explicarían esta correlación presentándose muchas interrogantes. hasta el momento no está claro si el mecanismo que causa daño hepático en la infección por SARS-CoV-2 es el resultado de la propia infección, de sus mecanismos fisiopatológicos o del tratamiento utilizado para dicha infección, tampoco existen muchos estudios relacionados al daño hepático y el impacto que produce esta en el pronóstico de la enfermedad <sup>(4,5,6,7,8,9,10)</sup>.

En líneas generales existen muchas interrogantes respecto a la infección del virus cov-19 y su correlación con las alteraciones de la función hepática que merecen ser investigados desde diferentes ángulos, para esto es necesario analizar las opiniones divergentes en los diversos ensayos clínicos que con este motivo se han editado y superar los vacíos de conocimiento, entonces: ¿cuáles son las alteraciones de las pruebas de función hepática en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?

## **1.2 Formulación del problema.**

- ¿Cuáles son las alteraciones de las pruebas de función hepática en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?

**1.3 objetivos.** son objetivos de la presente investigación:

### **1.3.1 General. –**

- Analizar las alteraciones de las pruebas de función hepática en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.

### **1.3.2 Específicos. –**

- 1.- Determinar características de las alteraciones de pruebas hepáticas en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.
- 2.- Establecer las comorbilidades que estuvieron más asociados a la alteración del perfil hepático en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.
- 3.- Describir una asociación entre la alteración de las pruebas hepáticas y la medicación utilizada en pacientes por infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.
- 4.- Establecer una asociación entre los cambios en la función hepáticas causados por el sars-cov-2 y su impacto en el pronóstico de la enfermedad en pacientes del hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.

## **1.4 Justificación de la investigación. –**

### **1.4.1 Importancia de la investigación**

Las razones por las que considero importante la presente investigación son los siguientes argumentos:

El tema es actual y altamente relevante ya que teniendo lo resultados tendremos mayores conocimientos que beneficiaran al personal de salud (investigadores de la medicina, médicos internistas, uciólogos, neumólogos, gastroenterólogos, etc.) en

su mejor desenvolvimiento mejorando las capacidades de diagnóstico y tratamiento del paciente.

Mis investigaciones realizadas servirán para otras investigaciones futuras de mayor extensión o de diseños más complejos. Así mismo esta investigación servirá para mejorar los servicios de salud ya que las conclusiones de este estudio proporcionarán una orientación en la implementación de nuevos protocolos en el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19. Si bien es cierto existen algunas investigaciones relacionadas con alteraciones hepáticas en paciente infectados por SARS-CoV-2, hasta el momento no existen estudios relacionados con el tema realizados en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL). Conociendo los nuevos resultados de esta investigación conoceremos el impacto de esta enfermedad y las medidas que se debería tomar para disminuir el riesgo de mortalidad de infección por SARS-Cov-2.

Como residente de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza-Lima-Perú tengo especial interés en investigar todo lo relacionado con la especialidad que voy a optar, pienso que es una gran oportunidad de ampliar mis conocimientos y lograr experiencia al lado de profesionales de reconocida trayectoria.

#### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad. –**

En mi servicio de gastroenterología al plantear mi proyecto de investigación a mis asistentes y residentes acotaron que la investigación que realizaré es viable. El estar laborando en el Hospital Arzobispo Loayza me facilita coordinar con los directivos y profesionales de dicho nosocomio, además, cuento con el apoyo del jefe del Servicio de Gastroenterología del HANL y con el permiso del director de este hospital para la realización de dicho proyecto de investigación.

Este estudio que realizaré es factible por diversas razones:

- Cuento con el número adecuado de casos clínicos relacionados al tema ya que en esta enfermedad se hizo pandemia y se obtendrá un número adecuado de sujetos elegibles en este estudio.

- Cuento con el tiempo suficiente para realizar la presente investigación de aproximadamente un año, tiempo que será utilizado para obtener los datos adecuados de los pacientes en la presente investigación.
- También cuento con recursos financieros necesarios (garantizados con mis propios recursos) y materiales suficientes (elementos tecnológicos, computadora, laptop, impresoras y otros).
- Cuento con los recursos humanos necesarios para la ejecución de la investigación en cual está integrado por mi asesor y mi persona comprometido con la salud y como tal estoy dispuesto a poner todo mi esfuerzo en hacer posible esta investigación para el logro de sus objetivos.

Así mismo mi estudio es políticamente factible al investigar sobre el problema ya que cuento con el permiso del hospital donde se recolectarán los datos. Finalmente, no existe ningún problema ético para investigar el problema, toda vez que va en bien de la salud.

### **1.5 Limitaciones del estudio. –**

Este estudio que realizaré puede tener algunas limitaciones ya que en algunas situaciones no se podrá hacer un seguimiento completo de aquellos pacientes que fueron infectados por el SARS-CoV-2 como son el caso de pacientes con infección leve que fueron atendidos por consulta externa o por emergencias y que fueron dados de alta a las pocas horas después Así mismo en algunas ocasiones no todas las historias clínicas de pacientes con infección por COVID -19 que fueron hospitalizados podrán estar completas desde el punto de vista laboratorial (no presentaran exámenes de perfil hepático), por lo que se seleccionaran y no entrarán en el estudio.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes. -**

Existen varios estudios relacionados con lesión hepática e infección por COV-19 :

Meaghan Phipps et al, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en EEUU (hospital New YORK.Presbyteran) en la cual de los 3,381 de pacientes 2,227 dieron positivo y tuvieron alteración de alanina amino transferasa (ALT) en mayor proporción. Además, dichas alteraciones que estuvieron graves estuvieron asociados a marcadores inflamatorios (ferritina y la IL-6). Se concluyó que, si bien las lesiones hepáticas agudas eran leves, un 6,4% eran graves y que tenían mayor riesgo de mortalidad <sup>(1)</sup>.

Qingxian Cai et al. Demostraron en un estudio en el hospital de Shenzhen, China. Que de 417 pacientes con COVID-19, 318 (76,3%) tuvieron resultados anormales en las pruebas hepáticas y 90 (21,5%) sufrieron lesión hepática durante la hospitalización con alanina aminotransferasa (ALT=TGP): 49 (23,4%), aspartato aminotransferasa (AST=TGO) :31 (14,8%), Y Bilirrubinas totales (BT): 24 (11,5%) y GGT 51 (24,4%). Los niveles de gamma-glutamil transferasa (CGT) se elevaron a más de 3 veces el límite superior normal, respectivamente y se concluyó que los pacientes con pruebas hepáticas anormales tenían un mayor riesgo de progresar a una enfermedad grave <sup>(2)</sup>.

El estudio más grande publicado hasta la fecha, que incluyó a 5700 pacientes, encontró que tanto la AST como la ALT estaban comúnmente elevadas (58,4 % y 39,0 % de los pacientes, respectivamente), Cai Q et al. encontró que la GGT estaba elevada más de 3 x LSN en el 41% de los pacientes, y en otro estudio, la GGT estaba elevada en casos graves, pero eso no se asoció con un aumento de ALP <sup>(10)</sup>.

Un estudio retrospectivo multicéntrico de 10 hospitales en Wuhan, China, de 5771 pacientes con neumonía por COVID-19 documentó la mediana de días desde el inicio de los síntomas hasta el daño orgánico agudo y reveló que la lesión hepática aguda ocurre más adelante en el curso de la COVID-19. La lesión hepática aguda (ALT >3x LSN) ocurrió el día 17 [IQR, 13-23] después del inicio de los síntomas y siguió al desarrollo de SDRA, lesión cardíaca aguda y lesión renal aguda. Los niveles de AST se asociaron con la mayor mortalidad por todas las causas, el riesgo aumentó 4,8 veces con AST entre 40 y 120 U/L y 14,9 veces con AST >120 U/L después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades <sup>(9)</sup>.

MS y colaboradores registraron, en una muestra de 100 pacientes, dos casos de insuficiencia hepática fulminante, en aquellos que tenían cambios previos en las enzimas hepáticas. Jiang S y colaboradores, en una muestra de 131 pacientes con COVID-19, mencionaron que 76 (58 %) de ellos tenían daño hepático, de los cuales el 81,5 % correspondía a los casos más graves. Tres estudios mencionaron la presencia de muerte por lesión hepática grave. Jin A y colaboradores, con 45 casos, mencionaron que solo un paciente evolucionó con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y llegó a la muerte; el de Zhang B y colaboradores, en el cual, de los 64 pacientes con daño hepático, solo uno evolucionó hasta la muerte. <sup>(14)</sup>

Wang Y y otros autores mencionaron que el aumento del nivel de estas enzimas estaba relacionado no solo con la gravedad de la enfermedad, sino también con una mayor incidencia de tos. Zhang G y colaboradores asociaron un aumento de las enzimas ALT y AST, y una reducción del nivel de proteínas totales con un mayor riesgo de ingreso a la UCI, ventilación mecánica y muerte, en los que aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba daño de la función hepática. Esta condición también fue citada por Cai Q y colaboradores, cuando identificaron a 298 pacientes con COVID 19, de los cuales 44 (14,8 %) tenían daño hepático, y fue más común en aquellos que manifestaron un cuadro clínico más grave. Sin embargo, no aclararon cuántos de ellos se consideraron casos graves. Chen LY y colaboradores mencionaron que, de una muestra de 502 individuos, 301 (60 %) pacientes tenían función hepática anormal al ingreso y esta condición se correlacionó con el empeoramiento en la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2; esta progresión también se mencionó en el artículo de Xie H y colaboradores <sup>(14)</sup>.

Al analizar la posibilidad de muerte intrahospitalaria, Zhou F y colaboradores(41) mencionaron que la ALT elevada era uno de los factores para incrementar este riesgo, condición también registrada en otros estudios. Lei F y colaboradores consideraron que el riesgo de mortalidad por todas las causas aumentó significativamente 4,81 veces cuando se alteró la AST. Chen J y colaboradores observaron que los niveles bajos de albúmina se encuentran entre los factores asociados con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratorio grave (14). El metaanálisis de Kunutsor y colaboradores (16 estudios y 10,540 pacientes, todos de China) demostró que el nivel de AST y ALT al ingreso predijo enfermedad grave

(nueve estudios), mientras que AST se asoció con una mayor mortalidad en un metaanálisis de sólo tres estudios. En un solo estudio, los niveles de fosfatasa alcalina y GGT al ingreso pre dijeron la mortalidad <sup>(17)</sup>.

Sultan y su equipo de investigación revisaron 47 estudios en los que incluyeron a 10,890 pacientes; la incidencia de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT) anormales al ingreso fue de 15%. Por su parte, Wang y otros revisaron 21 estudios (3,024 pacientes), donde de 2.6 a 53% tuvo enzimas hepáticas (AST e ALT) anormales. Tanto Parohan y colaboradores como Youssef y su equipo de investigación realizaron sendos metaanálisis independientes con la información de 20 estudios retrospectivos (3,248 pacientes). Ambos metaanálisis demostraron que los pacientes con hipoalbuminemia, elevación de AST, ALT y bilirrubina total cursaron con enfermedad grave en mayor frecuencia.4,8 Mao y su equipo analizaron 35 estudios, incluyendo 6,686 pacientes, donde la prevalencia acumulada de alteraciones hepáticas en pacientes infectados por SARS CoV-2 fue de 19%. Su metaanálisis demostró que la incidencia de alteraciones hepáticas es más común en pacientes graves, particularmente entre los pacientes en Wuhan, China <sup>(6)</sup>.

Otro estudio de Wuhan informó anomalías en las pruebas de función hepática (LFT) en el 43% de los casos. Las elevaciones de aspartato aminotransferasa (AST) fueron más comunes que la alanina aminotransferasa (ALT) (35% frente a 28%), mientras que la bilirrubina total se elevó solo en el 18% . Aunque la mayoría de los casos tenían sólo un grado leve a moderado de alteraciones del LFT, también se informó un caso de lesión hepática grave con elevación profunda de ALT y AST <sup>(5)</sup>.

El análisis de Guan et al de los datos informados a la Comisión Nacional de Salud de China encontró elevación de AST, ALT y bilirrubina total en el 22,2%, 21,3% y 10,5% de los casos, respectivamente. Los trastornos del LFT se observaron con mayor frecuencia en los casos graves (AST 39,4% frente a 18,2%: ALT 28,1% frente a 19,8% y BT 13,3% frente a 9,9%; graves frente a no graves, respectivamente) <sup>(5)</sup>.

Un estudio de Nueva York informó una elevación leve (2-5 × LSN) de AST y ALT en el 13,8% y el 11,5% de los casos al ingreso. Se observaron elevaciones graves (> 5 × LSN) de AST y ALT en el 2,8% y el 1,9%. El 4,3% tenía bilirrubina anormal

(> 1,2 mg/dL), el 11,9% tenía fosfatasa alcalina anormal y el 24% tenía un INR > 1,13. Las anomalías del LFT, especialmente las elevaciones de AST, se asociaron con enfermedad grave y mayor mortalidad <sup>(5)</sup>.

Una gran revisión sistemática de 11 estudios que evaluaron los parámetros de laboratorio del hígado de 2541 pacientes infectados con SARS CoV-2 mostró los siguientes resultados; AST y/o ALT elevados (25%), LDH elevado (20%), bilirrubina elevada (3%) y ALP normal en casi todos los casos, lo que puede indicar una lesión hepática limitada directa relacionada con el virus debido al patrón de sobreexpresión de ACE2 en los colangiocitos <sup>(10)</sup>.

durante el curso de la enfermedad de COVID-19 mostró que el porcentaje de pacientes con ALT y AST elevados fue del 12,6 % en los casos leves frente al 46,2 % en los casos graves. La mayoría de los pacientes experimentaron elevaciones de ALT entre los días 4 y 17 de su hospitalización, con una media de (7,3 y 10,7 días) en los casos graves y leves respectivamente. Durante el tratamiento, el 19% de los pacientes tuvieron parámetros elevados de función hepática, pero la mayoría de los pacientes solo tuvieron elevaciones leves y aisladas de ALT y AST. La mayoría de los pacientes fueron dados de alta con marcadores hepáticos normales <sup>(10)</sup>.

También hay varios estudios relacionados a los síntomas gastrointestinales asociado a la infección por COV-19. Un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de Massachusetts informó al menos un síntoma gastrointestinal en hasta dos tercios (61,3%) de los casos. Estos síntomas incluyeron anorexia (34,8%), diarrea (33,7%) y náuseas (26,4%). Alrededor del 20% experimentó síntomas gastrointestinales aislados, mientras que el 14% desarrolló estos síntomas antes de la aparición de otras manifestaciones de la enfermedad <sup>(5)</sup>.

Un estudio transversal encontró síntomas gastrointestinales en más de la mitad (50,5%) de los casos en la presentación inicial. La gravedad de estos síntomas se correlacionó con la gravedad general de la enfermedad y anomalías significativas de la función hepática (5). En una cohorte china de 138 pacientes con COVID-19, 14 (10,1%) pacientes tuvieron síntomas de diarrea y náuseas durante 1 a 2 días antes de reportar fiebre y disnea (8).Pan L y colaboradores(29), al evaluar los síntomas digestivos y cambios en las enzimas hepáticas (ALT y AST), en una

muestra de 204 afectados con COVID-19, observaron que en 49 pacientes que presentaban aumento de ALT y AST, 38 mencionaron síntomas digestivos. Concluyeron que aquellos que tenían síntomas digestivos tenían más probabilidades de tener daño hepatocelular y, en consecuencia, cambios enzimáticos <sup>(14)</sup>.

Si bien en la mayoría (80%) se reporta un fenotipo de enfermedad leve, los estudios epidemiológicos han indicado una mayor mortalidad en los ancianos (> 60 años). Los estudios iniciales de China estimaron una tasa de mortalidad infantil entre 1,36% y 33% y reportaron la mayoría (80%) de las muertes en personas mayores (> 60 años). Las cifras oficiales publicadas más tarde por el gobierno chino indicaron que era del 3,17% <sup>(5)</sup>.

Amerita un estudio más amplio la alteración de la función hepática en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas preexistentes e infección por el COVID-19:

Singh et al realizaron un estudio comparativo de pacientes con y sin Enfermedad hepática crónica preexistente. Su estudio, que incluyó a 2780 pacientes, informó elevaciones similares en ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total en ambos grupos, lo que sugiere que la lesión hepática asociada a COVID-19 es una razón más probable para los trastornos del LFT <sup>(5)</sup>.

