



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo la obtención del título de Licenciada en Ciencias de
la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Relación del perfil hepático con la morbimortalidad de pacientes COVID-19

Autora: Daniela Betzabe Untuña Segovia

Tutora: MSc. Eliana Elizabeth Martínez Durán

Riobamba - Ecuador

2020

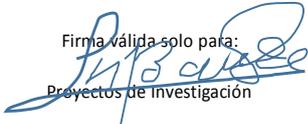
REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **“Relación del perfil hepático con la morbimortalidad de pacientes COVID-19”** presentado por: Daniela Betzabe Untuña Segovia y dirigida por la MSc. Eliana Elizabeth Martínez Durán, una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Aida Mercedes Balladares Saltos

Presidenta del tribunal

Firma válida solo para:

Proyectos de Investigación

Firma

Mgs. Yisela Carolina Ramos Campi

Miembro del tribunal

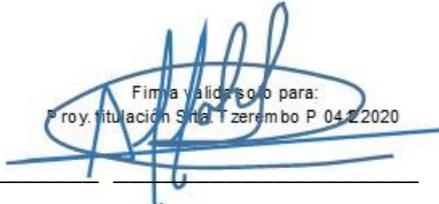
Firma válida solo para:

Titulación especial

Firma

MSc. Félix Atair Falconí Ontaneda

Miembro del tribunal

Firma válida solo para:

Proy. titulación S. No. T. zero mbo P. 04.2.2020

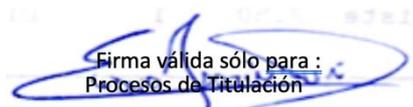
Firma

DECLARACIÓN DEL TUTOR

Yo, MSc. Eliana Elizabeth Martínez Durán, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico, en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación con el tema: **“Relación del perfil hepático con la morbimortalidad de pacientes COVID-19”**. Propuesto por la señorita Daniela Betzabe Untuña Segovia de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apta para la defensa pública del proyecto.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad, facultando a la interesada de hacer el uso del presente para los fines correspondientes.

Firma válida sólo para :
Procesos de Titulación



MSc. Eliana Elizabeth Martínez Durán
C.I. 1714480827
Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

La responsabilidad del contenido de este Proyecto de Graduación, corresponde exclusivamente a: Daniela Betzabe Untuña Segovia y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo.



Daniela Betzabe Untuña Segovia
C.I. 0503426736

AGRADECIMIENTO

*A mi Madre, que me ha enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos. A mi Padre por apoyarme en mi carrera y sentirse orgulloso de mis logros. A mi hermana por su apoyo incondicional, por demostrar la gran fe que tiene en mí. A mí enamorado Erick Broncoso por los ánimos para el desarrollo de mi tesis y por los aportes que me brinda en mi vida; eres mi inspiración y mi motivación; y por último mi especial agradecimiento, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de mi profesión, a mi tutora la **MSc. Eliana Martínez** que con dedicación y tiempo hizo posible la culminación de este proyecto con éxito.*

Daniela Betzabe

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi Madre Gabriela, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional sin importar nuestras diferencias de opiniones. A mi Padre Ángel, quien con sus consejos ha sabido guiarme en mi camino para alcanzar mis metas y sueños. A mí hermana Lorena, a quien quiero como a una madre, por compartir momentos significativos conmigo y por siempre estar dispuesta a escucharme, ayudarme en cualquier momento. A mi enamorado Erick Broncoso, por la paciencia, cariño, compañía; por creer en mis capacidades, apoyarme y animarme en los momentos más difíciles y sobre todo por brindarme su amor en este camino a mi gran sueño.

Daniela Betzabe

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	METODOLOGÍA	10
3.	DESARROLLO	15
4.	CONCLUSIONES	25
5.	BIBLIOGRAFÍA	27
	ANEXOS	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Alteraciones de la química hepática en pacientes Covid-19	16
Tabla 2:	Morbimortalidad en pacientes Covid-19.....	17
Tabla 3:	Incidencia anormal de la función hepática en pacientes Covid-19	18
Tabla 4:	Asociación de los niveles de ALT, AST y BT en pacientes Covid-19	20
Tabla 5:	ALT, AST y riesgo hepático por inmunomoduladores en pacientes Covid-19 ...	21
Tabla 6:	Mortalidad mundial por Covid-19.....	22
Tabla 7:	Tasa de morbilidad y mortalidad en América Latina	23
Tabla 8:	Covid-19 América del Sur por 100.000 habitantes 31 marzo 2020.....	24

RESUMEN

La investigación del perfil hepático y morbimortalidad en pacientes COVID-19, es un estudio de revisión bibliográfica de literatura en artículos científicos en salud y medicina sobre el SARS-CoV2 Síndrome Agudo Respiratorio Severo y las complicaciones que trae consigo la Covid-19. La información analizada mediante datos de fuentes primarias y secundarias de las pruebas del perfil hepático pretendió determinar la morbimortalidad de pacientes COVID-19 positivos. El proceso investigativo se desarrolló en base al enfoque cualitativo no experimental apoyado por la investigación descriptiva y documental, el diseño del estudio fue transversal retrospectivo, se aplicó la modalidad revisión bibliográfica de artículos científicos en revistas, bases de datos electrónicas especializadas relacionadas con el perfil hepático en pacientes Covid-19. El perfil hepático en referencia a los valores de Alanino Aminotransferasa se encontró evidencia que se eleva en 13,3% de casos de pacientes Covid-19, en casos severos; el 58%; la función hepática anormal con la elevación de la Aspartato Aminotransferasa es un indicador en la mortalidad; la Bilirrubina Total y Directa con niveles elevados en 13% de pacientes Covid-19; la morbilidad por Covid-19 a nivel mundial corresponde al 0,89% con función hepática anormal, la mortalidad por función anormal hepática 0,85%; Ecuador en marzo de 2020 tuvo la tasa más alta de morbilidad Covid-19 13,15% en América del Sur. La mortalidad por Covid-19 en América del Sur se ubicó en 5,10% en personas de ambos sexos en la edad comprendida entre los 70 y 79 años, en mayor porcentaje fallecieron por esta enfermedad el 9,3% pacientes Covid-19 con 80 años o más.

