



<https://doi.org/10.24245/mim.v39i1.7119>

Insuficiencia hepática como complicación de la infección por el SARS-CoV-2

Liver failure as a complication of SARS-CoV-2 infection.

Arely Estefanía Contreras-Pacheco,¹ Julio César López-González,⁴ José Jaime Montelongo-Santiesteban,¹ Yaeli Estefanía Valenzuela-Aldaba,² Samantha Zermeño-Pacheco,² Mayre Alejandra Sierra-Juárez,² Manuel David Pérez-Ruiz,⁵ Luis Bernardo Enríquez-Sánchez³

Resumen

OBJETIVO: Identificar las distintas variables que pueden generar una lesión hepática del paciente hospitalizado por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte prospectivo que incluyó pacientes con COVID-19 que ingresaron al Hospital Central Universitario del Estado de Chihuahua de abril a noviembre de 2020. Se realizó un análisis univariado para encontrar las frecuencias de características demográficas y de fármacos prescritos, así como una comparación de medias de los parámetros bioquímicos mediante prueba t de Student.

RESULTADOS: Se incluyeron 134 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, a los cuales se les estudiaron los parámetros de función hepática y se obtuvieron los promedios del día de ingreso, al quinto día y últimos valores registrados por mejoría o defunción. De los parámetros, las concentraciones de albúmina mostraron una disminución significativa al quinto y último día de hospitalización en comparación con el primer día de ingreso. Por otro lado, las concentraciones de fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamil transferasa (GGT) y velocidad de sedimentación globular (VSG) se incrementaron significativamente al quinto y último día de hospitalización.

CONCLUSIONES: Existen distintos mecanismos que pueden generar la lesión hepática asociada con COVID-19. De ellos, la respuesta inflamatoria descontrolada que ocurre puede alterar las pruebas de funcionamiento hepático. Nuestros resultados encontraron una relación entre la alteración de distintos parámetros de laboratorio y los días de estancia hospitalaria de los pacientes con la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia hepática; daño hepático; COVID-19.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the different variables that can cause liver injury in a patient hospitalized for COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: A prospective cohort study that included patients with COVID-19 who were admitted to the Central University Hospital of the State of Chihuahua from April 2020 to November 2020. A univariate analysis was performed to find the frequencies of demographic characteristics and of the drugs prescribed, as well as a comparison of means of the biochemical parameters using Student's t test.

RESULTS: One hundred thirty-four patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were included, who underwent liver function parameters and averages were obtained on the day of admission, on the fifth day and the last values recorded for improvement or death. Of the parameters, albumin levels showed a significant decrease on the 5th and last day of hospitalization compared to the first day of admission. On the other hand, the levels of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase and erythrocyte sedimentation rate increased significantly on the 5th and last day of stay.

¹ Médico cirujano y partero.

² Médico pasante en servicio social. Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Chihuahua, Chihuahua, México.

³ Médico especialista en cirugía general. Profesor investigador. Jefe del Departamento de Cirugía General.

⁴ Internista. Jefe del Departamento de Medicina Interna.

⁵ Médico especialista en cirugía general. Subdirector. Hospital Central del Estado, Chihuahua, Chihuahua, México.

Recibido: 25 de noviembre 2021

Aceptado: 6 de febrero 2022

Correspondencia

Luis Bernardo Enríquez Sánchez
investigacionhcu@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Contreras-Pacheco AE, López-González JC, Montelongo-Santiesteban JJ, Valenzuela-Aldaba YE, Zermeño-Pacheco S, Sierra-Juárez MA, Pérez-Ruiz MD, Enríquez-Sánchez LB. Insuficiencia hepática como complicación de la infección por el SARS-CoV-2. Med Int Méx 2023; 39 (1): 7-19.

CONCLUSIONS: There are different mechanisms that can generate liver injury associated with COVID-19. Of these, the uncontrolled inflammatory response that occurs can alter liver function tests. Our results found a relationship between the alteration of different laboratory parameters and the days of hospital stay of patients with the disease.

KEYWORDS: Liver failure; Liver injury; COVID-19.

ANTECEDENTES

En la actual pandemia por coronavirus (COVID-19), que comenzó en Wuhan, provincia de Hubei, China¹ en diciembre de 2019, la mayor parte de los países ha registrado casos de COVID-19. En los estudios clínicos iniciales, constituidos principalmente por información y datos recolectados en China, Italia y Estados Unidos, se describieron los síntomas clínicos predominantes que incluyen fiebre, tos, fatiga y dificultad para respirar^{2,3} y posteriormente se reconoció que la anosmia y ageusia también eran síntomas frecuentes en pacientes con infección por SARS-CoV-2,⁴ lo que muestra el proceso gradual que ha tenido la descripción de esta enfermedad. A medida que ha aumentado la información disponible y, a su vez, las investigaciones posteriores, la evidencia actual revela la existencia importante de manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad, lo que abre el camino a dilucidar sus mecanismos fisiopatológicos. Estas investigaciones más recientes muestran que, además del síndrome respiratorio agudo severo causado por COVID-19, varios mecanismos fisiológicos activados durante la enfermedad, o incluso la propia infección viral, pueden conducir a la lesión de otros órganos y posteriormente producir insuficiencia orgánica múltiple.⁵ Un signo patológico emergente es la creciente asociación entre la infección por