Un metaanálisis de 11 estudios observacionales que incluyeron a 2043 pacientes positivos a COVID-19 mostró que la prevalencia de la enfermedad hepática crónica entre ellos oscilaba entre el 3% y el 11%. Oyelade et al. realizó un metaanálisis que reveló que los pacientes con una enfermedad hepática preexistente tienen un mayor riesgo de infección grave por COVID-19 (57,33%) y una mayor mortalidad (17,65%) <sup>(10)</sup>.

una gran cohorte francesa retrospectiva de >259 000 pacientes hospitalizados con COVID-19, incluidos >15 000 con Enfermedad hepática crónica preexistente, demostró que los pacientes con cirrosis descompensada tenían un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 (4). Una gran cohorte multicéntrica demostró que la descompensación hepática estaba fuertemente asociada con la infección por COVID-19, aumentando el riesgo de muerte del 26,2 % al 63,2 %. (10). Los estudios de gran cohorte de 729 pacientes en 29 países demostraron que la mortalidad en pacientes con cirrosis después de la infección por SARS-CoV-2 fue del 32 %, y la

letalidad aumentó gradualmente con cada clase de Child-Pugh (CP) (CLD sin cirrosis: 8%, CP-A: 19%, CP-B: 35%, CP-C: 51%) <sup>(4)</sup>.

En un estudio retrospectivo de Zhang et al. sobre 28 pacientes con cáncer, dos de ellos (7%) con CHC, infectados con COVID-19, informaron que los pacientes que padecían diferentes neoplasias malignas tenían peores resultados en comparación con la población general <sup>(10)</sup>.

El estudio de cohorte más grande que inscribió 1.099 casos de COVID-19 de China mostró que 21 (2,1%) tenían hepatitis B preexistente. La elevación general de ALT se produjo en el 21,3% (158/741) y la elevación de AST en el 22,2% (168/757). Los pacientes graves tenían una mayor probabilidad de elevación de ALT, en comparación con los pacientes no graves (28,1% frente a 19,8%), así como de elevación de AST (39,4% frente a 18,2%). En general, el 10,5% (76/722) de los pacientes presentaron bilirrubina anormal (13). Estudios anteriores han demostrado que los pacientes con SARS con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C tenían más probabilidades de desarrollar hepatitis grave, lo que puede deberse a una mayor replicación viral durante la infección por SARS-CoV-2 <sup>(4)</sup>.

Hasta el día de corte de esta revisión, hay 184 casos de receptores de trasplante hepático infectados por COVID-19 reportados en la literatura. De éstos, 30% tuvo una forma grave de la enfermedad (definida por la necesidad de ventilación mecánica) y 14% falleció <sup>(17)</sup>.

La alteración de la función hepática puede deberse afectada por la medicación automedicada y utilizada en el tratamiento de la infección por COV-19:

Cai et al. demostró que más del 10% de esos pacientes experimentaron niveles elevados de enzimas hepáticas durante la hospitalización, lo que podría atribuirse a los medicamentos utilizados. En un metanálisis realizado por Kulkarni et al. En el que participaron 20.874 pacientes con COVID-19, la incidencia combinada de lesión hepática inducida por fármacos fue del 25,4% <sup>(10)</sup>.

Cai et al. demostró que más del 10% de esos pacientes experimentaron niveles elevados de enzimas hepáticas durante la hospitalización, lo que podría atribuirse a los medicamentos utilizados. En un metanálisis realizado por Kulkarni et al. En el que participaron 20.874 pacientes con COVID-19, la incidencia combinada de

lesión hepática inducida por fármacos fue del 25,4%. Los medicamentos recetados actualmente para COVID-19 (p. ej., oseltamivir, lopinavir/ritonavir y cloroquinas) se metabolizan en el hígado. Por esta razón, siempre que se produzca alguna anomalía en las pruebas hepáticas en pacientes con COVID-19, primero se debe confirmar o descartar la lesión hepática inducida por el fármaco. Se observó que muchos pacientes que padecían COVID19 tenían antecedentes de uso de antipiréticos, comúnmente paracetamol, cuya sobredosis es una etiología bien establecida de lesión hepática <sup>(10)</sup>.

En el estudio realizado por Cao B y sus colegas, lopinavir/ritonavir utilizados para el tratamiento de COVID-19 no mostraron un aumento significativo en la hepatotoxicidad en comparación con el grupo de control, mientras que en el ensayo ELACOI, el 4,8% mostró una elevación de 2,5 veces en las enzimas hepáticas(10).Un estudio reciente informó que la tasa de utilización de lopinavir/ritonavir en pacientes con lesión hepática recientemente desarrollada fue significativamente mayor que en pacientes con función hepática normal después del ingreso <sup>(11)</sup>.

Zha et al. demostraron que 11 de 31 pacientes con COVID-19 recibieron terapia con corticosteroides, y hasta el 70% de los pacientes en estado crítico recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos, lo que indicó que el uso de corticosteroides se asoció con la gravedad de los síntomas <sup>(11)</sup>.

Falcão MB y colegas describieron un caso de hepatotoxicidad tras la ingesta de HCQ en un paciente hospitalizado con síndrome respiratorio agudo debido a COVID-19 <sup>(12)</sup>.

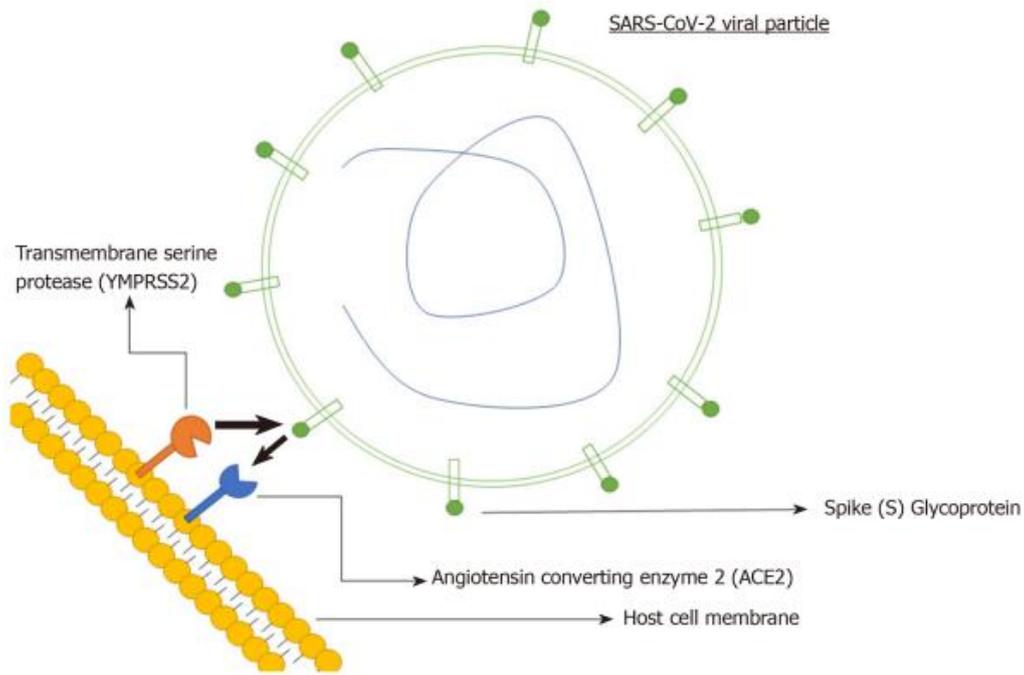
## **2.2 BASES TEÓRICAS.**

### **Virología Del Sars-Cov-2 (Fisiopatología)**

Antes de pasar a estas manifestaciones extrapulmonares de COVID-19, es mejor brindar una breve descripción del virus SARS-CoV-2 para la siguiente discusión. Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae y se encuentran entre los virus de ARN monocatenario más grandes conocidos, con diámetros que oscilan entre 60 y 140 nm. Desde su descubrimiento se han identificado aproximadamente 39 coronavirus diferentes. La mayoría de ellos son zoonóticos y sus huéspedes naturales incluyen mamíferos y aves. Estos virus causan una variedad de

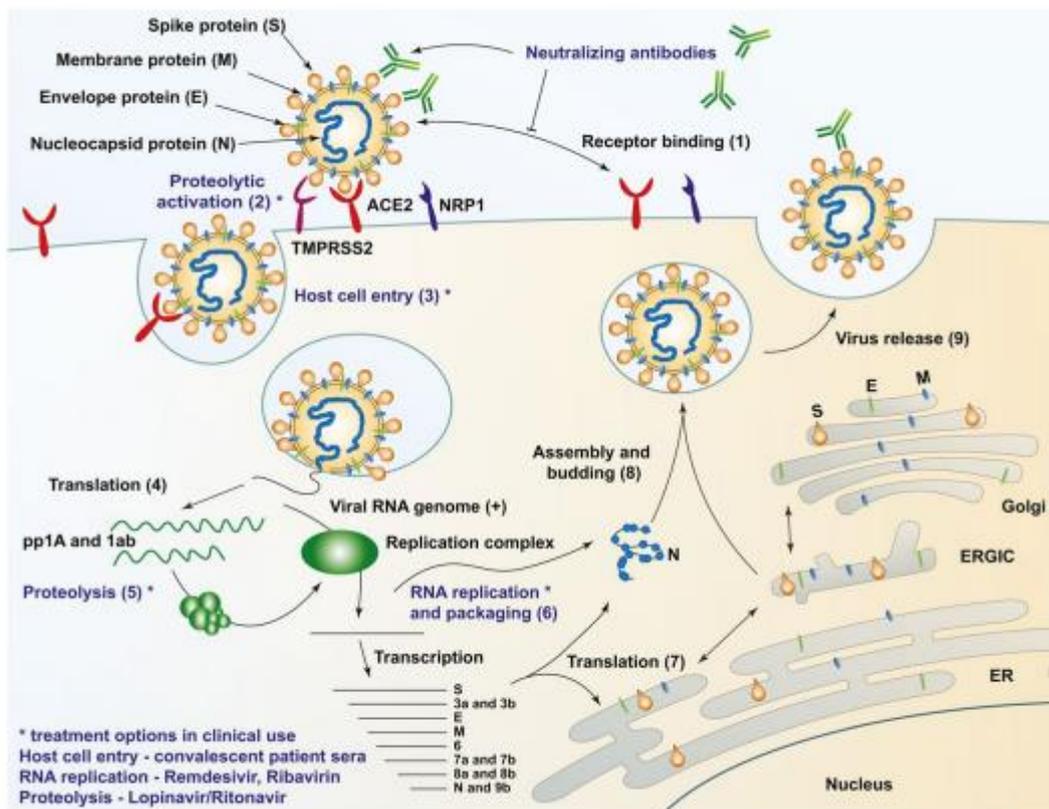
enfermedades que afectan los sistemas respiratorios, intestinal y otros órganos del huésped. Se cree que la mayoría de los coronavirus que pueden infectar a los humanos surgieron de la hibridación entre especies entre animales y humanos. El SARS-CoV-2 es el séptimo y más nuevo miembro de la familia de coronavirus humanos, que también incluye OC43-, 229E-, NL63-, HKU1-, SARS-Cov y MERS-CoV. Los cuatro primeros son endémicos y provocan enfermedades estacionales comunes del tracto respiratorio superior, mientras que los dos últimos (SARS-CoV, MERS-CoV) y el SARS-CoV-2 provocan insuficiencia orgánica múltiple y provocan un brote de neumonía grave que puede provocar la muerte <sup>(4,5)</sup>.

Como la mayoría de los virus, el ciclo de vida del coronavirus tiene cinco pasos clave. Estos incluyen unión, permeación, biosíntesis, maduración y liberación. La unión y la penetración son pasos críticos que dependen del reconocimiento del receptor y de procesos posteriores que permiten que el virus ingrese a la célula huésped (Figura 1,2). Una glicoproteína transmembrana viral llamada espiga (S) es fundamental para este proceso. Funcionalmente, consta de dos subunidades, S1 y S2, y después de la activación dependiente de la proteasa del huésped, el virus se une a su receptor específico, permitiendo la fusión de la membrana viral y del huésped. En el caso del virus SARS-CoV-2, el receptor objetivo es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), y la proteasa de la huésped necesaria para la activación de la glicoproteína S ha sido identificada como una serina proteasa transmembrana llamada TMPRSS2 (Fig. 1, 2) <sup>(4)</sup>



**Figure 2** Entry of viral particle in the host cell. SARS-Cov-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.

Figura 1. Entrada de partícula viral en la célula huésped. SARS-Cov-2: Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 <sup>(4)</sup>.



**FIGURA. 2:**

*Modelo del ciclo de vida del SARS-CoV-2 en células huésped infectadas de pacientes humanos. Después de unirse al receptor ACE2 y al correceptor (1) neuropilina-1 (NRP1) y cebar mediante (2) TMPRSS2, el SARS-CoV-2 ingresa a la célula huésped, donde (3) el ARN viral se libera en el citoplasma. Los ORF 1a y 1ab luego se traducen directamente en (4) poliproteínas grandes que, después de (5) escisión proteolítica, forman el complejo de replicación. (6) Se sintetiza un ARN viral de sentido negativo y se utiliza como plantilla para formar el genoma viral de sentido positivo y los ARNm individuales. (7) La proteína de la nucleocápside se traduce en el citoplasma, mientras que las proteínas de espiga, membrana y envoltura se traducen en el RE y se transportan al Golgi. Las partículas virales que contienen complejos de ARN-nucleocápside, proteínas de espiga y de envoltura (8) se ensamblan en el ERGIC y (9) posteriormente se liberan de las células huésped. Las opciones de tratamiento actuales se dirigen a diferentes etapas del ciclo de vida viral. La entrada del virus puede bloquearse mediante la terapia recientemente aprobada por la FDA con sueros de pacientes convalecientes. La proteólisis de las poliproteínas virales es inhibida por los inhibidores de la proteasa del VIH lopinavir/ritonavir, mientras que la replicación puede ser dirigida por el análogo de nucleótido remdesivir. Los objetivos y compuestos para la terapia antiviral están marcados en azul. Abreviaturas: ERGIC, complejo intermedio ER-Golgi; pp, poliproteína <sup>(7)</sup>.*

El nivel de expresión de los receptores específicos del virus en la célula huésped determina el tropismo del virus. Los estudios han encontrado que ACE2, el receptor objetivo del SARS-CoV-2, se expresa altamente en los pulmones y las vías respiratorias distales, lo que los convierte en un objetivo probable para el SARS-CoV-2 y la causa de la enfermedad. Sin embargo, este receptor ACE2 se expresa ampliamente no sólo en el tejido pulmonar sino también en varios tejidos humanos, incluido el hígado (colangiocélulas, hepatocitos), las células epiteliales del intestino delgado y grueso (enterocitos), corazón (cardiomiocitos), los riñones, túbulos proximales, cerebro), piel, células endoteliales arteriales y venosas y células arteriales del músculo liso <sup>(5,8,9)</sup>.

Muchos de estos tipos de células también tienen una alta coexpresión de TMPRSS2 y son el objetivo del SARS-CoV-2. Zhou y cols. demostraron que la infección de las células por el SARS-CoV-2 depende de la combinación de la proteína S y ACE2. Walls et al. también identificaron la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) humana como un receptor funcional para el SARS-CoV-2 <sup>(4,5)</sup>.

Otros receptores de la célula huésped también pueden mediar en la infección por SARS-CoV-2. Utilizando perfiles de receptores genómicos dirigidos a la proteína S del SARS-CoV-2, Gu et al identificaron 12 receptores de superficie del SARS-CoV-2, incluido ACE2. Entre ellos, ASGR1 y KREMEN1 pueden ser receptores específicos para la infección por SARS-CoV-2, ya que pueden mediar directamente la infección por SARS-CoV-2 independientemente de ACE2 <sup>(4)</sup>.

Esta gran cantidad de receptores de células huésped del SARS-CoV-2 puede explicar por qué el SARS-CoV-2 invade múltiples órganos del cuerpo y causa síntomas clínicos complejos. Los estudios futuros deberían detectar tantos receptores potenciales del SARS-CoV-2 distintos de ACE2 como sea posible en la investigación de COVID-19 <sup>(4,5,8)</sup>.

Otro concepto importante es la afinidad de los virus por receptores específicos. Este no es sólo un factor clave para una proliferación exitosa, sino que también muestra un vínculo con la transmisibilidad y la gravedad de las enfermedades. Esta evidencia se observó durante la pandemia de SARS de 2002-2003. En comparación con la fase anterior de 2002, en la fase de resurgimiento de 2003 se observó una disminución de la patogenicidad y la transmisibilidad, lo que también se correlacionó con una disminución de la afinidad del virus por sus receptores. En este contexto, también es importante el papel de las proteasas del huésped como TMPRSS2. No solo puede promover la entrada de virus, sino también mejorarla. Esto podría permitir que el virus infecte células con una expresión de ACE2 relativamente baja, lo que no es posible con otros métodos. La afinidad de unión del SAR-CoV-2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV-2. Esto puede explicar no solo la alta infectividad sino también la participación de múltiples sistemas orgánicos en la infección por COVID-19 <sup>(4,7,8,9,10)</sup>.