Palabras claves: Perfil hepático, Covid-19, morbimortalidad

ABSTRACT

The investigation of the liver profile and morbimortality in COVID-19 patients is a study based on a bibliographic review of literature in scientific articles in health and medicine on SARS-CoV2 Severe Acute Respiratory Syndrome and the complications that Covid19 brings. The information analyzed using data from primary and secondary liver profiling sources was intended to determine the morbimortality of positive COVID-19 patients. The research process was developed based on a non-experimental qualitative approach supported by descriptive and documentary research; the study design was retrospective cross-sectional, the modality of bibliographic review of scientific articles in journals, specialized electronic databases related to liver profile in Covid-19 patients was applied. According to Alanine Aminotransferase, the liver profile found that it increases in 13.3% of cases of Covid-19 patients and severe cases, 58%. The abnormal liver function with Aspartate Aminotransferase raised is an indicator of mortality; total and direct bilirubin with elevated levels in 13% of Covid-19 patients. Morbidity due to Covid19 worldwide corresponds to 0.89% with abnormal liver function, mortality due to abnormal liver function 0.85%. In March 2020, Ecuador had the highest Covid-19 morbidity rate with 13.15%. Mortality from Covid-19 in South America was 5.10% in people between 70 and 79 years old, with a higher percentage of Covid-19 patients dying of this disease 80 years old or more.

Keyword: The liver profile, Covid-19, Morbimortality.

Reviewed by:

Lic. Yesenia Merino Uquillas

ENGLISH PROFESSOR

C.c. 0603819871

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene relevancia científica en el sector de la salud y la medicina, con el propósito de realizar una revisión bibliográfica a nivel mundial, nacional y local que se dispone en las diferentes fuentes convencionales y telemáticas para obtener información específica acerca de la relación del perfil hepático con la morbimortalidad de pacientes COVID-19.

A nivel global esta pandemia va en crecimiento y pudiera afectar al 50-60% de la población mundial en los siguientes meses. Si bien es una enfermedad cuya manifestación más severa es la neumonía atípica y sepsis, recientemente se ha descrito que el tracto digestivo y en particular el hígado, pueden verse afectados por el SARS-CoV-2¹.

Luego que se descubrió un nuevo corona virus al que se lo llamó SARS CoV-2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Grave y de la enfermedad COVID-19, los contagios de por este virus han afectado las funciones respiratorias significativamente y a otros órganos del cuerpo humano a individuos de todas las edades, sexo, condición social, en mayor porcentaje a los adultos y adultos mayores causando un alto índice de mortalidad y morbilidad.

Importante participación ha tenido las instituciones comprometidas con la salud mundial y regional. La Organización Panamericana de Salud y La Organización Mundial de la Salud, confirman hasta las 15 horas del 2 de julio, la morbilidad de 10.533.779 y 512.842 fallecimientos por Covid-19. En las Américas se reportaron 99,202 casos adicionales y 3,022 muertes en las últimas 24 horas, lo que representa un aumento relativo del 2% en los casos y un aumento relativo del 1% en las muertes, en comparación con el día anterior².

Al 19 de septiembre de 2020, el coronavirus SARS-CoV-2, que provoca la enfermedad COVID-19, continúa extendiéndose por el planeta y ya ha infectado a más de 30,5 millones de personas, mientras que la cifra global de decesos se sitúa por encima de los 952.000 y la de los recuperados supera los 20,7 millones de personas³. De una muestra de población general de casi 100.000 personas infectadas por SARS-CoV-2 y confirmadas por PCR, la mortalidad a 30 días fue de un 4%; mientras que, en los grupos más envejecidos, subió al 18% en el rango de 65-74 años y al 29% a partir de los 85 años⁴. La economía

mundial vive una crisis sanitaria, humana y económica sin precedentes en el último siglo y que evoluciona continuamente la pandemia de la enfermedad por coronavirus COVID-19⁵.

Según la Infografía N° 204 del 18 de septiembre de 2020, Ecuador llegó 124.129 casos confirmados de Covid-19, 7.250 fallecidos confirmados y 3.794 probables, y 17.398 de pacientes con alta hospitalaria. En la provincia de Chimborazo el porcentaje de infectados corresponde al 1,8% del total nacional; 2210 casos confirmados con por pruebas RT-PCR; 287 fallecidos y confirmados por las mismas pruebas, y 64 fallecidos probable con Covid-19. En el mismo informe la ciudad de Riobamba se 1.496 casos de Covid-19⁶.

Con estos antecedentes mundiales, nacionales y locales la investigación bibliográfica reviste importancia significativa en el mismo campo de la investigación para la salud, la medicina, epidemiología y disciplinas conexas como la farmacéutica, laboratorios químicos, clínicos e histopatológicos, entre otros.

Si bien es cierto en este periodo de pandemia por SARS CoV-2 causante de la enfermedad hoy más conocida como Covid-19 los investigadores y científicos se dedicaron a buscar y probar medicamentos que sean efectivos contra esta enfermedad, además que otros científicos procuran encontrar la vacuna efectiva contra el virus. Así, también a medida que se desarrolla la evolución de la enfermedad se realizaron estudios en pacientes con Covid-19 y la relación con otras enfermedades y perfiles de los pacientes.

En tal sentido es prioritario fundamentar los contenidos teórico-científicos para tener un conocimiento razonable para analizar la relación entre el perfil hepático y la morbimortalidad de pacientes COVID-19, para efecto se presentan varias posiciones de la literatura médica, de salud y materias afines mismas que estructuran el marco teórico.

El hígado es un órgano multifuncional, de fisiología compleja; destacando sus funciones vasculares de almacenamiento de hasta el 10% del volumen circulante de sangre y de filtración sinusoidal mediante el rol de las células de Kupffer; su peso oscila entre 1,4 a 1,8 kg en el hombre y 1,2 a 1,4 kg en la mujer. Se encuentra cubierto por las costillas, excepto a nivel del epigastrio, se encuentra sujeto a la pared abdominal por medio de elementos de fijación: ligamentos redondos que contiene la vena umbilical, suspensorio, coronales y triangulares derecho e izquierdo; ligamento hepatogástrico y hepatoduodenal; a los que se ha de agregar la vena cava y el pedículo hepático, compuesto por la vena porta, la

arteria hepática propia y el conducto colédoco. Su irrigación depende en un 75% de la vena porta y en el 25% restante, de la arteria hepática⁷.

Perfil hepático, la relación entre el perfil hepático de un paciente está dada por las pruebas de función hepática, consisten en la medición en sangre de la concentración de bilirrubina y de la actividad de ciertas enzimas presentes en el hígado (denominadas GOT, GPT, FA y GGT). La elevación de sus valores normales nos indica que existe una lesión del hígado, aunque también pueden alterarse en procesos no hepáticos⁸.