COVID-19 con las anomalías hepáticas. Xu y su grupo demostraron incrementos moderados de transaminasas y otras enzimas hepáticas en los pacientes infectados.⁶ Para intentar explicar la secuencia de eventos fisiológicos que producen la lesión hepática se ha contemplado la posibilidad de que el daño hepático pudiera ser causado por lesión directa del virus y del tratamiento, por ejemplo, administración inadecuada de paracetamol, agentes antiinfecciosos o combinaciones potencialmente tóxicas de éstos, por ejemplo: ritonavir/lopinavir asociado o no con interferón beta, baricitinib, remdesivir, imatinib, darunavir, umifenovir, hidroxicloroquina asociada o no con azitromicina, etc.⁷ Otra probabilidad analizada es que la exacerbación de una hepatopatía previa no diagnosticada produzca alteraciones en los indicadores bioquímicos de función hepática o, incluso, la combinación de todos los mecanismos patológicos mencionados.⁵

A pesar de que ya se reconoce la existencia de alteración de indicadores bioquímicos de función hepática como un dato relativamente frecuente en los pacientes con SARS-CoV-2, aún no se conoce la relevancia clínica de la lesión hepática en estos pacientes. La bibliografía actualmente muestra resultados conflictivos, algunos autores reportan que no hay diferencia de la incidencia de función hepática anormal entre



supervivientes y no supervivientes,⁸ mientras que otros describen una prevalencia mayor de alteración de enzimas hepáticas en pacientes que padecieron un cuadro severo.^{3,9} Otra incógnita es el agente causal de la lesión hepática, no se ha encontrado una relación significativa entre la tormenta de citocinas desencadenada por la infección por SARS-CoV-2 y la exacerbación de enfermedad hepática previa o lesión hepática inducida por fármacos.^{5,10} Por ello, este estudio tiene la intención de identificar las alteraciones bioquímicas de las enzimas hepáticas que muestran los pacientes hospitalizados por COVID-19, encontrar la relación entre la alteración del perfil bioquímico hepático y la importancia clínica de éste y analizar la relación de la terapéutica farmacológica administrada con la aparición de insuficiencia hepática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte prospectivo, en el que se obtuvo una población total de 1014 pacientes que ingresaron al Hospital Central Universitario del estado de Chihuahua, México, entre abril de 2020 y noviembre de 2020. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes adultos (hombres y mujeres, no embarazadas), con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés *reverse transcription polymerase chain reaction*), que hubieran requerido hospitalización, sin antecedente de hepatopatía crónica y de los cuales se conociera el desenlace de su caso. Para el análisis de los fármacos administrados se tomaron en cuenta aquellos con los que se completara un esquema de al menos cuatro días de administración, para considerar que pudiesen causar un efecto significativo. Los datos se capturaron desde el momento del ingreso hospitalario hasta su alta, de forma simultánea al registro en los expedientes clínicos y notas de evolución.

Se realizó un análisis univariado para encontrar las frecuencias de las características demográficas y de los fármacos administrados; comparación de medias de los parámetros bioquímicos mediante prueba t de Student, para describir las diferencias o similitudes entre los grupos y entre las mediciones que se hicieron al ingreso, al quinto día de estancia y el día previo al desenlace; χ^2 para encontrar si había asociación entre la terapéutica administrada y las alteraciones en el perfil bioquímico, así como la relación de la lesión hepática reportada con el desenlace de los casos. Los datos recolectados se capturaron en el programa de hoja de cálculo Microsoft Excel 2016 y el análisis de los datos se realizó en el programa IBM SPSS versión 25. Se tomó un nivel de significancia menor a 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 134 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, que no tuvieran antecedentes de hepatopatía crónica, de los cuales 95 (70.9%) eran varones y 39 (29.1%) mujeres, con edad promedio de 59 años (± 13.36) y estancia hospitalaria de 15 días en promedio (± 7.30). Se analizaron los parámetros de las pruebas de función hepática y se obtuvieron los promedios del día de ingreso, el quinto día, así como los últimos valores registrados, antes del alta por mejoría o por defunción. Como se muestra en el **Cuadro 1**, las concentraciones séricas de albúmina mostraron una disminución significativa en las mediciones al quinto y último día de hospitalización, con respecto a las del día de ingreso. Las concentraciones de fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamil transferasa (GGT) y velocidad de sedimentación globular (VSG) se incrementaron significativamente al quinto y último día de hospitalización. La media de alanina aminotransferasa (ALT o TGP) también estaba aumentada en las mediciones posteriores al ingreso; sin embargo, solamente fue significativa la diferencia con respecto al quinto día.