## **FISIOPATOLOGÍA DEL COVID-19**

El sistema inmunológico innato está compuesto por células epiteliales, células dendríticas y macrófagos. Estas células no sólo sirven como primera línea de defensa, sino que también activan el brazo adaptativo del sistema inmunológico mediante el proceso de presentación de antígenos. Las células efectoras de la inmunidad adaptativa son los linfocitos T CD4 y CD8. Las células T CD4 también activan la inmunidad humoral al activar las células B, mientras que las células T

CD8 matan directamente las células infectadas por virus. Ésta es la respuesta inmune natural del cuerpo a cualquier patógeno extraño <sup>(4,7,8)</sup>.

Sin embargo, muchos pacientes con COVID-19 pueden experimentar una sobre activación de esta respuesta inmune normal. Todo esto puede provocar síntomas graves de la enfermedad, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la insuficiencia orgánica múltiple. Estos pacientes tienen niveles elevados de varias citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$  y factor de necrosis tumoral (TNF) <sup>(4,5)</sup>.

Este fenómeno también se llama "tormenta de citocinas". Las concentraciones de estas citoquinas proinflamatorias se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, las respuestas inmunes aberrantes son el mecanismo subyacente de las infecciones graves por COVID-19 <sup>(4)</sup>. Después de ingresar a las células huésped, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se desregula como resultado de la regulación negativa de ACE-2, que se asocia con una disminución de la entrada viral y la escisión celular, lo que lleva a un daño directo mediado por virus de posible daño celular de Angiotensina I y II <sup>(4)</sup>.

El daño de las células endoteliales y la inflamación trombótica conducen a una trombosis tanto microvascular como macrovascular. La inmunidad inducida por virus mediante la inhibición de la señalización del interferón tipo I (IFN), el agotamiento de las células T y la regulación positiva de las citocinas proinflamatorias, en particular la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) <sup>(4,5,7)</sup>. La desregulación y la hiperinflamación inducen hiperactividad por virus SARS: aún no está claro si el nuevo coronavirus (CoV-2) infecta productivamente las células del hígado en casos graves de infección por el nuevo coronavirus (COVID-19). Los datos de expresión del Atlas de hepatocitos humanos muestran que el receptor ACE2 y la proteasa TMPRSS2 se expresan en el hígado, principalmente en colangiocitos y, en menor medida, en hepatocitos, lo que sugiere que es posible que el SARS-CoV-2 invada las células parenquimatosas (Figura 1,2) <sup>(4)</sup>.

Este concepto está respaldado por el hecho de que el SARS-CoV-2 es capaz de invadir y replicarse en los organoides hepáticos y en la línea celular HCC-Huh7. Sin

embargo, aún no se han proporcionado pruebas sólidas de una infección productiva de hepatocitos primarios por SARS-CoV-2, aunque se han detectado partículas y ARN virales en los hepatocitos <sup>(4,5,14,15)</sup>.

### **MECANISMOS DE DAÑO HEPÁTICO EN COVID-19**

El hígado es un objetivo potencial para la infección por SARS-CoV-2 debido a su expresión de ACE2 y otros correceptores. La expresión de ACE2 es 20 veces mayor en los colangiocitos que en los hepatocitos, una notable expresión diferencial del 59,6% al 2,6%. Esto es análogo a las células alveolares tipo 2. ACE2 también se expresa en el endotelio sinusoidal hepático y se expresa altamente en las células de Kupffer residentes. Falta evidencia directa del hepatotropismo específico del virus SARS-CoV-2 <sup>(9)</sup>.

Los presagios de disfunción hepática en casos graves de COVID-19 son una mayor activación de las vías coagulatvas y fibrinolíticas, recuentos de plaquetas relativamente bajos, recuentos de neutrófilos crecientes y proporciones de neutrófilos a linfocitos y ferritina elevada. Si bien estos son marcadores inflamatorios relativamente inespecíficos, reflejan el paradigma de la gravedad de la enfermedad que coincide con la falla de la regulación inmune innata. Esta inmunidad desequilibrada favorece la netosis (trampas extracelulares de neutrófilos) y la activación de la coagulación con una alteración del metabolismo sistémico del hierro como consecuencia de la activación de los macrófagos. Esta alteración del equilibrio inmunológico se correlaciona con el avance de la edad y, por lo tanto, los pacientes mayores que dependen más de esta vía corren potencialmente el riesgo de sufrir una enfermedad por COVID-19 más grave. El daño hepático colateral causado por células T citotóxicas inducidas viralmente y una respuesta inmune innata desregulada es una posible explicación para la observación de enzimas hepáticas alteradas y la gravedad de la enfermedad COVID-19. (Fig.3) <sup>(9)</sup>.

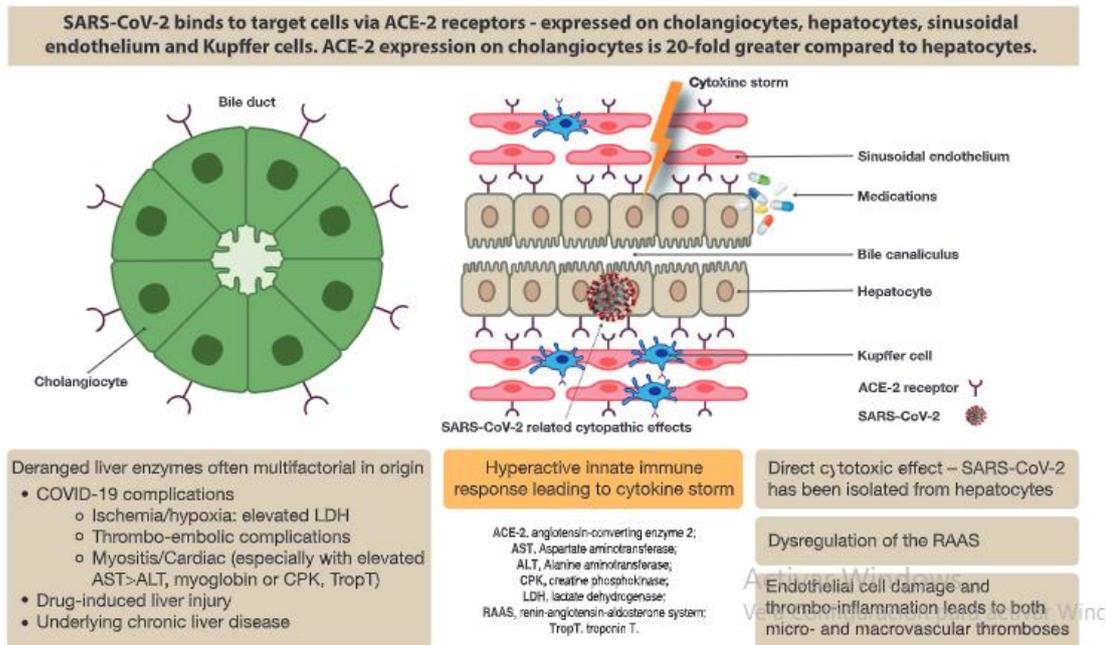
Un estudio reciente que analizó 43 tejidos hepáticos post mortem en pacientes con COVID-19 encontró una endotelopatía procoagulante presente en el hígado que potencialmente media en la inflamación y lesión del hígado. La transeñalización de IL-6 en las células endoteliales sinusoidales del hígado media la endotelopatía, la

expresión en la superficie celular del factor Von Willebrand y la unión de plaquetas que probablemente causan lesión hepática (9).

## RESULTADO DEL LESIÓN HEPÁTICA EN COV-19

La frecuencia informada de bioquímica hepática sérica elevada en pacientes hospitalizados con COVID-19 oscila entre el 10% y el 58% [prevalencia total 19%; IC 95% 9% a 32%]. Principalmente, se han informado niveles elevados de transaminasas, generalmente de 1 a 3 veces el límite superior normal (LSN) y rara vez más de 5 veces el LSN.

Los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) suelen ser más altos que los de alanina aminotransferasa (ALT), y las transaminasas están elevadas al ingreso y generalmente aumentan durante la hospitalización. Se pueden observar niveles de bilirrubina total (BT) normales a moderadamente elevados durante el inicio de la infección por COVID-19. A pesar de la alta expresión de ACE2 en los colangiocitos, rara vez se informaron aumentos significativos en la fosfatasa alcalina sérica (ALP) y se observaron elevaciones leves en los niveles de gamma glutamil transferasa (GGT) hasta en el 50% de los casos (9).



**FIGURA 2.** Mecanismos de lesión hepática en COVID-19 (9).

En general, el daño hepático causado por el COVID-19 suele ser leve y temporal. Sin embargo, el daño hepático es más común en enfermedades graves y parece

estar asociado con el pronóstico de la enfermedad. En este caso, los niveles de AST se asocian con la mortalidad, pero no con la duración de la estancia hospitalaria. Se informó AST sérica >40 UI/L en el 52% de los pacientes que murieron, pero sólo en el 16% de los pacientes que se recuperaron (7,8,9,10).

En pacientes con enfermedad más grave, se observa una disminución del recuento de plaquetas y de los niveles de albúmina. (El 65% de los que murieron murieron, pero solo el 14% de los que se recuperaron tenían niveles de albúmina 3 veces el LSN) ocurrieron 17 días después del inicio de los síntomas [RIQ, 13-23] y continuaron desarrollando SDRA, una lesión cardíaca y trauma, riñón agudo (9,10,11).

Los niveles de AST se asocian con la mayor mortalidad por todas las causas, con un riesgo que aumenta 4,8 veces para AST de 40 a 120 U/L y 14,9 veces para AST > 120 U/L después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades. Los predictores de transaminasas máximas > 5 veces el LSN son generalmente la edad, el sexo masculino, el índice de masa corporal (IMC), la diabetes, los medicamentos y los marcadores inflamatorios. Sin embargo, las elevaciones de las transaminasas >3 a 5 veces el LSN y de la bilirrubina total >3 veces el LSN son raras en la COVID-19, y los cambios en el perfil hepático son multifactoriales, debido a que es probable que haya una causa sexual, se deben considerar otras causas contribuyentes (9,10).

### **MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL COVID-19.**

La tasa de letalidad (CFR), un método crudo para evaluar la mortalidad, muestra grandes variaciones regionales y demográficas en las infecciones por COVID-19 [45]. Aunque en la mayoría (80%) se reporta un fenotipo de enfermedad leve, los estudios epidemiológicos sugieren una tasa de mortalidad más alta en las personas mayores (60 años o más). Los primeros estudios realizados en China estimaron que las tasas de mortalidad infantil estaban entre el 1,36% y el 33%, e informaron que la mayoría de las muertes (80%) se produjeron entre los ancianos (9,10,11).

Las cifras oficiales publicadas posteriormente por el gobierno chino lo sitúan en el 3,17%. Además de informar diferentes tasas de mortalidad infantil por grupo de edad en los Estados Unidos, también encontraron una correlación positiva entre la edad avanzada y las tasas de hospitalización. De manera similar, las tasas de hospitalización a los 85 años oscilaron entre el 2% y el 3%. La tasa de mortalidad

mundial para todas las edades por COVID-19 ronda actualmente el 3%, pero podría fluctuar hasta un 12% en Italia <sup>(9,10)</sup>.

### **TRANSMISIÓN DEL SARS-CoV-2 (transmisión fecal-oral)**

La principal vía de infección del nuevo coronavirus (COVID-19) es la transmisión directa de persona a persona a través de gotitas respiratorias (gotitas). Esto puede ocurrir cuando tose, estornuda o respira normalmente. Las gotas producidas de esta manera pueden viajar hasta dos metros y permanecer suspendidas en el aire hasta tres horas. La transmisión por aerosol también puede ocurrir durante procedimientos que generan aerosoles, como la intubación endotraqueal y la nebulización <sup>(4,5,6)</sup>.

Otra posible vía de infección es la infección indirecta a través de portadores infectados. Las partículas virales pueden permanecer viables en diversas superficies (plástico, acero, etc.) durante varios días. También se detectaron partículas de virus en muestras de inodoros y lavabos utilizados por pacientes infectados con el nuevo coronavirus. Se pensaba que un grupo de infecciones por coronavirus relacionadas con un centro comercial en Wenzhou, China, estaba relacionado con un baño compartido <sup>(4,7,8)</sup>.

Durante el brote de SARS de 2003, se detectaron partículas de SARS-CoV en biopsias gastrointestinales y muestras de heces, lo que sugiere transmisión fecal-oral y un posible tropismo gastrointestinal. Se sospechó lo mismo para el SARS-CoV-2 basándose en una homología común y posteriormente se confirmó mediante la presencia de ARN viral fecal y proteína de la nucleocápside en el citoplasma de las células epiteliales gastrointestinales en la autopsia <sup>(5,6)</sup>.

Aproximadamente entre el 36 % y el 53 % de las muestras de heces pueden dar positivo en la prueba de ARN viral del SARS-CoV-2. Una muestra de heces del primer paciente con coronavirus en Estados Unidos también dio positivo en ARN viral. Los pacientes con síntomas gastrointestinales tenían un 70% más de probabilidades de tener un hisopo nasofaríngeo positivo, lo que sugiere una carga viral general más alta <sup>(5,6)</sup>.

Las muestras de heces pueden volverse positivas aproximadamente de 2 a 5 días después de que las muestras respiratorias se vuelvan positivas, y permanecen positivas hasta en un 23% a un 82% de los casos, incluso aunque las muestras

respiratorias sean negativas. La razón de esto puede ser un período de supervivencia más largo o una replicación viral persistente en la región gastrointestinal. Un estudio chino informó que las muestras de heces fueron positivas en más de la mitad (53%) de los casos y podrían permanecer positivas hasta por 12 días <sup>(5,6)</sup>.

Aproximadamente el 23% de estas muestras pueden seguir siendo positivas incluso si la prueba de aliento es negativa. Otro estudio informó que el 53% de las muestras de heces dieron positivo en RT-PCR. Sin embargo, informaron cargas virales más bajas en las heces en comparación con las muestras respiratorias. Zhang et al. mostraron la presencia de partículas de virus en hisopos orales y anales. Aunque algunos argumentan que una RT-PCR positiva no significa necesariamente que haya virus vivo que pueda causar infección, Wang et al. muestra la virulencia, el huésped y los factores ambientales que influyen en la transmisibilidad fecal-oral del SARS-CoV-2. Es importante señalar que se ha informado que la presencia de ácidos nucleicos de COVID-19 en las heces no tiene correlación con la gravedad de la neumonía o los síntomas gastrointestinales. Por otro lado, la excreción de ARN viral en las heces abre la posibilidad de desarrollar pruebas diagnósticas basadas en heces para detectar la infección por SARS-CoV-2. El estudio de Zhang et al. mostró que las muestras de heces y las muestras de hisopos de garganta pudieron detectar COVID-19 con la misma precisión. Este descubrimiento podría conducir al desarrollo de pruebas de diagnóstico de COVID-19 menos invasivas <sup>(4,6)</sup>.

La posibilidad de transmisión fecal-oral también conlleva la posibilidad de transmisión a los proveedores de atención médica durante las intervenciones endoscópicas. El 15 de marzo de 2020, una directriz elaborada por sociedades conjuntas de gastroenterología en los Estados Unidos recomendó a sus miembros retrasar todos los procedimientos electivos y usar máscaras N95 (o N99 o respirador purificador de aire motorizado) en lugar de máscaras quirúrgicas para todos los procedimientos de endoscopia como parte de equipos de protección personal. Las directrices también recomiendan el uso de guantes dobles y salas de presión negativa en lugar de salas de endoscopia normales, cuando estén disponibles. Sin embargo, los proveedores de atención médica todavía corren riesgo de infección durante intervenciones urgentes y emergentes. Una guía

compuesta por Rashid y colegas estableció varias estrategias para minimizar los riesgos de infección nosocomial (4,6). En resumen, las vías de gotitas y aerosoles siguen siendo responsables de la mayor parte de la transmisión, pero la transmisión fecal-oral puede ser otra posibilidad. Los gastroenterólogos que puedan encontrar pacientes con síntomas gastrointestinales en su consulta deben ser conscientes del riesgo de dichas transmisiones y adoptar las precauciones necesarias (4,5,6,7,10).

## **MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS POR INFECCIÓN POR COV-19**

Los síntomas gastrointestinales son comunes en la COVID-19 y pueden ocurrir hasta en el 26% de los pacientes en algunas poblaciones. El síntoma gastrointestinal más común en pacientes con COVID-19 es la diarrea (3,8% a 34%), seguida de náuseas y/o vómitos (3,9% a 10,1%) y dolor abdominal (1,1% a 2%). Otros síntomas gastrointestinales comunes informados en pacientes con COVID-19 incluyen pérdida de apetito, pérdida del olfato y pérdida del gusto (5,6).

Chan et al. en un metaanálisis de 60 estudios que involucraron a 4243 pacientes con COVID-19 de seis países encontró que el 17,6% de los pacientes tenían anorexia (26,8%), diarrea (12,5%), náuseas/vómitos (10,2%), y dolor/malestar abdominal (9,2%). En particular, el metaanálisis más reciente y completo hasta la fecha fue realizado por Borges et al., que incluyó a 59254 pacientes de 11 países. Los resultados del metaanálisis mostraron que el 9% de todos los pacientes elegibles tenían síntomas gastrointestinales. Estos resultados no son inesperados, ya que estudios anteriores sobre el SARS causado por el SARS-CoV-2 (2002-2003) también mostraron síntomas gastrointestinales similares a los de la pandemia actual. En la infección por SARS, estos síntomas clínicos pueden explicarse por la presencia de replicación viral activa en el tracto intestinal de pacientes infectados, como lo demuestran la microscopía electrónica y el cultivo viral (5,6,7).