Los análisis de la función hepática pueden usarse para lo siguiente:

- Detectar infecciones del hígado, como la hepatitis
- Supervisar el avance de una enfermedad, como la hepatitis viral o alcohólica, y determinar si el tratamiento es o no efectivo
- Medir la gravedad de una enfermedad, en especial la cicatrización del hígado (cirrosis)
- Supervisar los posibles efectos secundarios de los medicamentos

Los análisis de la función hepática miden los niveles de determinadas enzimas y proteínas en la sangre. Los niveles superiores o inferiores que los niveles normales pueden indicar problemas con el hígado. Algunos análisis de la función hepática frecuentes son los siguientes:

- **Alanina transaminasa (ALT).** La ALT es una enzima que se encuentra en el hígado y que ayuda a convertir las proteínas en energía para las células hepáticas. Cuando el hígado está dañado, se libera ALT al torrente sanguíneo y aumentan sus niveles.
- **Aspartato transaminasa (AST).** La AST es una enzima que ayuda a metabolizar los aminoácidos. Al igual que la ALT, la AST normalmente está presente en la sangre en niveles bajos. Un aumento en los niveles de AST puede indicar daño o enfermedad del hígado o daño muscular.
- **Fosfatasa alcalina (ALP).** La ALP es una enzima que se encuentra en el hígado y los huesos y es importante para descomponer las proteínas. Si los niveles de

ALP son más altos de lo normal, es posible que el hígado presente alguna enfermedad o daño, como una vía biliar obstruida o ciertas enfermedades óseas.

- **Albúmina y proteína total.** La albúmina es una de las diversas proteínas producidas en el hígado. El cuerpo necesita estas proteínas para combatir infecciones y realizar otras funciones. Si los niveles de albúmina y de proteína total son más bajos de lo normal, es posible que el hígado presente alguna enfermedad o daño.
- **Bilirrubina.** La bilirrubina es una sustancia producida durante la descomposición de los glóbulos rojos. La bilirrubina pasa a través del hígado y se expulsa en las heces. Si los niveles de bilirrubina (ictericia) son elevados, es posible que el hígado presente alguna enfermedad o daño, o la presencia de ciertos tipos de anemia.

El o la hepatograma generalmente contempla la medición de una serie de enzimas y proteínas clave en el metabolismo hepático. Albúmina: el rango normal es de 3,4 a 5,4 g/dl. Fosfatasa alcalina: los valores normales se sitúan en el intervalo de 44 a 147 UI/l, aunque varía en función de la edad y el sexo. Transaminasa alcalina (ALT): los valores normales son de 5-60 UI/l. Aspartato de Aminotransferasa (AST): el rango normal es de 10 a 34 UI/l. Transaminasa GGT: 5 a 80 UI/l. Bilirrubina: los valores normales de los dos tipos son: Bilirrubina directa: 0-0,3 mg/dl; Bilirrubina indirecta: 0,3-1,9 mg/dl; Tiempo de protrombina (TP): el índice internacional normalizado (IIN) establece los valores normales en el rango de IIN de 0.8 - 1.1 segundos⁹.

La morbilidad es el número de personas afectadas por una enfermedad determinada en una población durante un período de tiempo. Se mide a través de la incidencia o de la prevalencia¹⁰. La carga mundial de morbilidad es evaluada por la OMS con el fin de ofrecer una imagen completa de la situación mundial de la salud utilizando los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) como una nueva medida de utilidad para cuantificar las pérdidas de vida sana, ya sea por mortalidad prematura o por el tiempo vivido con una salud menguada¹¹.

La mortalidad es el número de muertes en una población determinada y durante un período determinado¹⁰. En el campo de la medicina, este término también se usa para la tasa de muertes, tasa de mortalidad o el número de defunciones en cierto grupo de personas

en determinado período. Es posible notificar la mortalidad de personas con cierta enfermedad, que viven en un área del país o que son de determinado sexo, edad o grupo étnico¹².

Las tasas de letalidad se estiman entre 1% y 3%, afectando principalmente a los adultos mayores y a aquellos con comorbilidades, como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer¹³. Según informes, la mayoría de los pacientes fallecidos tenían una edad promedio de 56 años, y en gran parte padecían otras enfermedades cardíacas, accidente cerebro vascular, diabetes, etc¹⁴.

La morbimortalidad es el número de personas afectadas y fallecidas por una enfermedad determinada en una población durante un período determinado¹⁰. Los indicadores de frecuencia de la morbimortalidad engloban la incidencia, la prevalencia, la mortalidad y la letalidad, la morbimortalidad se refiere al conjunto de enfermedades mortales que han afectado a una cantidad de personas en un tiempo y lugar determinados¹⁵.

El Covid-19 es un problema sanitario tiene origen en un país oriental con relación a la ubicación de Ecuador, según la Organización Mundial de la Salud declaró al problema como una emergencia sanitaria de preocupación internacional y, además, le denominó “Enfermedad por Coronavirus 2019” (COVID-19). Posteriormente, el Grupo de Estudio de Coronavirus le asignó al virus el nombre de SARS-CoV2¹⁶. La salud pública global mantiene su atención en la infección causada por un nuevo coronavirus la cual ocurre en dos grandes escenarios el epicentro en China continental y específicamente la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, está evolucionando de forma rápida, de tal manera que cada día surgen nuevos datos sobre el número de enfermos y casos fatales¹⁷.

Desde diciembre de 2019, se encontraron pacientes con neumonía inexplicable en Wuhan, provincia de Hubei, China, la causada fue un nuevo coronavirus que no había sido identificado. Tentativamente definido como nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV), el patógeno ahora se ha denominado Coronavirus-2 Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), mientras que la enfermedad se denominó Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19)¹⁸.

La enfermedad relacionada con el SARS-CoV-2 ha sido denominada COVID-19 del inglés Coronavirus Disease 2019, el principal signo de los pacientes hospitalizados es la neumonía. SARS-CoV-2 identificado el 7 de enero de 2020; pertenece a la especie de

SARSr-CoV; Betacoronavirus, géneros de la familia Coronaviridae, virus ARN grandes; comparte siete proteínas no estructurales con el virus causante del SARS-CoV 82% de identidad de nucleótidos con el SARS-CoV; penetra las células a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), como SARS-CoV. Transmisión zoonótica independiente de SARS-CoV y SARS-CoV2: preferencia por vías respiratorias bajas y altas: reservorio: murciélago, hospedador intermediario pangolín, sensible a los rayos ultravioleta y al calor; se inactiva por solventes lipídicos que incluyen éter (75%), etanol, desinfectante que contiene cloro, ácido peroxiacético y cloroformo, excepto la clorhexidina¹⁹⁻²⁰.

La vía de transmisión del SARS-CoV2 entre humanos es a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras, capaces de transmitirse a distancia de hasta dos metros y las manos o fómites contagiados con estas secreciones seguido con el contacto con la mucosa de la boca, nariz y ojos²¹.

La infección varía de asintomática a severa. Los síntomas incluyen fiebre, tos y, en casos moderados a severos, disnea. La enfermedad puede evolucionar en el transcurso de una semana o más de leve a grave. Los síntomas del tracto respiratorio superior (rinorrea, dolor de garganta) son poco frecuentes. Cefalea y síntomas gastrointestinales como, náuseas, vómitos, o diarrea también son poco frecuentes²².