Cuadro 1. Promedios de los parámetros de laboratorio al ingreso, al quinto y último día de internamiento

	Ingreso	Quinto día	Valor p	Último registro	Valor p
Plaquetas (10 ³ /μL)	269.72 ± 103.91	323.14 ± 145.17	0.000	309.825 ± 154.90	0.007
BT (mg/dL)	0.67 ± 0.41	0.68 ± 0.59	0.935	0.70 ± 0.58	0.667
BD (mg/dL)	0.32 ± 0.27	0.36 ± 0.45	0.361	0.40 ± 0.45	0.083
BI (mg/dL)	0.35 ± 0.18	0.32 ± 0.20	0.108	0.33 ± 0.35	0.541
Albúmina (g/dL)	3.35 ± 0.46	2.96 ± 0.51	0.000	2.82 ± 0.58	0.000
FA (UI/L)	98.80 ± 46.58	114.64 ± 63.99	0.002	117.89 ± 58.20	0.000
TGP (UI/L)	52.31 ± 46.65	68.43 ± 52.50	0.002	77.05 ± 156.66	0.086
TGO UI/L)	58.46 (± 58.93)	69.45 ± 80.47	0.192	68.12 ± 111.24	0.366
GGT	102.01 ± 104.12	166.19 ± 160.43	0.000	154.20 ± 123.34	0.000
VSG (mm/h)	34.53 ± 16.11	41.87 ± 15.87	0.011	44.33 ± 13.24	0.009
TP (seg)	13.60 ± 1.25	13.23 ± 2.89	0.187	13.67 ± 2.35	0.509
TTP (seg)	24.53 ± 6.72	22.10 ± 6.86	0.003	28.64 ± 22.22	0.051
INR	1.68 ± 3.80	1.53 ± 3.63	0.745	1.38 ± 2.04	0.433
Fibrinógeno	407.81 ± 345.02	443.87 ± 266.38	0.388	456.05 ± 276.98	0.261
Dímero D	12.35 ± 71.26	16.49 ± 74.17	0.126	4.09 ± 6.09	0.905

BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; FA: fosfatasa alcalina; TGP: o ALT alanina aminotransferasa; TGO: o AST aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; VSG: velocidad de sedimentación globular; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; INR: índice internacional normalizado.

A continuación, los casos se dividieron en dos grupos: el de los que se recuperaron y los que fallecieron, para luego comparar las medias de ambos, al ingreso, así como al quinto y último día de estancia hospitalaria. En el **Cuadro 2** se muestra que las concentraciones de albúmina fueron significativamente menores en el grupo de los fallecidos, en todas las mediciones analizadas. También se encontró que las concentraciones de bilirrubina total, bilirrubina directa, FA y TGO fueron significativamente mayores en el grupo de los pacientes que fallecieron, en la medición del último día de hospitalización registrado. Por otro lado, la concentración de plaquetas también se vio significativamente disminuida en el grupo de los pacientes que fallecieron, en las mediciones del quinto y último día de hospitalización.

Se buscó la posible asociación entre las alteraciones encontradas y el desenlace de los

pacientes, como se muestra en el **Cuadro 3**. Se encontró que la trombocitopenia manifestada al quinto (OR 4.604 [0.936-22.634]; $p = 0.042$) y al último día de hospitalización (OR 8.851 [1.906-41.104]; $p = 0.001$) estaba asociada con la mortalidad del paciente, así como la hipoalbuminemia al quinto (OR 3.882 [1.205-12.500]; $p = 0.016$) y último día de estancia (OR 5.382 [1.712-16.921]; $p = 0.002$). El INR incrementado en la última medición registrada también se asoció significativamente con la mortalidad de los pacientes (OR 4.333 [1.330-14.123]; $p = 0.010$).

Por último, se intentó encontrar una asociación entre algunos de los fármacos administrados a los pacientes y las alteraciones a los parámetros de la función hepática. En el **Cuadro 4** se aprecia que existe una asociación significativa entre la administración de paracetamol y la hipoalbuminemia manifestada en las mediciones de los



Cuadro 2. Comparación de promedios de los parámetros al ingreso, al quinto y último día de internamiento, entre los pacientes recuperados y los que fallecieron

	Ingreso			Quinto día			Último registro		
	Fallecidos (n = 65)	Recuperados (n = 69)	Valor p	Fallecidos (n = 65)	Recuperados (n = 69)	Valor p	Fallecidos (n = 65)	Recuperados (n = 69)	Valor p
Plaquetas (10 ³ /μL)	249.56 ± 97.81	280.947 ± 106.26	0.086	287.44 ± 149.31	367.60 ± 137.24	0.002	237.63 ± 131.46	370.78 ± 143.23	0.000
BT (mg/dL)	0.69 ± 0.45	0.65 ± 0.37	0.574	0.71 ± 0.56	0.64 ± 0.62	0.514	0.85 ± 0.78	0.55 ± 0.21	0.004
BD (mg/dL)	0.33 ± 0.30	0.31 ± 0.23	0.726	0.41 ± 0.40	0.31 ± 0.49	0.181	0.56 ± 0.59	0.23 ± 0.11	0.000
BI (mg/dL)	0.36 ± 0.19	0.33 ± 0.16	0.348	0.29 ± 0.20	0.33 ± 0.18	0.238	0.29 ± 0.26	0.36 ± 0.40	0.256
Albúmina (g/dL)	3.26 ± 0.45	3.44 ± 0.45	0.023	2.82 ± 0.44	3.09 ± 0.53	0.002	2.47 ± 0.43	3.14 ± 0.50	0.000
FA (UI/L)	96.96 ± 54.79	100.52 ± 37.57	0.661	117.20 ± 67.31	112.23 ± 61.08	0.655	131.82 ± 70.56	104.76 ± 39.75	0.008
TGP (UI/L)	55.43 ± 50.95	49.37 ± 42.35	0.455	72.04 ± 59.36	65.01 ± 45.28	0.440	99.95 ± 221.35	56.13 ± 40.97	0.127
TGO (UI/L)	64.50 ± 57.47	52.76 ± 60.12	0.251	72.56 ± 87.41	66.50 ± 73.87	0.665	96.32 ± 152.05	41.95 ± 34.00	0.007
GGT	92.76 ± 91.83	110.71 ± 114.48	0.321	159.70 ± 148.70	172.30 ± 171.61	0.651	172.53 ± 131.32	137.46 ± 113.94	0.103
VSG (mm/h)	40.33 ± 14.25	33.28 ± 18.21	0.072	37.14 ± 17.22	39.31 ± 15.98	0.513	58.88 ± 96.03	40.65 ± 16.75	0.235
TP (s)	13.64 ± 1.33	13.50 ± 1.14	0.536	13.40 ± 3.52	12.99 ± 1.96	0.404	14.15 ± 2.88	13.16 ± 1.47	0.014
TTP (s)	25.21 ± 6.38	23.86 ± 6.87	0.253	22.09 ± 8.73	22.06 ± 3.96	0.982	29.91 ± 18.10	26.72 ± 24.58	0.411
INR	1.48 ± 3.02	1.85 ± 4.39	0.581	1.97 ± 5.03	1.04 ± 0.16	0.141	1.47 ± 2.46	1.25 ± 1.44	0.530
Fibrinógeno	481.35 ± 329.24	353.07 ± 332.65	0.048	465.68 ± 260.53	375.92 ± 264.84	0.069	495.94 ± 311.64	397.21 ± 236.78	0.053
Dímero D	18.34 ± 91.54	2.66 ± 5.09	0.219	19.28 ± 87.38	7.95 ± 27.69	0.349	4.82 ± 6.83	3.00 ± 4.04	0.106

BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; FA: fosfatasa alcalina; TGP: o ALT alanina aminotransferasa; TGO: o AST aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamil transferasa; VSG: velocidad de sedimentación globular; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; INR: índice internacional normalizado.

Cuadro 3. Asociación entre los parámetros de laboratorio analizados y el desenlace de los casos

		Fallecidos, n = 65 (%)	Recuperados, n = 69 (%)	Valor p (χ^2)	OR
Trombocitopenia	D0	5 (8.1)	2 (3.1)	0.218	2.763 (0.516-14.804)
	D5	8 (13.1)	2 (3.2)	0.042	4.604 (0.936-22.634)
	DF	13 (21.7)	2 (3)	0.001	8.851 (1.906-41.104)
Hipoalbuminemia	D0	38 (58.5)	34 (49.3)	0.286	1.449 (0.732-2.868)
	D5	61 (93.8)	55 (79.7)	0.016	3.882 (1.205-12.500)
	DF	61 (93.8)	51 (73.9)	0.002	5.382 (1.712-16.921)
TGP elevado	D0	29 (44.6)	30 (43.5)	0.895	1.047 (0.529-2.072)
	D5	48 (73.8)	45 (65.2)	0.279	1.506 (0.717-3.164)
	DF	34 (52.3)	38 (55.1)	0.748	0.895 (0.453-1.765)
TP prolongado	D0	20 (31.3)	13 (21)	0.189	1.713 (0.764-3.845)
	D5	20 (31.7)	12 (17.9)	0.067	2.132 (0.939-4.837)
	DF	22 (36.1)	21 (30.9)	0.533	1.263 (0.606-2.629)
INR elevado	D0	8 (12.5)	7 (11.1)	0.808	1.143 (0.388-3.365)
	D5	6 (9.4)	3 (4.5)	0.268	2.207 (0.528-9.229)
	DF	13 (21.3)	4 (5.9)	0.010	4.333 (1.330-14.123)

D0: día de ingreso; D5: día 5 intrahospitalario; DF: último día intrahospitalario; OR: razón de momios.

días 5 (OR 4.270 [1.487-12.263]; $p = 0.004$) y el último (OR 3.850 [1.480-10.016]; $p = 0.004$). La administración de imipenem se asoció con trombocitopenia al quinto día de hospitalización (OR 4.457 [0.994-19.978]; $p = 0.036$). También se observa una asociación significativa entre la administración de azitromicina y la aparición de hipoalbuminemia; sin embargo, las razones de momios al quinto (OR 0.124 [0.042-0.365]; $p = 0.000$) y al último día (OR 0.215 [0.083-0.560]; $p = 0.001$) indican que, más bien, se trata de un factor protector ante la aparición de hipoalbuminemia. Asimismo, se encontraron como factores protectores de elevación del TGP al último día registrado antes del alta o de la defunción, con asociación significativa, a la administración de paracetamol (OR 0.265 [0.123-0.571]; $p = 0.001$) y de imipenem (OR 0.273 [0.082-0.906]; $p = 0.026$). No hubo otras asociaciones significativas entre la administración de los fármacos y la aparición de las alteraciones de laboratorio analizadas.