En un estudio transversal, más de la mitad de los casos (50,5%) tuvieron síntomas gastrointestinales en la presentación inicial. La gravedad de estos síntomas se correlacionó con la gravedad general de la enfermedad y una disfunción hepática significativa (5).

Pan L y otros Cuando evaluamos los síntomas gastrointestinales y los cambios en las enzimas hepáticas (ALT y AST) en muestras de 204 pacientes infectados con

el nuevo coronavirus, 38 de los 49 pacientes mostraron aumentos en ALT y AST. Concluyeron que las personas con síntomas gastrointestinales tenían más probabilidades de experimentar daño hepatocelular y, como resultado, cambios enzimáticos (14).

## **MANIFESTACIONES HEPÁTICAS CLINICAS Y LABORATORIALES**

En China, se informó que algunos pacientes que se recuperaron de infecciones graves por coronavirus mostraron síntomas especiales, como oscurecimiento facial y pigmentación, durante la recuperación. El daño a múltiples órganos, especialmente el daño hepático, es el principal responsable del oscurecimiento y la pigmentación facial.

La función hepática anormal puede predisponer a la hiperpigmentación de tres maneras diferentes:

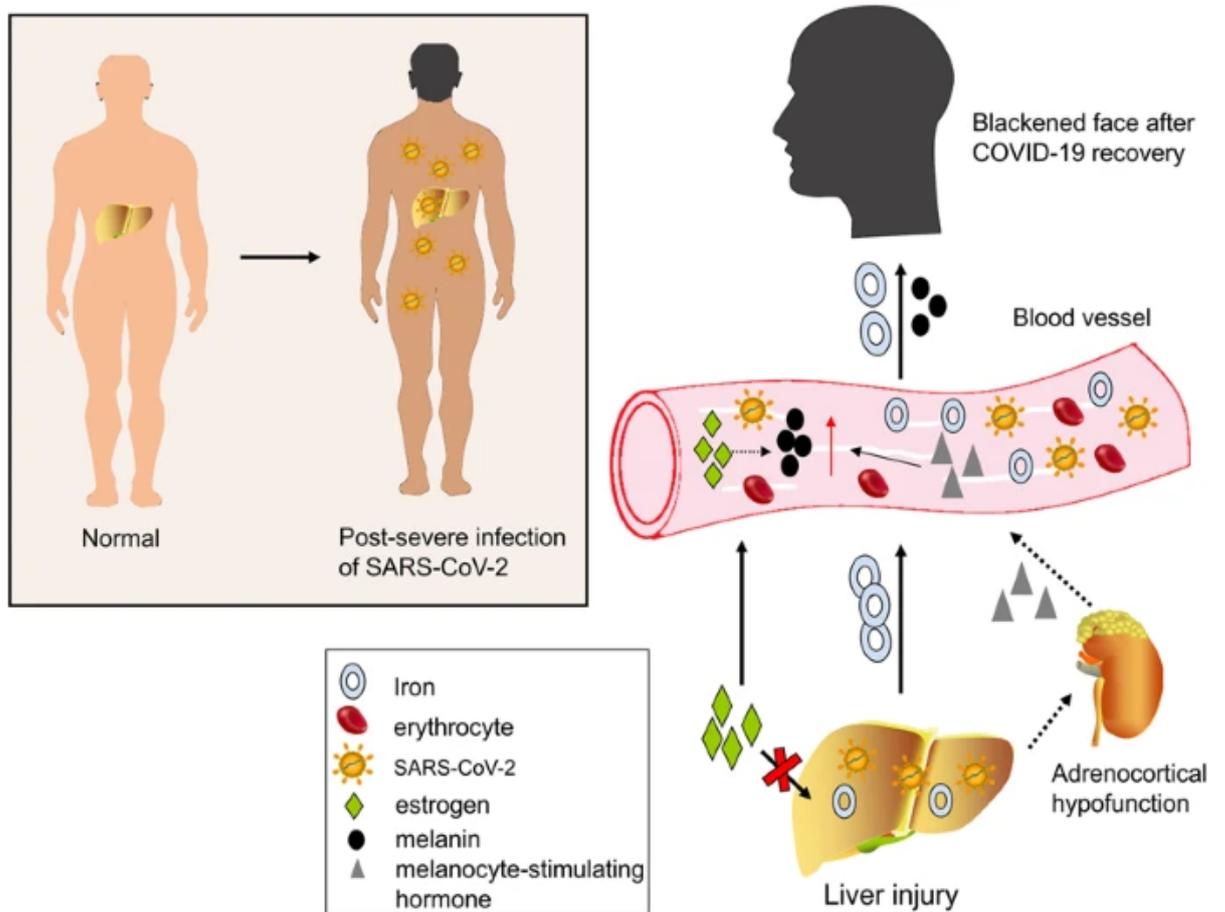
(1) La disfunción hepática puede dificultar la inactivación de los estrógenos. Los niveles elevados de estrógeno reducen la inhibición de la tirosinasa por la tiamina in vivo, aumentando así la conversión de tirosina en melanina.

(2) Las anomalías en la función hepática pueden causar una función hipoadrenocortical.

El hígado no puede metabolizar la hormona estimulante de los melanocitos secretada por la glándula pituitaria anterior, lo que provoca un aumento de la secreción de melanina.

(3) El daño hepático puede aumentar los niveles de hierro en la sangre, los cuales, al llegar a la piel del rostro, pueden provocar síntomas como cara ennegrecida (figura 4) <sup>(5,6)</sup>.

Fig.4



Los pacientes con COVID-19 grave desarrollan negrura facial y piel opaca después de la recuperación. La lesión hepática durante la COVID-19 es la principal responsable de estas manifestaciones especiales. Se presentan tres mecanismos posibles: (1) el hierro en el hígado dañado drena hacia los vasos sanguíneos. La sangre con niveles altos de hierro puede provocar un ennegrecimiento de la cara una vez que llega a la piel del rostro; (2) el estrógeno no se puede metabolizar en el hígado dañado. Un aumento de estrógeno en la sangre provoca finalmente un aumento en la conversión de tirosina en melanina; (3) cuando la función hepática está alterada, la función suprarrenocortical es hipoactiva y aumenta la hormona estimulante de los melanocitos.

## COVID-19 Y CARACTERÍSTICAS LABORATORIALES ASOCIADAS AL HIGADO

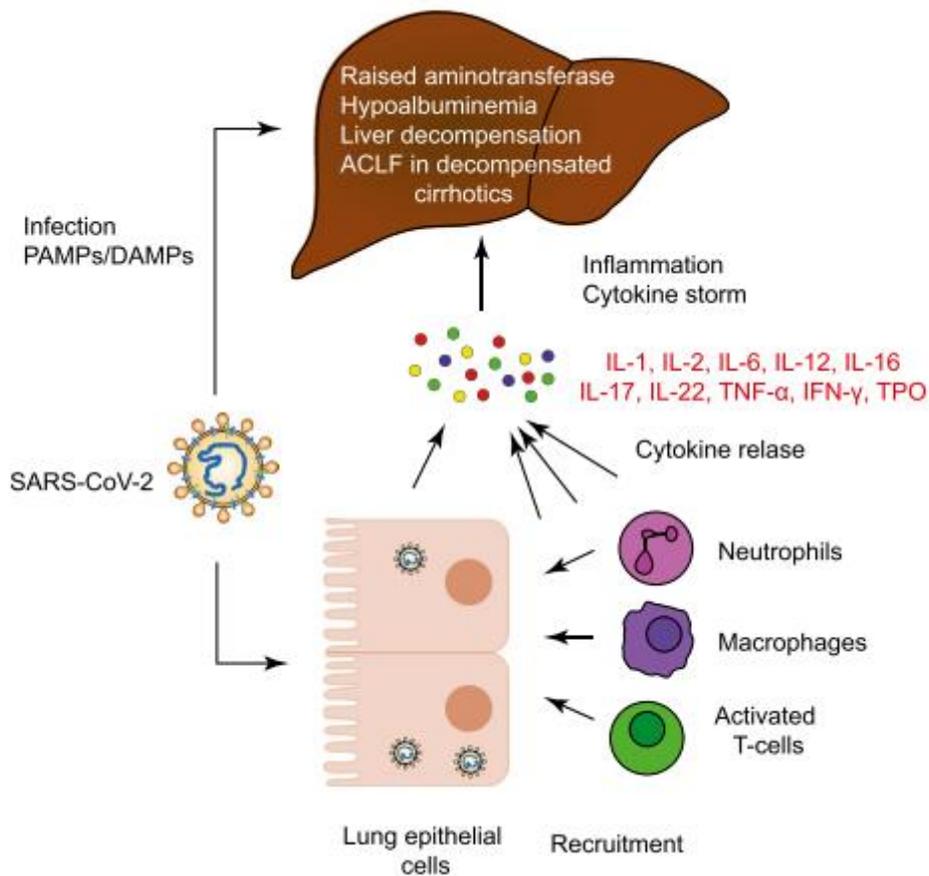
Los datos actuales sugieren que la lesión hepática en la COVID-19 probablemente esté mediada por una inflamación sistémica más que por el efecto citopático directo.

de la infección viral de las células hepáticas. Aunque se pueden detectar partículas virales y ARN en el tejido hepático de pacientes con COVID-19, aún no se ha demostrado la infección productiva de las células hepáticas primarias. La baja prevalencia de lesión hepática clínicamente significativa en pacientes sin enfermedad hepática crónica sugiere que es poco probable que la infección directa de hepatocitos o colangiocitos sea un mecanismo importante de lesión hepática <sup>(7)</sup>.

### **Lesión hepática mediada por el sistema inmunológico**

El daño hepático es más común en casos graves de COVID-19. La respuesta antiviral humana es el sistema inmunológico innato que reconoce patrones moleculares asociados a patógenos y antígenos virales específicos, libera moléculas inflamatorias como citocinas y quimiocinas y activa macrófagos y células T para eliminar y matar virus y está mediada por el sistema inmunológico adaptativo. Se observaron niveles elevados de varias citocinas inflamatorias en todos los pacientes con COVID-19. Las formas graves de COVID-19 y peores resultados son más comunes en pacientes con un aumento inicial de citocinas que no se resuelve a medida que avanza la enfermedad. Los pacientes con infección grave por COVID-19 tienen niveles más bajos de factores de crecimiento estromal (como EGF), que median en la curación y reparación de tejidos, y niveles más bajos de citocinas proinflamatorias tipo 1, citocinas antihelmínticas tipo 2 y citocinas tipo 3 eran altos. Los pacientes con peores resultados tenían niveles elevados de interferón- $\lambda$ , TGF- $\alpha$ , linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-16, IL-23 e IL-33, así como marcadores relacionados con la coagulopatía como la trombopoyetina <sup>(7)</sup>.

La infección grave por COVID-19 y ACLF en pacientes con cirrosis hepática comparten mecanismos fisiopatológicos similares, incluida la inflamación sistémica y la liberación masiva temprana de citocinas, que no ocurren durante el curso de la enfermedad y provocan una insuficiencia orgánica múltiple (Fig. 5) <sup>(7,8,9)</sup>.



**Fig. 5:**

Comprensión actual de los mecanismos de lesión hepática en COVID-19. Después de la infección de las células epiteliales pulmonares por SARS-CoV-2, las células inmunitarias, como las células T, los macrófagos y los neutrófilos, se reclutan en el sitio de la infección y causan inflamación local. En casos graves, la inflamación local puede extenderse a la circulación global, induciendo una liberación masiva de citoquinas que pueden afectar a otros órganos, incluido el hígado. Además, el SARS-CoV-2 puede inducir potencialmente una inflamación local en el hígado, ya sea activando las células inmunitarias residentes en el hígado o infectando directamente los hepatocitos y otras células del hígado. En su mayoría, la COVID-19 solo provoca un aumento de las aminotransferasas y, en algunos casos, una hipoalbuminemia leve, pero en los casos más graves, puede provocar una descompensación hepática, que puede provocar un ACLF potencialmente mortal. Abreviaturas: ACLF, insuficiencia hepática aguda sobre crónica; DAMP: patrón molecular asociado al daño; IFN, interferón; PAMP: patrón molecular asociado a patógenos; TPO, trombopoyetina <sup>(7)</sup>.

## Lesión hepática relacionada con la atención clínica de COVID-19

### Lesión hepática hipóxica/congestión hepática

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el daño hepático en la infección por COVID-19 (Figura 6). La hipoxia y la insuficiencia cardíaca en pacientes con infección grave por COVID-19 pueden provocar hepatitis hipóxica. De manera similar, el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) elevada aumenta la presión auricular derecha e impide el retorno venoso, lo que puede provocar congestión hepática <sup>(7,8)</sup>. Sin embargo, estos mecanismos por sí solos no pueden explicar la afectación hepática en todos los pacientes, ya que las pruebas hepáticas suelen detectar anomalías en pacientes estables que no requieren ventilación mecánica. Además, el patrón de elevación de las aminotransferasas en este grupo de pacientes es inconsistente con el de la hepatitis hipóxica (7). Los pacientes con infección grave por COVID-19 a menudo ingresan en unidades de cuidados intensivos y requieren apoyo con ventiladores y vasopresores, lo que altera la hemodinámica hepática y reduce el gasto cardíaco, afecta negativamente la función hepática al aumentar la resistencia vascular hepática y la vena porta <sup>(7,8,9,10)</sup>.

Enfermedad hepática inducida por fármacos DILI puede ser una causa importante de daño hepático en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus (COVID-19). Un metaanálisis reciente encontró que la incidencia combinada de DILI en pacientes con COVID-19 era del 25,4 %. Se informó DILI en el 15,2 % de los pacientes tratados con remdesivir y en el 37,2 % de los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir. Además, los medicamentos inmunosupresores utilizados para tratar la enfermedad grave de COVID-19, como tocilizumab, tofacitinib y dexametasona, pueden causar daño hepático a través de la reactivación del VHB en pacientes con infección latente <sup>(7,8,9)</sup>.

A pesar de estas preocupaciones, un ensayo clínico controlado aleatorio que evaluó la seguridad y eficacia de remdesivir y tocilizumab en pacientes con COVID-19 encontró que no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de daño hepático inducido por el tratamiento en comparación con el grupo de placebo <sup>(7,8)</sup>.

Finalmente, los antibióticos y los medicamentos antiinflamatorios no esteroides, que son las causas más comunes de DILI en la población general, se pueden usar para tratar las coinfecciones bacterianas; la mialgia o la fiebre en pacientes con infección por COVID-19 también pueden contribuir al daño del hígado <sup>(7)</sup>.

### **COVID-19: manifestaciones hepáticas y aspectos fisiopatológicos:**

- ▶ Las transaminasas elevadas afectan hasta al 50% de los sujetos infectados y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad <sup>(8)</sup>.
- ▶ La ALI grave es poco común y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y el mal resultado de la COVID-19 <sup>(8)</sup>.
- ▶ El patrón colestásico es menos frecuente en la COVID-19 y se encuentra más en el curso posterior de la enfermedad <sup>(8)</sup>.
- ▶ La lesión hepática durante la infección por SARS-CoV-2 es **probablemente multifactorial**, incluidos mecanismos como el efecto citopático directo del virus, la respuesta inmune sistémica exagerada, el daño vascular y la coagulopatía y la lesión hepática inducida por fármacos <sup>(8)</sup>.
- ▶ Entre el 10 % y el 58 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen alteraciones de las enzimas hepáticas: transaminasas predominantemente elevadas (1-2 x LSN <5 x) con niveles de AST > ALT <sup>(9)</sup>.
- ▶ La lesión hepática asociada a la COVID-19 suele ser multifactorial, incluida la lesión citopática inducida directamente por el virus, el daño mediado por el sistema inmunológico impulsado por citocinas, la lesión isquémica/hipóxica y las lesiones hepáticas inducidas por fármacos <sup>(9)</sup>.
- ▶ Los principales factores de riesgo de malos resultados en personas con enfermedad hepática crónica y COVID-19 son la edad avanzada, la etapa avanzada de la enfermedad hepática y la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ArLD) <sup>(9)</sup>.
- ▶ Los receptores de trasplantes de hígado no tienen un mayor riesgo de muerte por COVID-19 en comparación con los pacientes sin trasplantes de hígado con comorbilidades similares <sup>(9)</sup>.
- ▶ Se recomienda la vacunación contra el SARS-CoV-2 a personas con enfermedad hepática crónica (EPC) y receptores de trasplantes de hígado <sup>(9)</sup>.