Los signos y síntomas clínicos pueden ser leves, moderados o severos y son semejantes a los de otras infecciones respiratorias agudas (IRA), como fiebre, tos, secreciones nasales y malestar general. Algunos pacientes pueden presentar dificultad para respirar. El diagnóstico se hace a través de pruebas moleculares; primero se descarta o confirma la presencia de los virus más frecuentes, así como el antecedente de viaje del paciente a países del exterior o su contacto con un caso confirmado²³.

Según un amplio estudio de casos confirmados en China, COVID-19 presenta una sintomatología leve en aproximadamente cuatro quintas partes de los casos. Los pacientes afectados parecían ser mayoritariamente adultos (sin mostrar diferencias por sexo). Entre los fallecidos predominaban los mayores de 60 años y/o con comorbilidades asociadas (hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, etc.)¹⁹.

Hasta el momento indican que la COVID-19 es una enfermedad causada por un coronavirus altamente transmisible, con una tasa de letalidad entre baja y moderada,

dependiendo de las comorbilidades y la situación geográfica. Pareciera que esta enfermedad golpea más fuerte a los sistemas de salud que a los individuos, teniendo como resultado el colapso en los centros de atención de las regiones más afectadas, lo cual a su vez contribuye con un retraso en la atención primaria a los pacientes²⁴.

Los pacientes Covid-19, durante la actual pandemia de COVID-19 se ha documentado que los pacientes con enfermedad grave presentan una elevación de las transaminasas, trombocitopenia e hipoalbuminemia. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con hepatitis viral debido a la respuesta inmunológica e inflamatoria excesiva y desproporcionada o por choque séptico, o inclusive por una enfermedad hepática crónica subyacente diagnosticada o no. Teniendo en cuenta la información disponible, estas alteraciones son marcadores de mal pronóstico y de progresión de la enfermedad²⁵.

Pacientes Covid-19 y perfil hepático, el hígado lleva a cabo varias funciones bioquímicas, de síntesis y de excreción, por lo cual no hay una prueba que tenga la capacidad de detectar el estado de la función total del hígado. Para esto se utilizan un conjunto de pruebas, denominadas pruebas de función hepática. Para una correcta interpretación de las pruebas hepáticas, es necesario acompañarlas de una historia clínica completa y de un examen físico apropiado, y muchas veces recurrir a las pruebas imagen lógicas e incluso a la biopsia²⁶.

La lesión hepática asociada a COVID-19 se define como cualquier daño hepático que ocurra durante la progresión de la enfermedad y/o el tratamiento de COVID-19. La incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en pacientes hospitalizados con COVID-19 (principalmente AST y ALT, y bilirrubina ligeramente elevada) varía de 14% a 53%. La lesión hepática ocurre con mayor frecuencia en casos más graves de COVID-19 que en casos leves. La hipoalbuminemia, al ingreso hospitalario, es un marcador de gravedad de COVID-19²⁷.

Además, hay estudios donde la presencia de alteraciones hepáticas se ha relacionado con mortalidad. Se encontraron en una serie de 82 casos de muerte por SARS-CoV-2 que la mediana del tiempo desde el síntoma inicial hasta la muerte fue de 15 días. Respecto a la elevación de transaminasas se observó una asociación significativa entre AST ($p = 0.002$), la ALT ($p = 0.037$) y el tiempo desde el síntoma inicial hasta la muerte. En otro reporte de Huang y Cols. Se describen las características clínicas de 36 pacientes que no sobrevivieron

a COVID-19. Las alteraciones de la química hepática se comportaron de manera similar a reportes previos con elevación de ALT en 13.3%, de AST en 58%, disminución de albúmina en 80%, aumento de bilirrubinas totales en 13% e incremento de dímero D en 100% de los casos¹.

El virus SARS usó al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) para la entrada celular, y este receptor se encuentra de abundancia en el hígado. Los estudios del mecanismo del daño hepático relacionado a COVID-19 son limitados, pero se sospecha que COVID-19 también utiliza el receptor ECA2 para entrar a las células. El análisis postmortem de un paciente con COVID-19 reveló esteatosis microvacular moderada y actividad lobular y portal leve, ya sea que estos cambios se atribuyen a COVID-19 o son el resultado de otra razón como daño hepático por medicamentos aún no se confirma²⁸.

Valores de Alanino Aminotransferasa ALT o GPT, es una enzima que cataliza la transferencia de grupos amino para formar el metabolito oxaloacetato. La ALT es considerada una enzima hígado-específica, aunque también está presente en el riñón y, en cantidades mucho menores, en el miocardio y en el músculo esquelético; los valores normales de Aminotransferasa ALT o GPT en hombres 7 a 50 U/L; mujeres 7 a 35 U/L y niños 13 a 45 U/L. El análisis de transaminasa GPT (ALT) en la sangre se utiliza principalmente para evaluar el estado del hígado y los niveles elevados suelen sugerir problemas hepáticos²⁹.

En pacientes con la COVID- 19 los niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT), la trombocitopenia e hipoalbuminemia sérica en el momento del diagnóstico se han asociado con una mayor mortalidad³⁰.

Valores Aspartato Aminotransferasa AST o GOT, es una enzima, involucrada en el metabolismo de los carbohidratos y aminoácidos, que se encuentra presente principalmente en: El análisis de transaminasa GOT (AST) en la sangre se utiliza principalmente para evaluar problemas en el hígado y en determinadas enfermedades que afectan al corazón. Rango normal de Aspartato Aminotransferasa AST o GOT en hombres 5 a 50 U/L; mujeres 5 a 35 U/L y niños 15 a 60 U/L²⁹.

Valores Fosfatasa Alcalina ALP, 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, la prueba de fosfatasa alcalina mide los niveles de fosfatasa alcalina (ALP) en la

sangre. Los valores normales en adultos hombres 30 a 120 U/L; mujeres 17 a 120 U/L y niños varía notablemente con la edad²⁹.

Valores Bilirrubinas directa y total, es un pigmento de color amarillo anaranjado producido en el catabolismo de las proteínas con grupo hemo, fundamentalmente la hemoglobina. En sangre la bilirrubina está presente en diversas formas e isómeros, siendo biotransformada mayoritariamente en el hígado, y excretada en bilis y orina. Se consideran valores normales de 0 a 0,3 mg/dl denominada bilirrubina directa o conjugada, y de 0,3 a 1,9 mg/dl llamada bilirrubina total³¹.

El SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina II, la cual está presente en colangiocitos y células epiteliales hepáticas. Por esta vía podría generar daño citopático directo. Por otra parte, la respuesta inflamatoria generada por la infección, mediante activación del sistema inmune innato, podría ser responsable de compromiso hepático en esta infección, tal como ocurre en otras virales. A pesar de lo anterior, hasta ahora el impacto clínico a nivel hepático de la infección no ha sido el más importante.

La alteración del perfil hepático se ha presentado en 14 a 53% 1,6 de los infectados hospitalizados. Con esta escasa información con la que contamos por ahora se puede decir:

- a. La gran mayoría de los pacientes presentan elevaciones discretas de bilirrubina y de GPT (ALT)/GOT (AST), no mayores de 1-2 veces VN.
- b. La ALT elevada se ha asociado a curso más severo de la infección.
- c. Pacientes que presenten hepatitis aguda severa o que debutan con hepatitis aguda son anecdóticos hasta ahora.

Se desconoce si la enfermedad hepática crónica de cualquier tipo hace más susceptible a la infección por el virus o si éstas se pueden descompensar. Más importante por ahora es el efecto hepatotóxico o la alteración del perfil hepático que puedan generar algunos de los tratamientos utilizados³².

Los hallazgos histológicos muestran presencia del SARS-CoV-2 en tejido hepático, con niveles bajos de carga viral sin encontrar inclusiones virales, los pacientes con COVID-19 severo tuvieron transaminasas más elevadas en comparación con enfermedad leve; en un reporte solamente 6/305 (1,9%) tuvieron incremento del nivel de bilirrubina, otros marcadores de enfermedad hepática como linfopenia, dímero D elevado y niveles de

albumina bajos son marcadores de COVID-19 severo, la presencia de carga viral en muestras de sangre y heces implica la posibilidad de exposición viral en el hígado³³.

La causa de muerte en Covid-19 suele ser el fallo respiratorio agudo secundario a un daño alveolar difuso; sin embargo, el hígado puede resultar protagonista en dos vertientes: 1) por verse afectado por la propia infección, su tratamiento o ambas cosas y 2) por las implicaciones que pueda tener la existencia de una enfermedad hepática crónica subyacente en el pronóstico.

El estudio se justifica por la relevancia específica en el orden de la salud y la medicina, con el propósito es revisar la literatura disponible al respecto y emitir algunas consideraciones entre la relación de los pacientes con COVID-19 la morbimortalidad y el perfil hepático de los afectados³⁴.

Por la magnitud e impacto de una pandemia de las características de la COVID-19 es importante conocer el índice de contagio, es decir, la capacidad de transmisión que tiene un patógeno. Para tal efecto se utiliza internacionalmente el número reproductor básico (R0), un parámetro teórico que proporciona información sobre la velocidad con la que una enfermedad infecciosa puede propagarse en una población determinada, y que, además, es utilizado para medir la dinámica promedio de casos secundarios que se producen a partir de un caso inicial⁴⁵.

Para la revisión bibliográfica de la presente investigación, fueron sistematizados de una gama de artículos científicos sobre la pandemia por Covid-19 que tengan relación directa con las variables de estudio y que cumplan los requisitos de publicación en revistas indexadas, científicas, libros, documentos, artículos avalados instituciones reconocidas a nivel internacional, así como también se tomarán en cuenta los informes periódicos de instituciones encargada de emitir información confiable y garantizada a nivel mundial, de la región y del país, para lo que se planteó como objetivo general: Sistematizar la información mediante datos de fuentes primarias y secundarias de las pruebas del perfil hepático con o sin daño hepático para determinar la morbimortalidad de pacientes COVID-19 positivos.

2. METODOLOGÍA

El proceso investigativo se desarrolló en base al enfoque cualitativo que permitió al investigador analizar, describir e informar con objetividad y claridad sobre las variables del

tema de estudio acerca de la relación del perfil hepático con la morbimortalidad de pacientes COVID-19. El estudio se consideró como no experimental, porque no se manipularon deliberadamente los resultados encontrados en los artículos científicos revisados sobre el tema de análisis. A través de la investigación descriptiva se describió el problema y características generales del SARS-CoV2 Síndrome Agudo Respiratorio Severo y Covid-19 y su relación con el perfil hepático.

La investigación documental jugó un papel muy importante para la búsqueda de información bibliográfica que es la base y fundamento de este estudio, mediante criterios de inclusión, exclusión y estrategias de búsqueda de literatura específica se seleccionaron los artículos relacionado con el tema. Finalmente, el diseño del estudio fue transversal se abordó el tema en la época de pandemia por Covid-19 que continua para recopilar información, datos para posteriormente describir y analizar a través de los datos encontrados; el estudio realizado fue de tipo retrospectivo se fundamentó en artículos ya existentes y publicados con su debida aprobación sobre la temática enunciada en el tema.

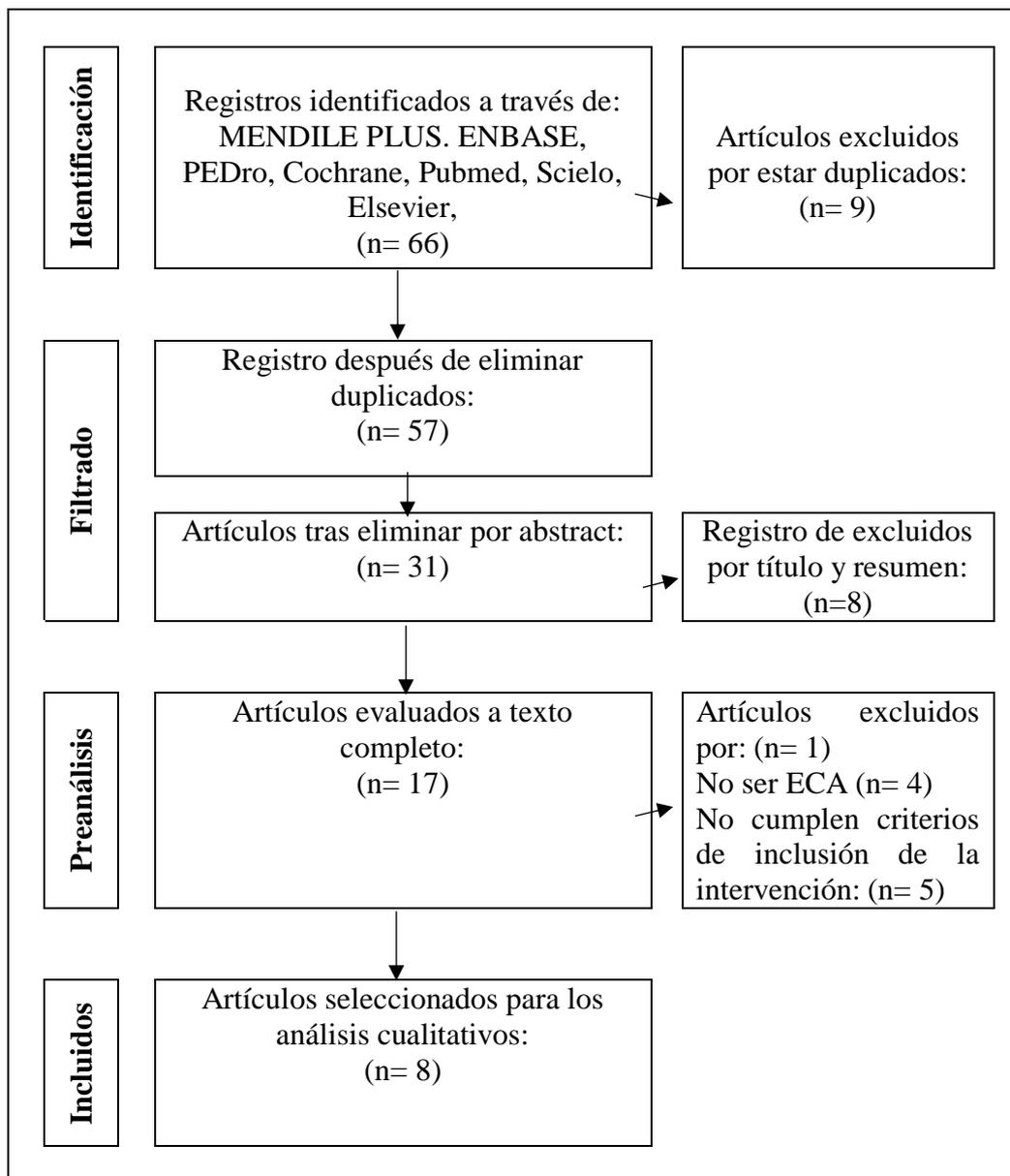
La población definida para el estudio estuvo constituida por 66 documentos físicos, electrónicos avalados por revistas científicas e indexadas como documentos de instituciones afines a salud y medicina que cumplan los requisitos de aprobación para la publicación entre los meses de enero a septiembre de 2020.