DISCUSIÓN

La insuficiencia hepática aguda es un síndrome clínico en el que un paciente sin antecedente de hepatopatías crónicas muestra un declive en la función del hígado, que se traduce en la elevación de las enzimas hepáticas, coagulopatía y encefalopatía.¹¹ Puede clasificarse en hipera-guda cuando los síntomas tienen una duración menor a siete días, aguda entre siete y 21 días y subaguda cuando la duración es mayor a 21 días;¹² algunas de las posibles causas pueden ser enfermedades infecciosas (hepatitis viral, VEB, CMV), la administración de fármacos (acetaminofén, isoniacida, etc.), sustancias tóxicas (*Amanita phalloides*), metabólicas (enfermedad de Wilson, síndrome HELLP), entre otras.^{11,12} En este contexto, entre los parámetros de laboratorio que se ven alterados, encontramos una elevación de las bilirrubinas (BT, BD y BI), sobre todo de la total, así como de las transaminasas (AST/TGO, ALT/TGP), aunque la elevación de ALT/TGP es



Cuadro 4. Asociación entre los fármacos administrados con más frecuencia y las alteraciones en los parámetros de laboratorio (continúa en la siguiente página)

Fármacos	Aminas (n = 16)	Paracetamol (n = 85)	Insulina (n = 30)	Antihipertensivos (n = 35)	Estatinas (n = 54)	Enoxaparina (n = 91)	Azitromicina (n = 35)	Imipenem (n = 15)	Linezolid (n = 19)	Dexametasona (n = 94)
Plaquetas 5 (↓)	3.330 (0.765- 14.491)	0.811 (0.216- 3.042)	1.526 (0.368- 6.334)	0.700 (0.141- 3.483)	0.950 (0.254- 3.554)	0.611 (0.162- 2.307)	1.526 (0.368- 6.334)	4.457 (0.994- 19.978)	2.829 (0.659- 12.149)	1.700 (0.343- 8.425)
Valor p (χ ²)	0.093	0.756	0.558	0.662	0.940	0.464	0.558	0.036	0.147	0.512
Plaquetas U (↓)	1.066 (0.217- 5.231)	0.781 (0.259- 2.357)	0.212 (0.027- 1.684)	0.645 (0.170- 2.443)	1.236 (0.419- 3.650)	0.556 (0.182- 1.694)	0.435 (0.093- 2.045)	1.399 (0.279- 7.023)	0.851 (0.176- 4.113)	0.556 (0.182- 1.694)
Valor p (χ ²)	0.937	0.660	0.109	0.516	0.700	0.297	0.280	0.682	0.840	0.297
Albúmina 5 (↓)	2.525 (0.313- 20.380)	4.270 (1.487- 12.263)	5.667 (0.722- 44.465)	0.907 (0.298- 2.758)	0.821 (0.302- 2.236)	1.851 (0.674- 5.087)	0.124 (0.042- 0.365)	1.010 (0.208- 4.898)	1.186 (1.096- 1.283)	0.890 (0.295- 2.687)
Valor p (χ ²)	0.369	0.004	0.066	0.863	0.700	0.227	0.000	0.990	0.064	0.836
Albúmina U (↓)	0.540 (0.157- 1.862)	3.850 (1.480- 10.016)	0.554 (0.202- 1.517)	1.244 (0.422- 3.668)	1.220 (0.473- 3.143)	1.995 (0.785- 5.068)	0.215 (0.083- 0.560)	1.227 (1.126- 1.336)	4.021 (0.508- 31.820)	1.429 (0.547- 3.733)
Valor p (χ ²)	0.323	0.004	0.246	0.692	0.681	0.142	0.001	0.069	0.157	0.465
TGP 5 (↑)	0.966 (0.313- 2.982)	0.735 (0.337- 1.602)	0.482 (0.208- 1.118)	0.563 (0.251- 1.262)	0.699 (0.332- 1.470)	1.144 (0.524- 2.498)	0.949 (0.413- 2.181)	0.625 (0.207- 1.888)	1.779 (0.552- 5.733)	0.961 (0.429- 2.150)
Valor p (χ ²)	0.952	0.438	0.086	0.160	0.344	0.735	0.901	0.402	0.330	0.922
TGP U (↑)	0.634 (0.221- 1.816)	0.265 (0.123- 0.571)	0.489 (0.214- 1.118)	0.553 (0.254- 1.204)	0.686 (0.343- 1.374)	0.502 (0.237- 1.062)	0.882 (0.408- 1.909)	0.273 (0.082- 0.906)	0.950 (0.359- 2.511)	0.805 (0.382- 1.697)
Valor p (χ ²)	0.393	0.001	0.087	0.133	0.287	0.069	0.751	0.026	0.917	0.568

Cuadro 4. Asociación entre los fármacos administrados con más frecuencia y las alteraciones en los parámetros de laboratorio (continuación)