## **RESULTADOS DE LA LESIÓN HEPÁTICA POR SARS-COV-2.**

La frecuencia informada de bioquímica hepática sérica elevada en pacientes hospitalizados con COVID-19 oscila entre el 10% y el 58% [prevalencia total 19%; IC 95% 9% a 32%]. Principalmente, se han informado niveles elevados de

transaminasas, generalmente de 1 a 3 veces el límite superior normal (LSN) y rara vez más de 5 veces el LSN. Los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) suelen ser más altos que los de alanina aminotransferasa (ALT), y las transaminasas están elevadas al ingreso y generalmente aumentan durante la hospitalización) <sup>(9,10)</sup>.

Se pueden observar niveles de bilirrubina total (BT) normales a moderadamente elevados durante el inicio de la infección por COVID-19. A pesar de la alta expresión de ACE2 en los colangiocitos, rara vez se informaron aumentos significativos en la fosfatasa alcalina sérica (ALP) y se observaron elevaciones leves en los niveles de gammaglutamiltransferasa (GGT) hasta en el 50% de los casos <sup>(9,10)</sup>.

En resumen, el daño hepático asociado con la infección por SARS-CoV-2 suele ser leve y autolimitado. La lesión hepática grave se correlaciona con un curso clínico más grave, lo que se refleja en tasas más altas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal y mortalidad <sup>(2, 4, 5, 7, 9, 10, 13)</sup>.

## **DIAGNÓSTICO DEL LA INFECCION POR COVID-19.**

La infección por SARS-CoV-2 se definió mediante la detección del virus mediante PCR con transcriptasa inversa mediante la plataforma Roche 6800 de muestras de hisopos nasofaríngeos. Para los pacientes con múltiples pruebas de SARS-CoV-2, si alguna prueba era positiva, el paciente se incluía en el grupo positivo y la primera prueba positiva se utilizaba para los fines de este análisis. Los valores de laboratorio, incluidas las enzimas hepáticas desde el momento de la prueba de SARS-CoV-2 hasta el alta o la muerte, se obtuvieron mediante herramientas automatizadas de extracción de datos. Se excluyeron los pacientes sin resultados de química hepática <sup>(4,5)</sup>.

## **TRATAMIENTO:**

### **Manejo de síntomas**

Tratamiento de los síntomas gastrointestinales La mayoría de los síntomas gastrointestinales asociados con el COVID-19 son de gravedad leve a moderada. La diarrea que se observa en estos pacientes suele ser pequeña y no causa

deshidratación grave. El tratamiento de estos pacientes debe incluir una ingesta adecuada de líquidos y la corrección de los desequilibrios electrolíticos. También se pueden administrar antieméticos para las náuseas y los vómitos, a menos que estén contraindicados <sup>(4,5)</sup>.

La anorexia es un síntoma inespecífico y puede ser causada por una inflamación grave. Siempre que sea posible se debe fomentar la nutrición enteral. Una consulta con un dietista también puede resultar beneficiosa para estos pacientes <sup>(4)</sup>.

### **Manejo de daño hepático en Covid-19**

La lesión hepática asociada a la COVID-19 es en su mayoría transitoria y probablemente indirecta, lo que podría estar relacionada con la hipoxia, la respuesta inflamatoria sistémica y los fármacos. Por lo tanto, el tratamiento de la lesión hepática en la COVID-19 debe girar en torno a la corrección o eliminación de la etiología subyacente. La corrección de la hipoxia mediante suplementos de oxígeno o ventilación mecánica, la terapia de reemplazo renal para la tormenta de citoquinas y la restauración del volumen intravascular efectivo en casos de shock a menudo pueden corregir la lesión hepática. También es importante la pronta identificación y suspensión o reducción de la dosis de los fármacos responsables de la lesión hepática inducida por fármacos <sup>(4,5,6)</sup>.

Los fármacos antiinflamatorios hepatoprotectores como la L-ornitina-L-aspartato también se pueden utilizar como tratamiento adyuvante en casos graves <sup>(4)</sup>.

Según la Asociación Farmacéutica China, los pacientes con COVID-19 con daño hepático significativo deben ser tratados con agentes hepatoprotectores, antiinflamatorios y reductores de la ictericia, como polienofosfatidilcolina, ácido glicirrónico, biciclol y vitamina E <sup>(4,5,6,8)</sup>.

### **EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CRÍTICOS**

Los pacientes deben seleccionarse según la alteración de la función hepática y pueden tomar uno o dos fármacos para evitar el estrés hepático y la exacerbación de las interacciones farmacológicas. Recientemente, Chen et al. informaron que los derivados del ácido glicirrónico también pueden tener efectos antivirales contra el SARS-CoV-2. La glicirricina es un fármaco antiinflamatorio preferido para prevenir

enfermedades hepáticas y se ha utilizado en la práctica clínica durante muchos años <sup>(5,6,7,9)</sup>.

Un estudio de Zhang et al. demostraron que entre el 2% y el 11% de los pacientes con infección por coronavirus sufrían complicaciones hepáticas. Sin embargo, la asociación entre la presencia o ausencia de daño hepático después de la infección por la enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19) en pacientes con enfermedad hepática preexistente requiere más investigación <sup>(4,5,6,7,8)</sup>.

Para los pacientes con lesión hepática debido a COVID-19, el tratamiento principal se centra en COVID-19 e incluye medicamentos antivirales, oxigenoterapia racional, medicamentos antiinfecciosos y apoyo sintomático <sup>(4,5,6)</sup>.

Los pacientes con COVID-19 con disfunción hepática leve generalmente no requieren medicamentos antiinflamatorios ni hepatoprotectores. Para los pacientes con lesión hepática aguda, los médicos deben primero analizar las posibles causas de la lesión y luego tomar las medidas adecuadas. Los fármacos hepatoprotectores deben administrarse con cuidado y no se deben utilizar más de dos tipos de fármacos <sup>(5,6,7,8,13)</sup>.

Los pacientes con COVID-19 que se sospecha que tienen daño hepático causado por medicamentos antivirales deben considerar suspender o reducir la dosis del medicamento. Además, se deben controlar cuidadosamente los indicadores de la función hepática para prevenir el desarrollo de insuficiencia hepática aguda. Los pacientes con insuficiencia hepática aguda deben someterse a una monitorización intensiva de la enfermedad, cuidados sintomáticos y de apoyo y un tratamiento agresivo para descubrir la etiología de la insuficiencia hepática <sup>(4,5,6,7,8, 10, 11)</sup>.

## **COVID-19 COMPLICADO CON ENFERMEDADES HEPÁTICAS PREEXISTENTES.**

Hay aproximadamente 300 millones de pacientes en China con hepatitis viral crónica, cirrosis, enfermedad del hígado graso, enfermedad hepática alcohólica y otras enfermedades hepáticas. Por lo tanto, se debe evaluar cuidadosamente la influencia de la enfermedad hepática subyacente y el estado de la lesión hepática en diferentes pacientes con COVID-19. Los pacientes con hepatitis B crónica que reciben tratamiento a largo plazo con análogos de nucleósidos se encuentran en

una fase de tolerancia inmune y presentan supresión viral. La infección por SARS-CoV-2 puede provocar daño hepático <sup>(9,10,11)</sup>.

En pacientes con COVID-19 complicado por hepatitis autoinmune, se debe prestar especial atención a la influencia de los glucocorticoides en el pronóstico de la enfermedad. Debido a la alta expresión de los receptores ACE2 en los colangiocitos, los pacientes con COVID-19 con colangitis complicada pueden experimentar un empeoramiento de la colestasis, lo que lleva a un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa. Los pacientes con cáncer de hígado o cirrosis tienen una función inmune relativamente baja, por lo que tienen más probabilidades de infectarse con virus. Estudios anteriores han demostrado que los pacientes con SARS infectados con el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C tienen más probabilidades de desarrollar hepatitis grave, lo que puede deberse a una mayor replicación viral durante la infección por SARS-CoV-2 <sup>(7,8,11,12)</sup>.

Se ha informado anteriormente que los pacientes con infección crónica por hepatitis B y SARS-CoV-2 pueden tardar más en eliminar el virus de su cuerpo. Musa et al. encontramos una asociación entre la infección crónica por VHB y el tiempo necesario para la eliminación del SARS-CoV-2. Este mecanismo puede deberse a la disfunción de las células T en pacientes con infección crónica por VHB en respuesta a otros virus, pero es necesario investigar la relación entre ellos <sup>(8,9)</sup>.

En un estudio de 1099 pacientes con COVID-19, 23 (2,1%) tenían infección por VHB. Los pacientes con enfermedad grave tenían más probabilidades de tener infección por VHB que aquellos sin enfermedad grave (2,4% frente a 0,6%). Las personas con alto riesgo de infección grave por COVID-19 generalmente son mayores o tienen comorbilidades como diabetes, enfermedades cardiovasculares y presión arterial alta, similares a aquellas con alto riesgo de desarrollar enfermedades no alcohólicas similares a la obesidad. Teniendo en cuenta la expresión de los receptores ACE2 en los colangiocitos, se necesitan más estudios para determinar si la infección por SARS-CoV-2 empeora la colestasis en pacientes con colangitis biliar primaria. Además, los pacientes con cirrosis y cáncer de hígado con inmunodeficiencia sistémica pueden ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. Michaels y cols. recientemente descubrieron riesgos potenciales

asociados con el trasplante en receptores positivos para SARS-CoV-2, ya que el trasplante de hígado puede transmitir el virus del donante al receptor (4,5, 6, 9, 10,11).

## **PRONÓSTICO DE PACIENTES CON ENFERMEDADES HEPÁTICAS EN COVID-19**

Hay aproximadamente 300 millones de pacientes en China con hepatitis viral crónica, cirrosis, enfermedad del hígado graso, enfermedad hepática alcohólica y otras enfermedades hepáticas. Por lo tanto, se debe examinar cuidadosamente la influencia de la enfermedad hepática subyacente y el estado de la lesión hepática en diferentes pacientes con COVID-19. Los pacientes con hepatitis B crónica que reciben tratamiento a largo plazo con análogos de nucleósidos se encuentran en una fase de tolerancia y tienen supresión viral. La infección por SARS-CoV-2 puede causar daño hepático (7,8,9).

En pacientes con COVID-19 complicado por hepatitis autoinmune, se debe prestar especial atención al impacto de los glucocorticoides en el pronóstico de la enfermedad. Debido a la alta expresión de los receptores ACE2 en los colangiocitos, los pacientes con COVID-19 con colangitis complicada pueden experimentar un empeoramiento de la colestasis, lo que provoca niveles elevados de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa. Los pacientes con cáncer de hígado o cirrosis tienen sistemas inmunológicos relativamente débiles, por lo que tienen más probabilidades de infectarse con virus (8,9,10).

Estudios anteriores han demostrado que los pacientes con SARS infectados con el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C tienen más probabilidades de desarrollar hepatitis grave, probablemente debido a una mayor replicación viral durante la infección por SARS-CoV-2 (8,9).

Se ha informado anteriormente que los pacientes con infección crónica por hepatitis B y SARS-CoV-2 pueden tardar más en eliminar el virus de sus cuerpos. personas lo tienen. Teniendo en cuenta la expresión de los receptores ACE2 en los colangiocitos, se necesitan más estudios para determinar si la infección por SARS-CoV-2 empeora la colestasis en pacientes con colangitis biliar primaria. Además, los pacientes con cirrosis y cáncer de hígado con inmunodeficiencia sistémica pueden ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. Michaels et al. recientemente discutió los riesgos potenciales asociados con el trasplante en

receptores positivos para SARS-CoV-2, ya que el trasplante de hígado puede transmitir el virus del donante al receptor <sup>(4, 5, 6, 7)</sup>.

Moon y colaboradores analizaron la evolución de 152 pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (103 cirróticos y 42 no cirróticos) de 21 países (22.4% con esteatohepatitis no alcohólica [NASH], 19.7% con alcoholismo, 11.8% con hepatitis B, 10.5% con hepatitis C y 35.8% con otros o su combinación), entre los cuales 23.3% ingresó a Cuidados Intensivos, 17.5% recibió ventilación mecánica, 4.9% se sometió a terapia de reemplazo de función renal y 39.8% falleció (de este último porcentaje, 78.7% debido a problemas respiratorios y 12.2% relacionado con problemas del hígado). 36.9% de los pacientes presentó un nuevo episodio de descompensación, lo cual se asoció con su estadio Child-Pugh basal, además de que se relacionó con mayor riesgo de mortalidad (63.2% descompensados en comparación con 26.2% no descompensados). También, 24.3% de los pacientes que presentó descompensación no tenía síntomas respiratorios al momento de diagnosticarles COVID-19. La mortalidad se asoció con el estadio basal de Child-Pugh en pacientes cirróticos (estadio Child-Pugh A en 23.9%, estadio Child-Pugh B en 43.3% y estadio Child-Pugh C en 63%). Los estadios B y C de Child-Pugh fueron predictores de mortalidad después de ajustar por comorbilidades; 19 no se encontró asociación con el puntaje MELD basal <sup>(9,10,11,12,13,17)</sup>.

### **2.3.- DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS.**

**La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19):** Enfermedad infecciosa causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). La enfermedad por el virus identificado inicialmente era asintomática o cursaba con síntomas leves o moderados sin insuficiencia respiratoria en el 80 % de los casos; en este grupo los síntomas típicos eran febrícula o fiebre, tos seca y cansancio (más prevalentes), así como odinofagia, rinorrea, malestar general, mialgias, hiposmia, anosmia o parosmia, disgeusia o ageusia y cefalea, y los síntomas atípicos solían ser dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. El 15 % de los casos presentaba además síntomas graves, como fiebre alta, escalofríos, disnea, insuficiencia respiratoria y vómitos y diarrea abundantes. En el 5 % de los casos el cuadro clínico era extremadamente grave, con disnea intensa, dolor

torácico, insuficiencia respiratoria grave con posible evolución a un síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico y disfunción multiorgánica <sup>(21)</sup>.

**Virus SARS-COV-2:** Virus ARN del orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Betacoronavirus*, especie coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave. Los viriones, de forma esférica o elipsoidal y de 60 a 140 nm de diámetro, constan de una nucleocápside helicoidal, consistente en ARN monocatenario de polaridad positiva y en múltiples copias de la proteína N (proteína de la nucleocápside), enrollada en forma de ovillo y rodeada por una envoltura en la que se insertan las proteínas S (proteína de la espícula), M (proteína de la membrana) y E (proteína de la envoltura). La entrada del virus en las células humanas se inicia con la unión de la proteína S a su receptor funcional, la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), que se expresa principalmente en las células del epitelio de las vías respiratorias, pero también en otras localizaciones, como el corazón, el riñón y el tubo digestivo. Pertenecen a esta familia otros virus como el SARS-Cov y MERS -CoV que también puede producir neumonía grave <sup>(21)</sup>.

**Spike protein (s):** Proteína espícula, Proteína estructural transmembranaria de la envoltura de los virus de la familia *Coronaviridae* que forma homotrímeros que se proyectan desde la superficie externa de la misma y que es el factor clave para la entrada del virus en las células del huésped susceptible. Consta de un dominio interno, una porción transmembranaria y un dominio externo compuesto por dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 está dotada de un dominio de unión al receptor (RBD) y media la unión del virus a la célula huésped. El receptor celular es distinto para los distintos coronavirus humanos; por ejemplo, el MERS-CoV se une a la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4), y el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 se unen a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2). La subunidad S2 media la fusión de las membranas viral y celular <sup>(21)</sup>.

**Citocinas:** Sustancia soluble producida por células y que actúa sobre otras células. Las citocinas son especialmente importantes para la comunicación entre células del sistema inmunitario, porque activan y regulan la respuesta inmunitaria. Es una familia muy heterogénea, de la que forman parte numerosos polipéptidos que actúan como mensajeros extracelulares; en muchas ocasiones son mediadores de

la inflamación o inmunomoduladores, pero también intervienen en otros procesos. Algunos ejemplos de citocinas son las distintas interleucinas (IL), los interferones (IF), las quimiocinas, el factor de necrosis tumoral (TNF), etc <sup>(21)</sup>.

**Hepatocito:** Célula epitelial parenquimatosa del hígado caracterizada por un núcleo esférico central y un citoplasma con orgánulos muy desarrollados. Es una célula poliédrica de entre seis y ocho caras, con un polo vascular que mira a los capilares sinusoides y otro biliar que mira a los canalículos biliares.. Los hepatocitos poseen una secreción exocrina, la bilis, que se libera al canalículo biliar, y otra endocrina, formada por proteínas (albúmina, globulinas, fibrinógeno, lipoproteínas, protrombina, etc.), que se libera hacia los capilares sinusoides. Tienen la dotación enzimática para llevar a cabo la desintoxicación de sustancias, la gluconeogénesis y la glucogenólisis <sup>(21)</sup>.

**Colangiocito:** células epiteliales que conforman el tracto biliar intra y extrahepático y se distribuyen en una red tridimensional de ductos interconectados. Su principal función es la de censar y modificar la composición de la bilis proveniente de los cálculos biliares <sup>(21)</sup>.