La muestra estará constituida por todos los documentos que cumplan los requisitos en fecha de publicación y aprobación para la publicación, se excluyen los documentos que están en fase de revisión, la muestra definitiva es de 8 artículos científicos.

La búsqueda de información bibliográfica se basó en tres parámetros esenciales el primero que se considera la base de construcción de la teoría sustanciada en el tema de estudio: “Relación del perfil hepático con la morbimortalidad de pacientes COVID-19. El segundo parámetro, por el objetivo general que se planteó para la investigación: Sistematizar la información mediante datos de fuentes primarias y secundarias de las pruebas del perfil hepático con o sin daño hepático para determinar la morbimortalidad de pacientes COVID-19 positivos. El tercero para dar cumplimiento a los objetivos específicos relacionado con los valores de Alanino Aminotransferasa ALT o GPT y Aspartato Aminotransferasa AST o GOT, fosfatasa alcalina ALP, bilirrubinas directa y total en pacientes con Covid para identificar problemas hepáticos y su morbimortalidad.

La información bibliográfica corresponde a fuentes de datos primarios y secundarios existentes en bases de datos, artículos científicos de nivel internacional, nacional y local respaldados en los siguientes criterios.

- a. **Criterios de inclusión y exclusión:** detalla los indicadores analizados para incluir los documentos que aporten al cumplimiento del objetivo propuesto: Sistematizar la información mediante datos de fuentes primarias y secundarias de las pruebas del perfil hepático con o sin daño hepático para determinar la morbimortalidad de pacientes COVID-19 positivos, mismos que finalmente fueron utilizados para el cumplimiento del objetivo planteado, siguiendo un proceso de exclusión de aquellos artículos no aportaron al cumplimiento del objetivo y tema de investigación.
- b. **Estrategia de búsqueda:** se sustentaron en varios criterios, primero mediante la formulación de preguntas concretas como ¿qué?, ¿quién? (población de estudio), ¿cuándo? y ¿cómo?, en torno a una experiencia, una enfermedad o diagnóstico, una intervención, sobre el Covid-19, perfil hepático, morbimortalidad: en segundo buscando la definición de los términos que estructuran el tema y los objetivos de investigación, entre ellos Covid-19, perfil hepático, morbilidad, mortalidad, valores de Alanino Aminotransferasa ALT o GPT y Aspartato Aminotransferasa AST o GOT, fosfatasa alcalina ALP, bilirrubinas directa y total en pacientes en pacientes Covid-19 positivos.
- c. Los documentos seleccionados para el estudio se delimitan en la fecha que la OMS declaró emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020 hasta el cierre de esta investigación, los artículos incluidos para el tema cumplen con autoría, tipo de estudio, descripción detallada de los métodos y procedimientos utilizados durante la investigación, además de elementos referidos a la población, muestra, tipo de muestreo, técnicas y materiales empleados. Además, de las consideraciones éticas como respeto de principios, consentimiento informado (si es el caso), autorizaciones, certificaciones y otros, cómo lo señala la siguiente ilustración.