Fármacos	Aminas (n = 16)	Paracetamol (n = 85)	Insulina (n = 30)	Antihipertensivos (n = 35)	Estatinas (n = 54)	Enoxaparina (n = 91)	Azitromicina (n = 35)	Imipenem (n = 15)	Linezolid (n = 19)	Dexametasona (n = 94)
TP 5 (†)	OR 1.465 (0.468- 4.588)	1.109 (0.480- 2.560)	0.913 (0.350- 2.383)	0.775 (0.300- 2.006)	1.035 (0.459- 2.334)	0.842 (0.361- 1.964)	1.327 (0.553- 3.183)	1.630 (0.512- 5.182)	1.509 (0.522- 4.366)	0.880 (0.370- 2.093)
	Valor p (χ^2)	0.809	0.853	0.599	0.934	0.691	0.525	0.405	0.446	0.772
TP U (†)	OR 0.632 (0.191- 2.092)	1.052 (0.489- 2.264)	0.566 (0.220- 1.453)	0.783 (0.335- 1.832)	0.610 (0.283- 1.313)	1.182 (0.527- 2.650)	0.684 (0.286- 1.637)	1.283 (0.393- 4.186)	0.677 (0.227- 2.021)	0.580 (0.264- 1.272)
	Valor p (χ^2)	0.450	0.233	0.572	0.204	0.684	0.392	0.679	0.482	0.172
INR 5 (†)	OR 0.892 (0.104- 7.639)	0.435 (0.111- 1.707)	0.401 (0.048- 3.340)	0.352 (0.042- 2.922)	1.233 (0.315- 4.825)	0.565 (0.144- 2.224)	1.103 (1.035- 1.177)	0.964 (0.112- 8.296)	0.722 (0.085- 6.128)	0.503 (0.128- 1.983)
	Valor p (χ^2)	0.917	0.222	0.313	0.763	0.409	0.061	0.974	0.765	0.318
INR U (†)	OR 0.933 (0.193- 4.523)	0.578 (0.206- 1.617)	0.188 (0.024- 1.479)	0.841 (0.254- 2.782)	0.576 (0.190- 1.746)	0.571 (0.200- 1.632)	0.586 (0.157- 2.182)	1.224 (0.247- 6.071)	0.326 (0.041- 2.618)	0.547 (0.191- 1.564)
	Valor p (χ^2)	0.932	0.292	0.776	0.326	0.292	0.421	0.804	0.269	0.255



más específica. También puede ocurrir elevación del TP y del INR, parámetros que hablan de trastornos en la coagulación derivados del déficit de elaboración de factores por parte del hígado.¹³ La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 afecta principalmente a las vías respiratorias bajas y al parénquima pulmonar; sin embargo, con el paso del tiempo, se ha conseguido un mejor conocimiento de esta enfermedad, demostrando que también puede afectar a otros órganos y sistemas, como el nervioso, cardiovascular, renal, entre otros.¹⁴ Diversos autores coinciden en sus reportes acerca de la afección hepática asociada con el COVID-19, donde reportan la elevación de bilirrubina, transaminasas, la prolongación de los tiempos de coagulación e hipoproteinemia, dichas alteraciones coinciden con los reportes de casos de SARS y MERS, en los que se encontraron patrones similares en las pruebas de función hepática.^{15,16} Kukla y su grupo mencionan que el origen de dichos hallazgos puede ser multifactorial, desde el daño por hepatitis viral, hasta hepatotoxicidad generada por el tratamiento administrado e, incluso, el antecedente de hepatopatías crónicas que en su momento no se descartaron.¹⁵ En nuestro estudio, uno de los criterios de eliminación fue el antecedente de alguna hepatopatía crónica, así pues, nuestros resultados no se ven afectados por dicho distractor.

En el estudio de Lagana y colaboradores evaluaron 40 casos en los que la AST/TGO y la ALT/TGP alcanzaron un pico medio de 102 y 68 U/L, respectivamente; la bilirrubina total llegó a 0.90 mg/dL, mientras que la albúmina disminuyó hasta 2.40 g/dL en promedio, aunque no reportan en qué días de seguimiento se encontraron estas alteraciones y tampoco si se trata de cambios estadísticamente significativos.¹⁷ Nuestros resultados arrojan que, entre el momento del ingreso y el quinto día de hospitalización, la albúmina sérica disminuyó significativamente de 3.35 a 2.96 g/dL en promedio ($p = 0.000$), mientras

que la FA, TGO, TGP, GGT y VSG se elevaron de forma significativa, como se puede observar en el **Cuadro 1**. Además, la albúmina sérica disminuyó de forma significativa entre el día de ingreso y el último día registrado, así como la FA, GGT y VSG estaban significativamente elevados. De lo anterior puede interpretarse que en los pacientes con COVID-19 puede haber elevación de las transaminasas y disminución de la albúmina sérica en los primeros cinco días de hospitalización, de los cuales, la hipoalbuminemia puede persistir hasta el momento del alta, independientemente del desenlace del caso. Sin embargo, es importante tener en cuenta que además del estado inflamatorio propio de la enfermedad, la albúmina puede disminuir en casos de ayuno prolongado, lo que contribuye a su desnutrición. Allard y colaboradores mencionan que las concentraciones bajas de albúmina pueden resultar de la inflamación y de la desnutrición, y que para ello hay que ajustar la albúmina para la proteína C reactiva (PCR): albúmina ajustada (g/L) = albúmina (g/L) + (PCR - 15/25), esta fórmula se basa en el hecho de que cuando la PCR es mayor a 15 mg/L, por cada aumento de PCR de 25 mg/L disminuye la albúmina en 1 g/L.¹⁸ Eckart y su grupo observaron que los análisis multivariados ajustados por edad, sexo y comorbilidades revelaron valores elevados de PCR y mayor riesgo de desnutrición para asociarse con concentraciones bajas de albúmina sérica, incluso ajustando ambos parámetros.¹⁹ Jothimani y su grupo analizaron la información reportada en estudios hechos en China, Italia y Estados Unidos, en los que hubo hallazgos similares, elevación de las transaminasas, la aparición de lesión hepática aguda en algunos de sus casos, así como su posible relación con la severidad de los casos y con el fallecimiento de los pacientes.²⁰