**Comorbilidades:** también conocida como "morbilidad asociada", es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. Por ejemplo un paciente puede tener enfermedades crónicas de base ( hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatías, enfermedad hepática crónica preexistente, enfermedad reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis, cirrosis hepática descompensada, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad hepática relacionada con el alcohol (Arld), enfermedad hepática autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria, carcinoma hepatocelular,) y haberse infectado con el virus SARS CoV-2) <sup>(21)</sup> .

**Neumonía no grave o leve:** Son pacientes con síntomas leves (es decir, fiebre, tos, expectoración y otros síntomas del tracto respiratorio superior) y sin anomalías o con cambios leves en la radiografía de tórax.

Un cambio leve en la radiografía de tórax se define por múltiples pequeñas sombras irregulares y cambios intersticiales, principalmente en la zona externa del pulmón y debajo de la pleura <sup>(21)</sup>.

**Neumonía grave:** La neumonía grave se define por la presencia de cualquiera de las siguientes condiciones:1.- Aumento significativo de la frecuencia respiratoria (RR):  $RR \geq 30$  veces/minuto;2.- Hipoxia: saturación de oxígeno (estado de reposo)  $\leq 93\%$ ;3.- Análisis de gases en sangre: presión parcial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado ( $PaO_2 / FiO_2$ )  $\leq 300$  mmHg (milímetros de Mercurio); o4.- La aparición de insuficiencia respiratoria u otros órganos que requieran monitorización y tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI), o shock <sup>(21)</sup>.

**Síndrome de dificultad respiratoria aguda:** Síndrome caracterizado por la aparición aguda, en horas o muy pocos días, de un edema pulmonar no cardiogénico cuyo origen reside en una hiperpermeabilidad de la membrana alveolocapilar, producida por una lesión intensa y específica de esta. Cursa con infiltrados alveolo-intersticiales bilaterales extensos y difusos, con los consiguientes trastornos fisiopatológicos: importante descenso de la distensibilidad pulmonar y grandes anomalías en el intercambio gaseoso, sobre todo hipoxemia refractaria, y evoluciona muy rápidamente a una insuficiencia respiratoria aguda grave, causa de la alta mortalidad con la que se asocia. Sus causas son muy variadas: infecciones respiratorias agudas víricas o bacterianas, choque circulatorio, septicemia, aspiración broncopulmonar masiva, sobredosis de estupefacientes u otras sustancias o fármacos, enfermedades internas graves (pancreatitis aguda, uremia, tuberculosis miliar, coagulación intravascular diseminada, eclampsia, etc.) <sup>(21)</sup>.

**Insuficiencia respiratoria aguda.** Hablamos de insuficiencia respiratoria en aquellos casos en que la  $PaO_2$  es inferior a 60 mmHg con o sin hipercapnia ( $PaCO_2$  superior a 45 mmHg); si existe hipoxemia sólo se denomina insuficiencia respiratoria parcial y si se acompaña de hipercapnia, insuficiencia respiratoria total <sup>(21)</sup>.

como prueba molecular, esta prueba de COVID-19 detecta el material genético del virus mediante una técnica de laboratorio llamada reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés). Método de laboratorio que se usa para hacer muchas copias de una secuencia genética

específica con el fin de analizarla. Se usa una enzima llamada retro transcriptasa que convierte un trozo específico de ARN en un trozo de ADN compatible. Actualmente también es utilizado para el diagnóstico en la enfermedad de COVID-19 a través del hisopado nasofaríngeo <sup>(21)</sup>.

**Aspartato aminotransferasa (AST):** Enzima presente en las mitocondrias (80 %) y el citosol (20 %), que cataliza la transferencia de radicales  $\alpha$ -amina del aminoácido aspartato al radical  $\alpha$ -ceto del ácido cetoglutárico para dar lugar a ácido oxalacético, utilizando fosfato de piridoxal como cofactor. No es una enzima exclusiva del hígado ya que está presente en el músculo cardíaco y esquelético, el riñón, el cerebro, el páncreas, el pulmón y células sanguíneas. Por lo tanto su elevación en el plasma es menos específica de enfermedad hepática y suele ser menor que la de la alanina-aminotransferasa, salvo en el caso de la hepatopatía alcohólica, en la que predomina sobre esta <sup>(21)</sup>.

**Alanina aminotransferasa (ALT):** Enzima presente en el citosol celular que cataliza la transferencia de radicales  $\alpha$ -amina del aminoácido alanina al radical  $\alpha$ -ceto del ácido ceto-glutárico para dar lugar a ácido pirúvico, utilizando fosfato de piridoxal como cofactor. Es una enzima presente en grandes concentraciones en el hígado y en menor medida en el riñón, el corazón y el músculo. El aumento de su concentración en el suero sanguíneo es un buen marcador de daño de las células hepáticas; se eleva en muchas enfermedades del hígado, especialmente en la hepatitis aguda viral y en menor grado en la hepatitis crónica, y siempre que exista daño hepatocelular (citólisis). Se considera normal una concentración de hasta 40 unidades internacionales (UI)/ml, pero recientemente se ha sugerido que los límites máximos son 30 UI/ml para el varón y 19 UI/ml para la mujer <sup>(21)</sup>.

**Bilirrubina total (BT):** Suma de la concentración sanguínea, plasmática o sérica de las dos fracciones de bilirrubina: directa e indirecta <sup>(21)</sup>.

**Bilirrubina fraccionada:** Es un análisis que mide la concentración de bilirrubina total, directa e indirecta, con la finalidad de detectar nivel de funcionamiento del hígado <sup>(21)</sup>.

**Bilirrubina directa:** Bilirrubina hidrosoluble conjugada con una o dos moléculas de ácido glucurónico, que reacciona directamente con el reactivo diazoico de Ehrlich. La conjugación de la bilirrubina tiene lugar en las células hepáticas y es

imprescindible para su excreción por la bilis. Su concentración puede elevarse en las enfermedades hepatocelulares y colestásicas <sup>(21)</sup>.

**Bilirrubina indirecta:** Bilirrubina que no está conjugada con el ácido glucurónico y necesita de la adición de una sustancia aceleradora, como metanol o cafeína, para reaccionar con el reactivo diazoico de Ehrlich. La bilirrubina indirecta no puede excretarse por la bilis. Su concentración se debe a sobreproducción de bilirrubina por hemólisis, por eritropoyesis ineficaz o por un defecto de conjugación en las células hepáticas <sup>(21)</sup>.

**Fosfatasa alcalina sérica (ALP):** Fosfatasa que cataliza la hidrólisis de los ésteres monofosfóricos con liberación de ácido fosfórico a pH óptimo alcalino. Aunque se encuentra en casi todos los tejidos, su presencia es mayor en el hígado, las vías biliares y los huesos. Tiene una gran variedad de isoenzimas, con pequeñas diferencias en su estructura que sugieren distintos orígenes en cada tejido. Aproximadamente la mitad de la fosfatasa alcalina total procede del hueso; por ello en los niños y adolescentes en crecimiento su concentración en suero es muy elevada, especialmente si se hallan afectados de raquitismo. También lo es en la enfermedad de Paget, la osteomalacia, la obstrucción biliar y la cirrosis hepática <sup>(21)</sup>.

**Colestasis:** Dificultad para la excreción de la bilis en algún punto desde su síntesis en los hepatocitos hasta su salida al duodeno a través de la ampolla de Vater. Se clasifica en intrahepática, cuando la causa afecta al polo biliar del hepatocito o a los canalículos biliares, y extrahepática, debida generalmente a una obstrucción mecánica (por cálculo, tumor o parásitos) de los conductos hepáticos o del colédoco. Cursa con ictericia progresiva, prurito generalizado y elevación en el suero de la bilirrubina directa, las sales biliares y las enzimas hepáticas, sobre todo de  $\gamma$ -glutamilttransferasa y fosfatasa alcalina y en menor medida de transaminasas <sup>(21)</sup>.

**Hiperbilirrubinemia a predominio indirecto:** Es aquella en la que más del 85% de la bilirrubina total está en su forma no conjugada. Esta puede deberse a un aumento de la producción de bilirrubina, una disminución de su captación por el hepatocito o una disminución de su conjugación. Ejm anemia hemolítica <sup>(21)</sup>.

**Hiperbilirrubinemia a predominio directo:** Es aquella en la que la bilirrubina conjugada o directa representa más del 85% de la bilirrubina total. Esta puede deberse a una alteración en la excreción hepática o biliar <sup>(21)</sup>.

**Hiperbilirrubinemia a predominio mixta o intermedia:** Se produce un aumento de ambas fracciones de la bilirrubina sin predominio de una sobre la otra <sup>(21)</sup>.

**Lesión hepática:** En caso del COVID-19 como es es una enfermedad infecciosa nueva y emergente, no existe aún consensos sobre la definición y clasificación de lesiones hepáticas. Las anomalías de las pruebas hepáticas se definieron como la elevación de las siguientes enzimas hepáticas en suero: Alanina aminotransferasa: ALT (TGP) >40 U/L, Aspartato aminotransferasa AST (TGO) >40 U/L, gamma-glutamilttransferasa (GGT) >49 U/L, fosfatasa alcalina (ALP) >135 U /L y bilirrubina total (TBIL) >17,1 µmol/L. El patrón de estas anomalías se puede **clasificar en hepatocelular, colestásico o mixto**. Los pacientes que habían elevado ALT y/o AST más de 3 veces la unidad del límite superior normal (LSN) se clasificaron como **tipo de hepatocelular**; los pacientes que tenían niveles elevados de ALP o GGT dos veces el LSN se clasificaron como **tipo colestásico**; y los pacientes que tenían una combinación de ALT/AST elevada más de 3 veces el LSN y ALP/GGT dos veces el LSN se clasificaron como **tipo mixto** (tipo de anomalía <sup>(2)</sup>).

**Insuficiencia hepática aguda grave:** Insuficiencia masiva y de instauración rápida de todas las funciones del hígado como consecuencia de una necrosis extensa de los hepatocitos, con reducción acelerada del tamaño hepático. Puede deberse a una hepatitis vírica fulminante o al consumo de tóxicos como paracetamol, insecticidas organofosforados o setas venenosas (*Amanita phalloides*) <sup>(21)</sup>.

**Respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** Conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos secundarios a la activación del sistema inmunitario, independiente de la causa que lo origina. Para su diagnóstico se precisa al menos dos de los siguientes hallazgos: temperatura mayor o igual a 38 o menor igual a 36 grados centígrados, frecuencia cardiaca mayor a 90 x minuto, hiperventilación (mayor a 2<sup>o</sup> rpm o Paco2 menor a 32 mmhg, leucocitos mayores a 12,000/mm cubico o leuco citopenia menor a 4,000 o más de 10% de formas inmaduras <sup>(21)</sup>.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formalización de la hipótesis.**

#### **3.1.1 General. –**

- Las alteraciones de las pruebas de función hepáticas se asocian con la infección de pacientes por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?

#### **3.1.2 Específicos. -**

- 1.- Las alteraciones de las pruebas de función hepáticas está asociada con la infección de pacientes por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?
- 2.- Las comorbilidades hepáticas y no hepáticas están asociadas a la alteración del perfil hepático pueden influir en la evolución del paciente con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?
- 3.- La medicación utilizada para el tratamiento de infección por COV-19 se asocia con la alteración de las pruebas hepáticas en pacientes del hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?
- 4.- Las alteraciones de la función hepáticas impacta con el pronóstico de la enfermedad en pacientes con infección por SARS-Cov-2 en el hospital nacional arzobispo Loayza- Lima-Perú 2020?

### 3.2 Variables y su definición operacional.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACIÓN
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido partir del nacimiento del individuo	Cuantitativa	Años	Ordinal	1.- De 15 a 65 años 2.- De 65 años a mas	Historia clínica
<b>Género</b>	Características biológicas de cada individuo	Cualitativa	Genero	Nominal dicotómica	1.- Femenino. 2.- Masculino.	Historia clínica
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	El índice de masa corporal (IMC). Es un número que se calcula con base en el peso y la altura de la persona.	Cuantitativa	Peso en Kg/m <sup>2</sup>	Ordinal	1.- Delgadez: IMC=16-18.4 2.- Normal IMC:18.8-24.9 3.- Sobrepeso: IMC :25-29.9 4.- Obesidad: IMC :30-34.9 5.- Obesidad severa. IMC: 35.39.9 6.- Obesidad mórbida: IMC: 40 ó mas	Historia clínica
<b>Raza</b>	Termino que se usa para describir a un	Cualitativa	% de pacientes según raza	Nominal	1.-Raza blanca 2.-Raza negra	Historia clínica

	grupo de personas que comparten características físicas, como el color de piel o rasgos faciales.				3.-Raza asiática 4.-Raza desconocida	
<b>Diagnóstico de neumonía COVID-19</b>	Afectación pulmonar que impide el intercambio de oxígeno y anhídrido carbónico, puede ser leve o grave.	Cualitativa	% de neumonías COVID-19 según tipo.	Ordinal	1.- Leve 2.- Severa	Historia clínica
<b>Comorbilidades no hepáticas</b>	Enfermedades no hepáticas que presentaba antes de la infección por el virus SARS-CoV.2	Cualitativa	% de enfermedades según comorbilidad.	Nominal	1.- Diabetes 2.- Hipertensión 3.-Enfermedad renal crónica 4.- Asma 5.- EPOC 6.- Fibrosis pulmonar 7.- Algunas enfermedades pulmonares 8.- Artritis reumatoidea 9.- Otros	Historia clínica
<b>Comorbilidades hepáticas</b>	Enfermedades hepáticas que presentaba antes de la infección por el virus SARS-CoV.2	Cualitativa	% de enfermedades según enfermedades hepáticas preexistentes	Nominal	1.- Fibrosis avanzada 2.- Cirrosis 3.- Enfermedad alcohólica ¿No grasa? 4.- NAFLD 5.- NASH 6.- VHB 7.- VHC 8.- Hepatitis autoinmune 9.- Colangitis biliar primaria 10.- Colangitis esclerosante primaria	Historia clínica

					11.- hemocromatosis, 12.- Otros	
--	--	--	--	--	------------------------------------	--

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACIÓN
<b>Aspartato aminotransferasa (TGO o AST).</b>	<p>La AST (aspartato aminotransferasa) es una enzima que se encuentra principalmente en el hígado, pero que también está en los músculos.</p> <p>La prueba de sangre de AST mide la cantidad de AST en la sangre.</p>	Cuantitativa	Concentración sérica de aspartato aminotransferasa en unidades por litro (U/L).	Ordinal	<p><b>1.- Normal:</b> VN:0-34U/L.</p> <p><b>2.- Leve:</b> si la ALT era mayor que el límite superior normal (LSN) pero &lt;2 veces el LSN,</p> <p><b>3.- Moderada:</b> si la ALT estaba entre 2 y 5 veces el LSN.</p> <p><b>4.- Severa:</b> si la ALT era &gt;5 veces el LSN.</p>	Historia clínica
<b>Alanina aminotransferasa (TGP o ALT).</b>	<p>ALT significa alanina aminotransferasa. Es una enzima que se encuentra principalmente en el hígado. Una prueba de ALT mide la cantidad de ALT en la sangre.</p>	Cuantitativa	Concentración sérica de alanina aminotransferasa en unidades por litro (U/L).	Ordinal	<p><b>1.- Normal:</b> VN:0-37U/L.</p> <p><b>2.- Leve:</b> si la ALT era mayor que el límite superior normal (LSN) pero &lt;2 veces el LSN.</p> <p><b>3.- Moderada:</b> si la ALT estaba entre 2 y 5 veces el LSN.</p> <p><b>4.- Severa:</b> si la ALT era &gt;5 veces el LSN.</p>	Historia clínica