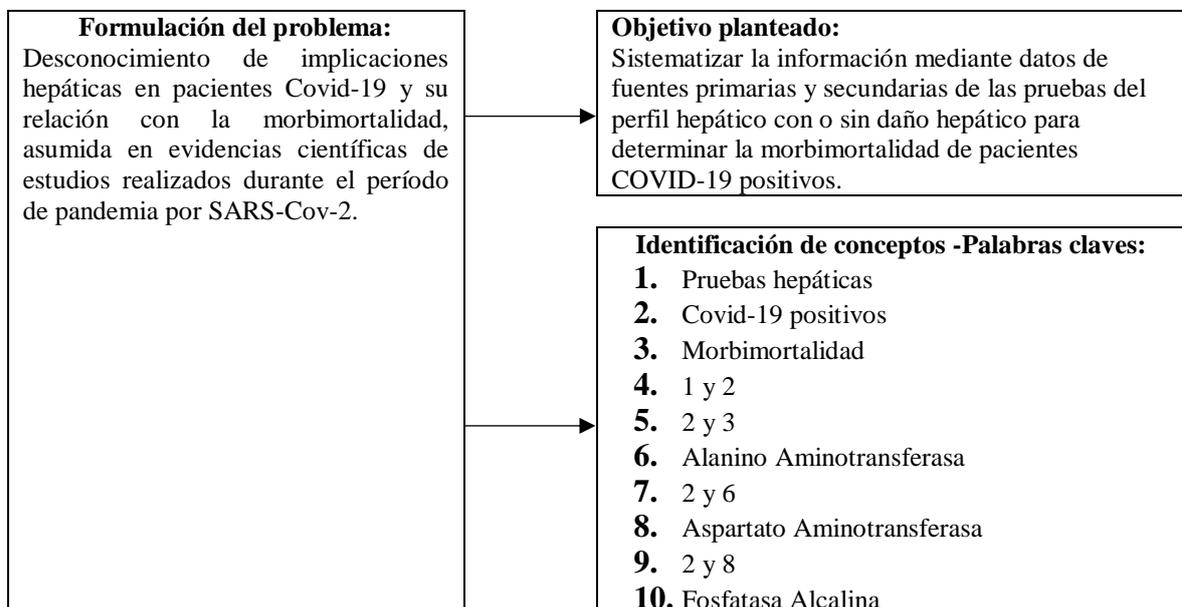


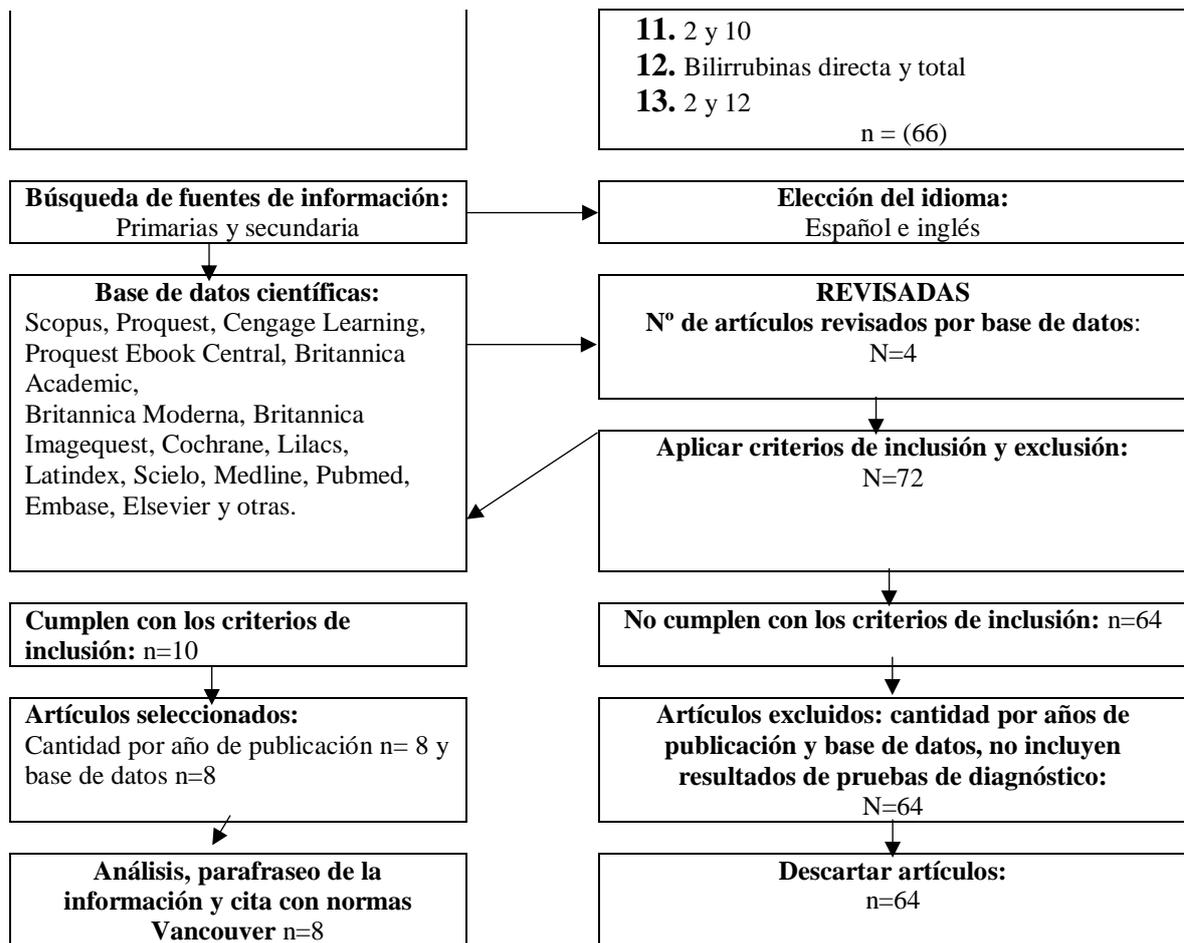
Estrategias de búsqueda y selección de información

<ol style="list-style-type: none"> 1. Pruebas hepáticas 2. Covid-19 positivos 3. Morbimortalidad 4. 1 y 2 5. 2 y 3 6. Alanino Aminotransferasa 7. 2 y 6 8. Aspartato Aminotransferasa 9. 2 y 8 10. Fosfatasa Alcalina 11. 2 y 10 12. Bilirrubinas directa y total 	<p>Artículos excluidos que no pertenecen a bases de datos científicos comprobados como Pubmed, Embase, PEDro, Scielo, Elsevier y Scopus.</p> <p style="text-align: center;">n = (45)</p>
---	--

13. 2 y 12 n = (79)	
Artículos incluidos tras eliminar algunos archivos que no corresponden a bases de datos científicos n= (34)	Revisión y selección de los títulos de los artículos n= (34)
Artículos incluidos tras eliminar algunos por falta de los títulos adecuados que presentan una calificación menor a 5 y escasas de información en el resumen/ abstract n= (17)	Artículos que presenten calificaciones según escala de PEDro menor a 5 n= (0)
Artículos incluidos tras eliminar algunos por falta de los títulos adecuados que presentan una calificación menor a 5 y escasas de información en el resumen/ abstract n= (17)	Revisión de los artículos en su resumen y abstracts con contenido insuficiente y déficit de resultados. n=(17)
Artículos incluidos en la investigación por cumplir por cumplir con los criterios necesarios n= (8)	Escasas de información en los métodos utilizados n= (3) Resultados de la investigación deficientes sin especificación en las tablas y gráficos n= (4) Conclusiones no relevantes para la investigación n= (2)

Estrategias de búsqueda por problema y objetivo





3. DESARROLLO

Varios estudios evidencian la presencia de alteraciones hepáticas se ha relacionado con mortalidad. Zhang y cols. encontraron 82 casos de muerte por SARS-CoV-2 donde se demostró la elevación de transaminasas con una asociación significativa entre AST ($p = 0.002$), la ALT ($p = 0.037$) y el tiempo desde el síntoma inicial hasta la muerte. Huang y cols. describen las características clínicas de 36 pacientes que no sobrevivieron a COVID-19, la química hepática se comportó de manera similar a reportes previos con elevación de ALT en 13.3%, de AST en 58%, disminución de albúmina en 80%, aumento de bilirrubinas totales en 13% e incremento de dímero D en 100%. En el estudio de Zhou y cols, en 191 pacientes con COVID-19, el 31% presentó elevación de ALT > 40 U/L y el subgrupo que murió la elevó en 48% de los casos vs. 24% del grupo que sobrevivió ($p = 0.0050$), el reporte de un concentrado de 1,099 pacientes con COVID-19 encabezado por Guang y cols. reportaron que la elevación de AST > 40 U/L se observó en 39%, la de ALT > 40 U/L en

28% de la enfermedad grave. La elevación de AST se presentó en más del 50% y de ALT en 28% de los que requirieron UCI, ventilación mecánica y no sobrevivieron¹.