En el **Cuadro 2** pueden apreciarse diferencias en las mediciones de dichos parámetros, entre los pacientes que fallecieron y los que se recupera-

ron, pero solo el declive de la albúmina sérica, la elevación de FA y TGO resultaron significativas. En diversos estudios se ha encontrado la manifestación de hipoalbuminemia posterior a la infección por el SARS-CoV-2 y en algunos se le ha clasificado como un factor predictor del desenlace de la enfermedad;^{15,21,22} por ejemplo, Huang y su grupo obtuvieron en su análisis que el sexo masculino, la edad, la existencia de una o más comorbilidades, la linfopenia y la hipoalbuminemia son factores de riesgo de mortalidad en estos pacientes.²² Nuestro estudio arrojó que la trombocitopenia y la hipoalbuminemia manifestadas a partir del quinto día de hospitalización se asocian con la mortalidad de los pacientes, además de que incrementan hasta ocho y cinco veces más, respectivamente, el riesgo de fallecer por COVID-19. Además de la trombocitopenia que puede causar esta afección, también puede estar causada por la administración de heparina y, a pesar de que es piedra angular en el manejo, puede causar un estado que se conoce como trombocitopenia inducida por heparina (HIT), la cual es causada por anticuerpos que reconocen complejos de factor plaquetario 4 (PF4) y heparina; la incidencia de formación de estos anticuerpos es del 8-17% para heparina no fraccionada, del 2-18% para heparina de bajo peso molecular y fondaparinux.²³ Li y su grupo realizaron una revisión de la bibliografía en la que encontraron que las principales características manifestadas por los pacientes con COVID-19 que manifestaron una lesión hepática fueron linfocitopenia, leucopenia y elevación de la proteína C reactiva al momento del ingreso, regularmente tenían una saturación de oxígeno (SatO₂) menor al 93% y en las pruebas de función hepática lo más común era encontrar elevación de AST/TGO, AST/TGP, deshidrogenasa láctica (DHL) y, en algunos casos, elevación de la bilirrubina.²⁴ Los reportes que han descrito estos hallazgos también mencionan que, además del daño por la infección y la respuesta inmunológica descontrolada, la

lesión hepática podría estar relacionada con la administración de distintos fármacos, como la azitromicina, la hidroxiclороquina, el interferón y antivirales, como el oseltamivir, baricitinib, abidol y lopinavir/ritonavir, entre otros.^{24,25} En este estudio, solamente se encontró asociación significativa entre la administración de paracetamol y la disminución de albúmina sérica a partir del quinto día de hospitalización, además de la asociación entre la administración de imipenem y la manifestación de trombocitopenia a partir del quinto día de seguimiento. Por su parte, la administración de azitromicina mostró una asociación protectora ante la manifestación de hipoalbuminemia, mientras que el paracetamol y el imipenem mostraron una relación protectora a la elevación de la TGP. En la revisión realizada por Xu y su grupo encontraron que la fisiopatología de la lesión hepática puede explicarse por la propia infección viral, pues el SARS-CoV-2, así como el SARS-CoV y el MERS-CoV se unen al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2R), para internalizar su material genético en las células e infectarlas,⁶ el cual se expresa en distintos órganos, como el parénquima pulmonar, renal y hepático, entre otros.²⁶ También se considera que la disfunción hepática puede deberse a la respuesta inflamatoria que muestran los pacientes y que no debe restarse importancia a la protección de la función hepática, al ser cuidadosos con la decisión del manejo administrado a los pacientes, puesto que existen fármacos hepatotóxicos que deben prescribirse con cautela para evitar esta complicación.⁶ Nardo y colaboradores mencionan otros posibles mecanismos del daño hepático, como los cambios hipóxicos inducidos por insuficiencia respiratoria y cambios vasculares debidos a coagulopatía, además, se ha informado un patrón bifásico con elevaciones iniciales de transaminasas seguido de enzimas hepáticas colestásicas, lo que podría reflejar una colestasis inducida por SIRS a nivel hepatocelular/canalicular; estos cambios en las características colestásicas, como la proliferación



de los conductos biliares, infiltrados inflamatorios portales y tapones biliares canaliculares, se han encontrado en autopsias de pacientes fallecidos que sufrieron la enfermedad por COVID-19. La tormenta de citocinas que es característica de la sepsis viral que está relacionada con el SARS-CoV-2 puede contribuir a estos cambios, ya que las citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6) pueden inducir colestasis hepatocelular, esto mediante la regulación a la baja de la captación hepatobiliar y sistemas excretores.²⁷

El SARS-CoV-2 utiliza a la ECA2 como receptor de entrada y acoplamiento en el huésped. La serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) también está implicada en esta entrada celular. Se ha estudiado la expresión de la ECA2 en células hepáticas y se ha reportado que el ARNm de la ECA2 se expresa principalmente en los colangiocitos y muy poco o nada en los hepáticos; sin embargo, la TMPRSS2 se expresa en ambos tipos de células. Bertolini y su grupo mencionan que la ECA2 se expresa en gran medida en el borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado, por lo que podría suponerse que, debido a la replicación viral en este sitio, el virus puede llegar a la circulación portal para alcanzar el hígado.²⁷ Por otro lado, las células de Kupffer intentarán eliminar el virus iniciando así una respuesta inflamatoria que junto con la tormenta de citocinas desencadenada podría causar que los pacientes padezcan SIRS además de isquemia e hipoxia hepática, teniendo como consecuencia más daño celular y necrosis y así un círculo vicioso.²⁸

CONCLUSIONES

La lesión hepática asociada con COVID-19 puede provocar una disminución notable de la función por este órgano, reportándose alteraciones en transaminasas, prolongación de los tiempos de coagulación e hipoproteinemia.