<b>Bilirrubinas fraccionadas</b>	<p>Sustancia que se forma cuando los glóbulos rojos se descomponen.</p> <p>La bilirrubina forma parte de la bilis, que se produce en el hígado y se almacena en la vesícula biliar</p>	Cuantitativa	Concentración sérica de bilirrubinas en miligramos por decilitro (mg/dl).	Nominal	<p><b>1.- Bilirrubina total</b> (VN:0.4-1.2mg/dl).</p> <p><b>2.- Bilirrubina directa</b> (VN:0.0-0.3 mg/dl).</p> <p><b>3.- Bilirrubina indirecta</b> mg/dl.</p>	Historia clínica
<b>Fosfatasa alcalina (FA).</b>	La fosfatasa alcalina (FA) es una proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los tejidos con cantidades más altas de FA abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos	Cuantitativa	Concentración sérica de fosfatasa alcalina en unidades por litro (U/L).	Razón	VN:40-129 U/L	Historia clínica
<b>Ganma glutamil transpeptidasa. (GGT).</b>	<p>La GGT es una enzima que está en todo el cuerpo, principalmente en el hígado.</p> <p>Cuando el hígado está dañado, la GGT se puede filtrar a la sangre.</p>	Cuantitativa	Concentración sérica de ganmaglutamiltranspeptidasa en unidades por litro (U/L).	Razón	<p>VN:</p> <p>Var:7-32 U/L.</p> <p>Muj:11-50 U/L</p>	Historia clínica
<b>Tipo de anomalía</b>	Son características que se	cualitativa	% de bilirrubina según	Nominal	<b>1.- Hepatocelular</b>	Historia clínica

	establecen de acuerdo al predominio de la bilirrubina directa e indirecta.		predominio en sangre.		<b>r 2.- Colestásico</b> <b>3.- Mixto</b>	
<b>Albúmina.</b>	La albúmina es una proteína producida por el hígado. El examen de albúmina en suero mide la cantidad de esta proteína en la parte líquida y transparente de la sangre	cuantitativa	Concentración sérica de albúmina en gr/dl.	Razón	VN:3.50-5.20 g/dl	Historia clínica
<b>TP(INR)</b>	El tiempo de protombina (TP) es un examen de sangre que mide el tiempo de tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse.	cuantitativa	Tiempo que demora la sangre en coagularse en segundo	Razón	VN:11.8Seg (VN: 70-100% ó INR1-1,3)	Historia clínica
<b>Hemograma</b>	Examen de sangre que permite realizar un recuento sanguíneo de tres células principales: glóbulos blancos, rojos y plaquetas.	cuantitativa	Concentración sérica de leucocitos Nm <sup>3</sup> .	Razón	<b>1.- Leucocitos</b> (VN: 4.8-10.8x1000/u l). <b>2.- Hb</b> (VN: M:12-16 gr/dL. V: 14-18 g/dl <b>3.- Plaquetas</b> 120-450x1000/μL. <b>3.- Recuento de neutrófilos</b> (VN:42-75%)	Historia clínica

					<b>4.- Recuento de linfocitos</b> (VN: 21-51%)  <b>5.- Relación neutrófilos-linfocitos.</b>	
<b>Marcadores adicionales de daño e inflamación de órganos. (Indicadores de mal pronóstico).</b>	Son marcadores de la fase inflamatorio utilizados para evaluar la gravedad y pronóstico del paciente	cuantitativa	Concentraciones séricas de marcadores de gravedad.	Razón	<b>1.- Creatinina</b> (VN:0.5-1.4 mg/dl). <b>2.- Troponina T</b> (VN: 0.0-0.01 ng/ml) <b>3.- CK (VN:</b> hombres hasta 174 U/L) y en mujeres hasta 140 U/L. <b>4.- Procalcitonina</b> (VN: <0,1ng/ml): mayor a 0.25 <b>5.- PCR</b> (VN :0-0.5mg/dl) <b>6.- Dímero D</b> (VN: menos de 0.5mg/dl) <b>7.- TP</b> (VN: 70-100% O INR1-1,3 <b>8.- TPT</b> (VN: < 10 seg ; razon1-1,3) <b>9.- Ferritina</b> (VN: 12-300 ug/dl ) <b>10.- IL-6</b> (VN:1.8pg/ml ) <b>11.- DHL</b> (VN: 105-333U	Historia clínica

<b>Tipo de Tratamiento para neumonía COV-19. En el HNAL</b>	Prescripciones que permiten tratar la neumonía COV-19.	Cualitativa	% de neumonías COVID-19 tratadas según medicamentos	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- <b>Azitromicina</b> Tab.500 mg</li> <li>2.- <b>Hidroxicloroquina</b>.Tab 400mg</li> <li>3.- <b>Paracetamol</b>. Tab 500 mg.</li> <li>4.- <b>Ivermectina</b> 6mg/ml</li> <li>5.- <b>Metilprednisona</b>. 500mg INY.</li> <li>6.- <b>Dexametazona</b>. amp 4mg/2ml.</li> <li>7.- <b>Tocilizumab</b> 200mg/10ml.</li> <li>8. <b>Terapia de remplazo renal (TRR).</b></li> <li>9. <b>Ventilacion mecánica (VM).</b></li> <li>10.</li> </ol>	Historia clínica
<b>Evolución del paciente</b>	Se refiere a la evolución del paciente con respecto a su enfermedad	cuantitativo	% de pacientes dados de alta y fallecidos	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- <b>Favorable (alta)</b></li> <li>2.- <b>Desfavorable (Fallecido)</b></li> </ol>	

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

La investigación a realizar es de tipo mixto cada vez que evaluaré variables cuantitativos y cualitativos en la investigación.

**Según la intervención del investigador**, la investigación que pretendo realizar es de observación toda vez que se realizará la recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes con infección por SARS-Cov-2.

**Según el alcance**: Es descriptivo porque el objetivo es demostrar una relación causal ya que se pretende evaluar la asociación entre las alteraciones de las pruebas de función e infección por el virus SARS-CoV-2 y su impacto en el pronóstico de la enferme en pacientes del HNAL 2020.

**Según el número de mediciones** de las variables de estudio es transversal.

**Según el momento de la recolección de datos**: Es retrospectivo ya que tomaré en cuenta los datos que se encuentra en las historias clínicas de los pacientes infectados por el virus SARS-Cov-2.

### 4.2 Diseño Muestral

**Población de universo.**

La población universa viene a ser todos los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2.

**La población de estudio:**

La población universa viene a ser todos los pacientes mayores de 15 años infectados por el virus SARS-CoV-2., confirmados bajo prueba rápida, y que fueron hospitalizados en el Hospital Nacional arzobispo Loayza. Dicho estudio se realizará desde febrero del 2021 a diciembre del 2021

**Tamaño de la muestra:**

En lo que respecta al tamaño de la muestra es censal ya que se recolectara los datos clínicos (antecedentes personales, laboratorio, etc.) de 200 pacientes que estuvieron hospitalizados en el Hospital Nacional arzobispo Loayza.

**Muestreo o selección de la muestra:**

El muestreo o selección de la muestra es a conveniencia Se recurrirá al almacén del HNAL y se seleccionará bajo sistema los pacientes infectados por SARS-Cov-2.

**Criterios de selección:** Con fines de lograr un resultado confiable y tenga validez interna y externa utilizaré los criterios de:

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 15 años con neumonía por virus SARS-CoV-2. confirmados bajo prueba rápida que fueron atendidos por emergencia y que de acuerdo a su gravedad fueron hospitalizados en pabellón de medicina interna o UCI del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Pacientes con neumonía COVID-19 que presentaron desde el inicio en emergencia alteraciones de las pruebas del perfil hepático (ALT, AST, Bilirrubinas, FA etc.).
- Están incluido en el estudio pacientes con neumonía COVID-19 que no presentaron desde el inicio alteraciones de las pruebas hepáticas pero que durante su evolución si presentaron alteraciones de las pruebas del perfil hepático (ALT, AST, Bilirrubinas, FA etc.).
- Están incluido en el estudio pacientes con neumonía COVID-19 que presentan desde el inicio o durante la evolución de su enfermedad en hospitalización alteraciones de las pruebas del perfil hepático (ALT, AST, Bilirrubinas, FA etc.).
- Paciente con neumonía por infección SARS-Cov-2 y que presentaron comorbilidades hepáticas o no hepáticas.
- Pacientes con neumonía COVID-19 que se automedicaron en forma ambulatoria o que recibieron medicación durante su hospitalización.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 15 años con neumonía por virus SARS-CoV-2., confirmados bajo prueba rápida.
- Pacientes que presentaron la infección por SARS-Cov-2 pero que no cuentan con exámenes laboratoriales completos establecidos bajo protocolo (hemograma completo, perfil hepático completo, reactantes de la fase aguda, etc.)
- Historia clínica incompleta.
- Pacientes con infección leve de neumonía por SARAS-Cov-2 y que no fueron hospitalizados por su gravedad.
- Pacientes no infectados por virus SARS-Cov-2.

### **4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos.**

Se solicitara permiso bajo documento al hospital y se acudirá al archivo de historias clínicas (almacén) la cual mediante sistema se pedirá los pacientes mayores de 15 años con infección por COV-19, se revisará toda la historia clínica y se utilizará como instrumento de recolección una ficha de recolección de datos predeterminada ( ficha de registro ) en el cual se tomará los datos de los pacientes revisando exhaustivamente sus exámenes laboratoriales (hemograma completo, perfil hepático completo, etc.), sus antecedentes de comorbilidades, y los fármacos que se utilizaron en su tratamiento. Así mismo se evaluará su evolución durante su hospitalización y el destino o desenlace que tuvo el paciente durante su hospitalización el cual se completará hasta 200 fichas. Si bien esta ficha de recolección de datos no fue utilizada en otros hospitales sin embargo fue creado a la medida para la investigación.

#### **Instrumentos de recolección y medición de variables. –**

Utilizaré una ficha de recolección de datos en cual contendrá todos los indicadores de acuerdo con las categorías y valores de la operacionalización de las variables, el cual será pasado aun Excel. La recolección de datos será realizada por mi persona desde febrero del 2021 a diciembre del 2021 en el Hospital Nacional arzobispo Loayza.

**4.4 Técnicas estadísticas para el procesamiento y análisis de datos.** Todos los datos que figuren en la ficha de recolección de datos serán procesados en una computadora mediante cuadros Excel de doble entrada, donde se ingresaran los datos de aspectos importantes para el presente trabajo que luego serán traducidos en cuadros estadísticos expresados numéricamente, los mismos que también serán tabulados por separado y analizados en forma particular como también servirá para inferir conclusiones generales. Los resultados se representarán en tablas y gráficos.

**4.5 Aspectos éticos:** La investigación se realizará respetando los principios éticos de confidencialidad es decir los datos conseguidos mediante la ficha de recolección de datos se guardarán con la debida reserva y en forma anónima, a través de la investigación se respetará y no se hará daño al paciente. Así mismo este trabajo beneficiará directamente a la institución, al personal de salud del área de gastroenterología y al paciente para quien mejorará el servicio e indirectamente a toda la población.

La investigación se realizará bajo el permiso de comité de ética quien deberá tener pleno conocimiento de los hechos de materia de investigación.

## **RECUERSOS Y CRONOGRAMA**

	<b>2021</b>
--	-------------

<b>Pasos</b>	<b>Febrero</b>	<b>Marzo</b>	<b>Abril</b>	<b>Mayo</b>	<b>Junio</b>	<b>Julio</b>	<b>Agosto</b>	<b>Septiembre</b>	<b>Octubre</b>	<b>Noviembre</b>	<b>Diciembre</b>
Redacción final del proyecto de investigación	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe						X	X				
Correcciones del trabajo de investigación								X	X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

### **Presupuesto**

El presupuesto que se va a invertir por etapas es como sigue

-----

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio	250.00
Soporte especializado	500.00
Empastado de tesis	300.00
Transcripción	500.00
Impresiones	500.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	450.00
<b>TOTAL</b>	<b>2,800.00</b>

**Fuente de financiamiento:** recursos propios del investigador.

## **FUENTES DE INFORMACIÓN**

- 1.- Meaghan Phipps, Luis H. Barraza, Elijah D. La Sota, Magdalena E. Sobieszczyk, Marco R. Pereira, Isabel X. Zheng, Alyson N. Fox, Jason Zucker, Elizabeth Verna. **Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort.** HEPATOLOGY-American Association for the Study of Liver Diseases; 72:807-817. [Internet]2020. Extraído el 30 mayo 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.31404>
  
- 2.- Qingxian Cai, Deliang Huang, Hon Yu, Jun Chen, Lei Liu, Lin Xu. **COVID-19: Abnormal liver function test.** *Journal of hepatology*; 72:566-574. [Internet]2020. Extraído el 13 de abril del 2020. Disponible en : [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30218-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30218-X/fulltext)
  
- 3.- Prof Ren Mao, Yun Qiu, Jin-Shen He, Jin-Yu Tan, Xue-Hua Li Prof Jie Liand,D et al. **Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Gastroenterol hepatol*; 5:667-668. [Internet]2020. Extraído el 12 de mayo del 2020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(20\)30126-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(20)30126-6/fulltext)
  
- 4.- Syed B Pasha , Ahmed Swi , Ghassan M Hammoud. **Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19 infection: Lessons for practitioners.** *Word journal of Meta-Analysis*; 8: 348-374.[Internet]2020. Extraído el 28 de octubre del 2020. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2308-3840/full/v8/i5/348.htm>
  
- 5.- Ming Han Cha, Miguel Regueiro, Dalbir S Sandhu. **Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review.** *World Journal of Gastroenterology*; 26(19): 2323-2332. [Internet]2020. Extraído el mayo 21 de mayo del 2020. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i19/2323.htm>
  
- 6.-Peijie Zhong ,Jing Xu ,Dong Yang ,Yue Shen ,LWang ,Yunfeng ,ChunlingDu ,canción de yuanlin ,Chaomin Wu ,Xianglin Hu ySol de Yangbai. LI. **COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms.** *Signal Traduction and Targeted Therapy*; 5:256.[Internet]2020. Extraído el 02 noviembre del 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>
  
- 7.- Antonio Saviano, Florian Wrensch, Marc G. Ghany, Thomas F. Baumert. **Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care.** *Hepatology-American Association for the Study of Liver Diseases*; 74:1088-1100. [Internet]2020. Extraído el17 de diciembre del 2020. Disponible: <https://doi.org/10.1002/hep.31684>
  
- 8.-\_Jean-François Dufour, Thomas Marjot,Chiara becchetti, Hebert Tilg. **COVID-19 and liver disease.***BMJ Journals. Recent advances in clinical practices*; 0:1-13. [Internet] 2021. Extraído el 10 noviembre del 2021. Disponible en <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326792>

9.- Jian Sun,,Alessio Aghemo, Alejandro Forner, Luca Valencia.**COVID-19 and liver disease.liver internacional.** Liver international; 40:1249-1509 .[Internet]2020. Extraído el 06 abril del 2020. Disponible en : <https://doi.org/10.1111/liv.14470>

10.- Marwa Ibrahim Metawea,Walid Ibrahim Yousif, islam moheb,**COVID 19 and liver: An A–Z literature review.** Digestive and Liver Disease; 53:146-152.[Internet]2020. Extraído el 16 de septiembre del 2020. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010>

11.- Jian Wu,Shu Son, Hong-CUI Cao,Lan-Juan Li. **Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis** .Word Journal of Gastroenterology; 26:2286-2293. [Internet]2020. Extraído el 21 de mayo del 2020. Disponible en DOI: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i19/2286.htm>

12.- Cecilia Napodano, Krizia Pocino, Annunziata Stefanile, mariapaola marino, luca miele, Francesca Gulli, Valerio Basilio, franco pandolfi, Antonio Gasbarrini .**COVID-19 and hepatic involvement: The liver as a main actor of the pandemic novel.** Scandinavian Journal of immunology; 93: 365-3083. [Internet]2020. Extraído el 15 de Septiembre del 2020. Disponible en : <https://doi.org/10.1111/sji.12977>

13.- Jian Sun, Alessio Aghemo, Alejandro Forner, luca valencia. **COVID-19 and liver disease.** Liver International;40 :1249-1509. [Internet]2020. Extraído el 06 de abril del 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.14470>

14.- Tiago Almeida-Costa, María Adriely Cunha-Lima, Leda María Delmondes-Freitas Trindade. **Cambios en la función hepática causados por COVID-19 y su impacto en el resultado clínico del paciente: una revisión sistemática;** 36:320-312.[Internet]2021.Extraído el 15 de septiembre del 2021. Disponible en DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.713>

15.- Pedro Martin Padilla Machaca, Bertha Eliana Cárdenas Ramírez, María Cecilia Cabrera Cabrejos. **Impacto del COVID-19 en las enfermedades hepáticas y la salud pública en el Perú.** Revista gastroenterológica del Perú; 40:162-172. [Internet]2020. Extraído el 14 de mayo del 2020. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292020000200162&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292020000200162&script=sci_abstract)

16.- Juanita León Gómez, Andrés José Gómez Aldana, Mónica Lorena Tapias Mantilla. **Implicaciones hepáticas en la pandemia por COVID-19.** Revista Colombiana de Gastroenterología; 35:30-36. [Internet]2020. Extraído el 06 de mayo del 2020. Disponible en : <https://doi.org/10.22516/25007440.535>

17.- Pilar Leal-Leyte, Daniel Zamora-Valdés, Nahum Méndez-Sánchez. **Enfermedad hepática y trasplante durante la pandemia COVID-19/SARS-COV-**

2.Revista Mexicana de Trasplantes; 78:206-215. [Internet]2020. Extraído el 13 de junio del 2020. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.35366/94510>

18.- Natassia Vianna Bocchese, Noele Gurgel Dávila, Maria Beatriz Maia Rodrigues, Irami AraújoNeto<sup>1</sup>, Mariana de Oliveira Costa, Diniz de Meiroz Grillo Barbalho, Amália Cinthia Meneses Rêgo and Irami Araújo-Filho.**COVID-19 and Liver Injury: Hepatology Perspectives.** Journal of Clinical gastroenterology and treatment;6:074. [Internet]2020. Extraído el 27 de junio del 2020. Disponible en : <https://clinmedjournals.org/articles/jcgt/journal-of-clinical-gastroenterology-and-treatment-jcgt-6-074.pdf>

19.- Dandan Tian MS, Qing Ye MD.**Hepatic complications of COVID-19 and its treatment.**Journal of Medical Virology; 92:1818-1824.[Internet]2020. Extraído el 21 de mayo del 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.26036>

20.- Cecilia Napodano, Krizia Pocino, Annunziata Stefanile<sup>2</sup>, Mariapaola Marino<sup>3</sup>,Luca Miele, Francesca Gulli<sup>4</sup>,Valerio Basile<sup>5</sup>, Franco Pandolfi, Antonio Gasbarrini, Gian Ludovico Rapaccini<sup>1</sup>, Umberto Basile .**COVID-19 and hepatic involvement: The liver as a main actor of the pandemic novel.** Scandinavian Journal of Immunology; 93:1-8. [Internet]2020. Extraído el 15 de setiembre del 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/sji.12977>

21. Real Academia Nacional de Medicina. **DICCIONARIOS DE TÉRMINOS MÉDICOS - versión electrónica.**1ra Edición. España. Editorial médica Panamericana. [Internet] 2011. Disponible en: <https://dtme.ranm.es/index.aspx>.