Nuestros resultados arrojan que la lesión hepática que mostraron los pacientes no parece estar relacionada con el manejo farmacológico implementado. Existe una asociación significativa entre el momento del ingreso y el quinto día de hospitalización, tiempo durante el cual la concentración de albúmina disminuyó notablemente y las concentraciones de FA, TGO, TGP, GGT y VSG aumentaron. De lo anterior puede encontrarse una asociación estrecha entre la función hepática alterada y el estadio inflamatorio propio de la enfermedad. Sin embargo, las concentraciones de albúmina pueden verse modificadas por la inflamación y por el estado de ayuno que tienen estos pacientes, por lo que habría que ajustar la albúmina para la proteína C reactiva. Otros datos significativos en nuestro estudio fueron la relación entre la trombocitopenia e hipoalbuminemia, las cuales están vinculadas con la mortalidad de los pacientes, llegando a incrementar entre 5 y 8 veces el riesgo de fallecer por COVID-19. Debido a los múltiples sistemas que se ven afectados por COVID-19, y en este caso al hígado, se le puede dar un mayor peso a que las alteraciones de las pruebas se generen por la respuesta inflamatoria descontrolada y los mecanismos descritos.

Limitantes del estudio

Al tratarse de un estudio observacional, se analizó la información generada durante la hospitalización de los pacientes, por lo que no se tuvo un control de los fármacos que se administraron ni por cuánto tiempo. Se intentó limitar la cantidad de posibles variables distractoras, con la inclusión de los casos en que se completara un esquema de tratamiento de cierto tiempo y que se tratara de pacientes sin antecedentes de hepatopatías crónicas; sin embargo, deberán realizarse trabajos posteriores en los que pueda tenerse mejor control de las variables para analizar si la información concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en humanos o animales, se han seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes de acuerdo con la Ley General de Salud; se obtuvo autorización del comité de ética de la institución para el uso, análisis y reporte de la información utilizada.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento de la institución para planificar, realizar o publicar el presente estudio.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses que pueda afectar el diseño, implementación, análisis o reporte de los resultados de este estudio, y de igual forma se manifiesta que todos han contribuido por igual en su elaboración.

REFERENCIAS

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020.
- Kim GU, Kim MJ, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, Kim SH. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020; 26 (7): 948. e1-948.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.040>.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
- Russell B, Moss C, Rigg A, Hopkins C, Papa S, Van Hemelrijck M. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: What does the current evidence say? *Ecancelmedsciences* 2020; 14: ed98. doi:10.3332/encancer.2020.ed98.
- Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (5): 509-519. doi: 10.1177/2050640620924157.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020; 40 (5): 998-1004.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (19): 2286-22.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369 (26): 2525-34. doi/10.1056/NEJMra1208937.
- Rueda M, Lipsett PA. Hepatic failure. In: Martin ND, Kaplan LJ, editors. *Principles of Adult Surgical Critical Care* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016: 211-32.
- Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet* 2019; 394 (10201): 869-81. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X.
- AlSamman M, Caggiola A, Ganguli S, Misak M, Pourmand A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *Am J Emerg Med* 2020; 38 (11): 2444-54. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.054.
- Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K, Maciejewska D, Łoniewski I, Lara Luis F, et al. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury—systematic review of the existing literature. *JCM* 2020; 9 (5): 1420. doi: 10.3390/jcm9051420.
- Chau T-N, Lee K-C, Yao H, Tsang T-Y, Chow T-C, Yeung Y-C, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: Report of three cases. *Hepatology* 2004; 39 (2): 302-10. doi: 10.1002/hep.20111.
- Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* 2020; 33 (11): 2147-55. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00649-x>.
- Allard L, Ouedraogo E, Molleville J, Bihan H, Giroux-Leprieur B, Sutton A, et al. Malnutrition: Percentage and association with prognosis in patients hospitalized for Coronavirus disease 2019. *Nutrients* 2020; 12 (12): 3679. doi: 10.3390/nu12123679.
- Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, et al. Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: A prospective study. *Am J Med* 2020; 133 (6): 713-722.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.031.



20. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* 2020; 73 (5): 1231-40. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
21. Violi F, Ceccarelli G, Cangemi R, Alessandri F, D'Etorre G, Oliva A, et al. Hypoalbuminemia, coagulopathy, and vascular disease in COVID-19. *Circ Res* 2020; 127 (3): 400-1. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317173.
22. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol* 2020; 92 (10): 2152-8. doi: 10.1002/jmv.26003.
23. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129 (21): 2864-72. doi: 10.1182/blood-2016-11-709873.
24. Li J, Fan J-G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 13-17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019.
25. Olry A, Meunier L, Délire B, Larrey D, et al. Drug-induced liver injury and COVID-19 infection: The rules remain the same. *Drug Saf* 2020; 43 (7): 615-617. doi: 10.1007/s40264-020-00954-z.
26. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203 (2): 631-7. <http://doi.wiley.com/10.1002/path.1570>.
27. Nardo A, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon E, Lax S, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 2020; 41 (1): 20-32. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14730>.
28. Bertolini A, Van de Peppel I, Bodewes F, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: Relevance and potential pathogenesis. *Hepatology* 2020; 72 (5): 1864-72. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31480>.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.