22.- Pecho Silva, Samuel, Pareja Ramos, Juan José. Internista, Lescano Alba, Carlos Alberto,López Martínez, Rosa Luz, Mejía Rodríguez, Luis Renato. Et al. **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: MANEJO DE COVID-19-ESSALUD.** IETSI. [Internet]. Julio 2021. Disponible en: [https://bvs.minsa.gob.pe/local/fiadmin/GPC\\_COVID19\\_V2\\_Julio2021.pdf](https://bvs.minsa.gob.pe/local/fiadmin/GPC_COVID19_V2_Julio2021.pdf)

23.- **Manual para la elaboración de las tesis y los trabajos de investigación.** Vicerrectorado, Universidad de San Martín de Porres. [Internet]. Disponible en : [https://medicina.usmp.edu.pe/wp-content/uploads/manuales-investigacion/MANUAL\\_SEGUNDA\\_ESPECIALIDAD.pdf](https://medicina.usmp.edu.pe/wp-content/uploads/manuales-investigacion/MANUAL_SEGUNDA_ESPECIALIDAD.pdf)

24.- Ze-yang Ding<sup>1</sup>, Gan-xun Li<sup>1</sup>, Lin Chen<sup>1</sup>, Chang Shu<sup>1</sup>, Jia Song<sup>1</sup>, Wei Wang<sup>1</sup>, et al. **Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19.** Journal of Hepatology; 21:1295-1302. [Internet]2020. Extraído el 12 de abril del 2020. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33347952/>

25.- SamM. Murray, ElisaPose, MelanieWittner, Francesco PaoloRusso, EleanorBarnes,ThomasMarjot, et al. **Immune responses and clinical outcomes after COVID-19 vaccination in patients with liver disease and liver transplant recipients.** Journal of Hepatology; 80:109-123. [Internet]2023. Extraído el 03 de octubre del 2023. Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827823051747>

26.- Thomas Marjot<sup>1</sup>, Christiane S. Eberhardt, Tobias Boettler<sup>5</sup>, Luca S. Belli<sup>6</sup>, Marina Berenguer<sup>7,8</sup>, Maria Buti<sup>9</sup>, et al. **Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper.** Journal of Hepatology; 77:1161-1197. [Internet]2022. Extraído el 20 de julio del 2022. Disponible en : [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(22\)02942-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(22)02942-7/fulltext)

## ANEXOS

### 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis (cuando corresponda)	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento o de datos	Instrumento de recolección
<p><b>ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 Y SU IMPACTO EN EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA- LIMA- PERU 2020</b></p>	<p>¿Cuáles son las alteraciones de las pruebas de función hepática en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?</p>	<p><b>GENERAL:</b> Analizar las alteraciones de las pruebas de función hepática en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.</p> <p><b>ESPECÍFICOS:</b> 1.- Determinar características de las alteraciones de pruebas hepáticas en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020. 2.- Establecer las comorbilidades que estuvieron más asociados a la alteración del perfil hepático en pacientes con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.</p>	<p><b>GENERAL:</b> Las alteraciones de las pruebas de función hepáticas se asocian con la infección de pacientes por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?</p> <p><b>ESPECÍFICOS:</b> 1.- Las alteraciones de las pruebas de función hepáticas está asociada con la infección de pacientes por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020? 2.- Las comorbilidades hepáticas y no hepáticas están asociadas a la alteración del perfil hepático pueden influir en la evolución del paciente con infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?</p>	<p><b>Observacional, descriptivo retrospectivo, transversal.</b></p>	<p><b>La población de estudio:</b> La población universal viene a ser todos los pacientes mayores de 15 años infectados por el virus SARS-CoV-2., confirmados bajo prueba rápida, y que fueron hospitalizados en el Hospital Nacional arzobispo Loayza. Dicho estudio se realizará desde febrero del 2021 a diciembre del 2021.</p> <p><b>Procesamiento y análisis de datos.</b> Todos los datos que figuren en la ficha de recolección de datos serán procesados en una computadora mediante cuadros Excel de doble entrada, donde</p>	<p>Utilizaré una <b>ficha de recolección de datos</b> en la cual contendrá todos los indicadores de acuerdo con las categorías y valores de la operacionalización de las variables, el cual será pasado a Excel. La recolección de datos será realizada por mi persona desde febrero del 2021 a diciembre del 2021 en el Hospital Nacional arzobispo Loayza.</p>

		<p>3.- Describir una asociación entre la alteración de las pruebas hepáticas y la medicación utilizada en pacientes por infección por covid-19 en el hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.</p> <p>4.- Establecer una asociación entre los cambios en la función hepáticas causados por el sars-cov-2 y su impacto en el pronóstico de la enfermedad en pacientes del hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020.</p>	<p>3.- La medicación utilizada para el tratamiento de infección por COV-19 se asocia con la alteración de las pruebas hepáticas en pacientes del hospital nacional arzobispo Loayza- lima-Perú 2020?</p> <p>4.- Las alteraciones de la función hepáticas impacta con el pronóstico de la enfermedad en pacientes con infección por SARS-Cov-2 en el hospital nacional arzobispo Loayza- Lima-Perú 2020?</p>		<p>se ingresaran los datos de aspectos importantes para el presente trabajo que luego serán traducidos en cuadros estadísticos expresados numéricamente, los mismos que también serán tabulados por separado y analizados en forma particular como también servirá para inferir conclusiones generales. Los resultados se representarán en tablas y gráficos.</p>	
--	--	--	---	--	---	--

## 2. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

### 2.1. Copia de ficha de recolección de datos

Nombre completo:.....

DNI:.....

Edad		
1.- De 15 a 65 años.		.....años
2.- De 65 años a más.		..... años

Raza		Género	
1.- Raza blanca		1.- Masculino	
2.- Raza negra		2- Femenino	
3.- Raza asiática			
4.- Raza desconocida			

Diagnóstico de neumonía COVID-19	
1.- Leve	
2.- Severa	

Índice de masa corporal (IMC) kg/m <sup>2</sup> :		
1.- Delgadez (IMC:16-18):		
2.- Normal (IMC:18.8-24.9):		
3.- Sobrepeso (IMC :25-29.9):		
4.- Obesidad (IMC :30-34.9):		
5.- Obesidad severa (IMC: 35.39.9):		
6.- Obesidad mórbida (IMC: 40 ó más):		

Comorbilidades					
no hepáticas			hepáticas		
1.- Diabetes		6.- Fibrosis pulmonar	1.- Fibrosis avanzada	7.- VHC	
2.- Hipertensión		7.- Otras enfermedades pulmonares	2.- Cirrosis	8.- Hepatitis autoinmune	
3.- Enfermedad renal crónica		8.- Artritis reumatoidea	3.- Enfermedad alcohólica ¿No grasa?	9.- Colangitis biliar primaria	
4.- Asma		9.- Otras enfermedades.	4.- NAFLD	10.- Colangitis esclerosante primaria	
5.- EPOC			5.- NASH	11.- hemocromatosis	
			6.- VHB	12.- Otras enfermedades	

EXAMEN LABORATORIAL SÉRICO					
	AL INICIO	PICO MÁXIMO DURANTE SU EVOLUCIÓN		AL INICIO	PICO MÁXIMO DURANTE SU EVOLUCIÓN
<b>1.- Aspartato aminotransferasa (AST o TGO):</b>			<b>2.- Alanina amino transferasa (ALT o TGP):</b>		
<b>Normal:</b> VN:0-34U/L.			<b>Normal:</b> VN:0-37U/L		
<b>Leve:</b> si la AST era mayor que el límite superior normal (LSN) pero <2 veces el LSN:			<b>Leve:</b> si la ALT era mayor que el límite superior normal (LSN) pero <2 veces el LSN.		
<b>Moderada:</b> si la AST estaba entre 2 y 5 veces el LSN:			<b>Moderada:</b> si la ALT estaba entre 2 y 5 veces el LSN.		
<b>Severa:</b> si la AST era >5 veces el LSN			<b>Severa:</b> si la ALT era >5 veces el LSN		
<b>Bilirrubinas fraccionadas</b>					
<b>1.- Bilirrubina total</b> (VN:0.4-1.2mg/dl).			<b>Ganmaglutamil transpeptidasa. (GGT).</b> VN: Var:7-32 U/L. Muj:11-50 U/L		
<b>2.- Bilirrubina directa</b> (VN:0.0-0.3 mg/dl).			<b>Tipo de anormalidad</b>		
<b>3.- Bilirrubina indirecta.....</b> mg/ dl.			<b>1.-Hepatocelular</b>		
<b>Fosfasa alcalina (FA).</b> VN:40-129 U/L			<b>2.- Colestásico</b>		
			<b>3.- Mixto</b>		
<b>Albúmina.</b> VN:3.50-5.20 g/dl			<b>TP(INR)</b> VN:11.8Seg (VN: 70-100% ó INR1-1,3)		
<b>Hemograma</b>					
<b>1.- Leucocitos</b> VN: 4.8-10.8xx1000/ul			<b>4.- Recuento de linfocitos</b> VN: 21-51%		
<b>2.- Hb</b> VN: M:12-16 gr/dL . V: 14-18 g/dl			<b>5.- Relación neutrófilos- linfocitos:..</b>		
<b>3.- Recuento de neutrófilos</b> (VN:42-75%					
<b>Marcadores adicionales de daño e inflamación de</b>					

órganos. (Indicadores de mal pronóstico).					
1.- Creatinina (VN:0.5-1.4 mg/d):			7.- TP VN: 70-100% o INR1-1,3		
2.- Troponina T VN: 0.0-0.01 ng/ml			8.- TPT VN: < 10 seg ; razon1-1,3		
3.CK VN: hombres hasta 174 U/L). mujeres hasta 140 U/L:			9.- Ferritina más de 300 ug/L		
4.- Procalcitonina VN: <0,1ng/ml			10.- IL-6 (VN: VN:1.8pg/ml		
5.- PCR (VN :0-0.5mg/dl):			11.- DHL: VN: 105-333UI/L: mayor a 245 U/L) mayor a 245 U/L		
6.- Dímero D (VN: menos de 0.5mg/dl):					

Tipo de Tratamiento para neumonía COV-19. En el HNAL			
1.-Azitromicina Tab.500 mg		6.-Dexametazona. amp 4mg/2ml.	
2.- Hidroxicloroquina.Tab 400mg		7.- Tocilizumab 200mg/10ml.	
3.-Paracetamol.Tab 500 mg.		8. Terapia de reemplazo renal (TRR).	
4.- Ivermectina 6mg/ml		9.Ventilacion mecánica (VM).	
5.-Metilprednisolona. 500mg INY.		10.	

Evolución del paciente	
1.- Favorable (alta)	
2.-Desfavorable (Fallecido)	

### 3.- INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE

VARIABLES:.....

#### 4.- TABLA DE CODIFICACIÓN DE VARIABLES

<b>Edad</b>	De 15 a 65 años	<b>1</b>
	De 65 años a más	<b>2</b>
<b>Genero</b>	Masculino	<b>1</b>
	Femenino	<b>2</b>
<b>Índice de masa corporal (IMC):</b>	<b>Delgadez</b> (IMC:16-18)	<b>1</b>
	<b>Normal</b> (IMC:18.8-24.9)	<b>2</b>
	<b>Sobrepeso</b> (IMC :25-29.9)	<b>3</b>
	<b>Obesidad</b> (IMC :30-34.9)	<b>4</b>
	<b>Obesidad severa</b> (IMC: 35.39.9)	<b>5</b>
	<b>Obesidad mórbida</b> (IMC: 40 ó más)	<b>6</b>
<b>Raza</b>	Raza blanca	<b>1</b>
	Raza negra	<b>2</b>
	Raza asiática	<b>3</b>
	Raza desconocida	<b>4</b>
<b>Diagnóstico de neumonía COVID-19</b>	Leve	<b>1</b>
	Severa	<b>2</b>
<b>Comorbilidades no hepáticas</b>	Diabetes	<b>1</b>
	Hipertensión	<b>2</b>
	Enfermedad renal crónica	<b>3</b>
	Asma	<b>4</b>
	EPOC	<b>5</b>
	Fibrosis pulmonar	<b>6</b>
	Otras enfermedades pulmonares	<b>7</b>
	Artritis reumatoidea	<b>8</b>
	Otras enfermedades.	<b>9</b>
<b>Comorbilidades hepáticas</b>	Fibrosis avanzada	<b>1</b>
	Cirrosis	<b>2</b>
	Enfermedad alcohólica	<b>3</b>
	¿No grasa?	
	NAFLD	<b>4</b>
	NASH	<b>5</b>
VHB	<b>6</b>	

	VHC	7
	Hepatitis autoimmune	8
	Colangitis biliar primaria	9
	Colangitis esclerosante primaria	10
	Hemocromatosis	11
	Otras enfermedades	12
<b>Aspartato aminotransferasa (TGO o AST)</b>	Normal	1
	Leve	2
	Moderada:	3
	Severa	4
<b>Alanina amino transferasa (TGP o ALT)</b>	Normal	1
	Leve	2
	Moderada	3
	Severa	4
<b>Bilirrubinas fraccionadas</b>	Bilirrubina total	1
	Bilirrubina directa	2
	Bilirrubina indirecta	3
<b>Fosfatasa alcalina (FA)</b>	<b>Normal</b>	1
-	<b>Aumentado</b>	2
<b>Ganma glutamil transpeptidasa. (GGT)</b>	<b>Normal</b>	1
	<b>Aumentado</b>	2
<b>Tiempo de Protrombina (TP-INR)</b>	<b>Normal</b>	1
	<b>Aumentado</b>	2
<b>Albumina: VN:3.50-5.20 g/dl</b>	<b>Normal</b>	1
	<b>Aumentado</b>	2
<b>Tipo de anormalidad:</b>	<b>Hepatocelular</b>	1
	<b>Colestásico</b>	2
	<b>Mixto</b>	3
<b>Hemograma</b>	<b>Leucocitos ×1000/μL</b>	1
	<b>Hb, gr/dL</b>	2
	<b>Plaquetas ×1000/μL</b>	3
	<b>Recuento de linfocitos/μL</b>	4

<b>Marcadores de gravedad</b>	<b>Creatinina.</b> VN:0.5-1.4 mg/dL <b>Troponina HS,</b> ng/L <b>CK</b> <b>Procalcitonina</b> <b>PCR.</b> VN :0-0.5mg/dl <b>Dímero D.</b> VN: menos de 0.5mg/dl ug/L FEU <b>Ferritina,</b> ng/mL <b>Nivel de IL-6,</b> pg/ml	<b>1</b> <b>2</b> <b>3</b> <b>4</b> <b>5</b> <b>6</b> <b>7</b> <b>8</b> <b>9</b> <b>10</b>
<b>Tipo de Tratamiento para neumonía COV-19. En el HNAL</b>	<b>Azitromicina</b> Tab.500 mg. <b>Hidroxicloroquina.</b> Tab 400mg. <b>Paracetamol.</b> Tab 500 mg. <b>Ivermectina</b> 6mg/ml. <b>Metilprednisolona.</b> 500mg INY. <b>Dexametazona.</b> amp 4mg/2ml. <b>Tocilizumab</b> 200mg/10ml. <b>TRR</b> <b>Ventilación Mecánica</b>	<b>1</b> <b>2</b> <b>3</b> <b>4</b> <b>5</b> <b>6</b> <b>7</b> <b>8</b> <b>9</b>
<b>Evolución del paciente:</b>	1.- Favorable (alta médica) 2.- Desfavorable (Fallecido)	<b>1</b> <b>2</b>