Tabla 1: Alteraciones de la química hepática en pacientes Covid-19

Estudios	N	Predictor necesidad UCI-gravedad	Predictor de mortalidad
Chen y cols. Lancet	99	AST	-
Wang y col. JAMA	138	AST (P=-< 0.001)	-
Guang y cols. NEJM	1099	AST 50% y ALT 28%	-
ZhanG y col. medRxiv.	82	-	AST (p = 0.002) ALT (p = 0.037)
Huang y cols. medRxiv.	36	-	↑ALT en 13.3% ↑AST en 58% ↓Albúmina en 80% ↑Bilirrubinas en 13% ↑Dímero D en 100%
Zhou y cols. Lancet	191	-	ALT >40 U/L en 48% fallecidos

Fuente: Manifestaciones hepáticas en paciente cirrótico de Covid-19, mayo 2020

Discusión: Según Samada en el 2020, la incidencia de las alteraciones de la química hepática en pacientes hospitalizados con la COVID-19, se evidenció en la elevación de las enzimas Alanino Aminotransferasa y Aspartato Aminotranferasa (ALT y AST) con bilirrubina ligeramente elevada; esta alteración oscila entre el 14 y 53% de pacientes. La albúmina baja es un marcador de infección grave y con pronóstico reservado³⁶.

Análisis: Es conocido que los pacientes con cirrosis hepática (CH) están inmunocomprometidos y tienen mayor susceptibilidad de desarrollar infecciones bacterianas espontáneas, algunas de ellas por patógenos poco frecuentes, lo que se refleja en una mayor mortalidad que se aproxima al 30%. Los pacientes con CH, especialmente en su etapa descompensada, son susceptibles al desarrollo de estas infecciones, cuya prevalencia puede aumentar hasta el 44%.

Las comorbilidades asociadas a Covid-19, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus están sobrerrepresentadas en los casos de COVID-19 en general, con un gradiente ascendente en los casos más graves. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

tiene una prevalencia igual en la población general y los casos de COVID-19, mientras que en los casos graves esta proporción es mucho mayor. En los casos de fallecidos por COVID-19, también se observa mayor prevalencia de cáncer o enfermedades neurológicas comparada con poblacional y los casos no graves, aunque el efecto es menos evidente que en las anteriores enfermedades descritas²¹.

Tabla 2: Morbimortalidad en pacientes Covid-19

Morbimortalidad -Covid-19 positivos	COVID-19	COVID-19	COVID-19
	Global %	UCI %	Fallecidos %
Enfermedades cardiovasculares	28,5	40	67
EPOC	11,06	14	22
Diabetes mellitus	17,7	28	35
HRT	12,9	9,4	22
IRC	2,62	1,61	4,07
Cáncer	3,29	2,33	4,12
Enfermedad neurológica	1,94	1,05	4,03
Enfermedad hepática	0,89	0,85	0,85
Inmunodepresión	0,22	ND	ND

Fuente: Información científica. Enfermedad por coronavirus. Ministerio de Sanidad España, abril 2020

Discusión: Según el estudio realizado en el Massachusetts General Hospital, en cuanto a las enfermedades hepáticas, hipertensión arterial, y la inmunodepresión no parece haber asociación importante con COVID-19, según los datos disponibles, si bien en otras series, la HTA ha sido reconocida como uno de los factores más importantes asociados a la mala evolución de la enfermedad. Según la tabla 1 la morbilidad de pacientes Covid-19 por enfermedades y complicaciones hepáticas a nivel mundial corresponde al 0,89%, llegaron a UCI el 0,85 y en igual porcentaje de fallecidos.

Análisis: Un estudio realizado en Estados Unidos, COVID-19 ha sido reportado como causante de la elevación de las enzimas hepáticas entre el 15 al 53% de pacientes. El perfil de las anomalías hepáticas bioquímicas más frecuente es la elevación de aminotransferasas (AST y ALT), con elevación ocasional de la fosfatasa alcalina y la

bilirrubina total. Solo ha habido 1 caso reportado de daño hepático severo en el contexto de infección por COVID-19, con ALT alcanzando 7590 U/L y AST 1445 U/L, pero no hay detalles sobre los diagnósticos y medicamentos adicionales del paciente. El daño hepático parece ser más común en pacientes con casos severos de COVID-19³⁷.

Tabla 3: Incidencia anormal de la función hepática en pacientes Covid-19

Función Hepática anormal	Porcentajes
Aspartato Aminotrasferasa	21,60%
Alanino Aminotrasferasa	18,20%
Fosfatasa Alcalina	6,10%
Bilirrubina Total	4,10%

Fuente: PubMed (2020)

En la Tabla 3 se demuestra que la el Aspartato de Aminotrasferasa tuvo una incidencia anormal en 21,60% pacientes Covid-19, en el mismo sentido la Alanino Aminotrasferasa con el 18,20%. La Fosfatasa Alcalina el 6,10% y Bilirrubina Total 4,10%, esto significa que en los pacientes Covid-19 la química hepática tiene una función anormal.

Discusión: Para Parohan , Mohammad, los niveles de AST, ALT, bilirrubina total, albúmina y gravedad de la infección por COVID-19, en 20 estudios con 3428 pacientes infectados por COVID-19 (casos = 1.455 y casos leves = 1.973), se demostró que los niveles séricos más altos de AST ponderados diferencia media = 8,84 U / L, IC del 95% = 5,97 a 11,71, P <0,001, I 2 = 73,4%, P heterogeneidad <0,001; ALT (diferencia de medias ponderada = 7,35 U / L, IC del 95% = 4,77 hasta 9,93, P <0,001, I2 = 57,2%, P heterogeneidad = 0,001, y total Bilirrubina (diferencia de medias ponderada = 2,30 mmol / L, IC del 95% = 1,24 a 3,36, P <0,001, I2 = 68,8%, heterogeneidad <0,001, se asociaron con una aumento de la gravedad de las infecciones por COVID-19. Además, los resultados combinados del modelo de efectos aleatorios mostraron que los niveles séricos más bajos de albúmina (diferencia de medias ponderada = -4,24 g / L, IC del 95% = -6,20 a -2,28, P

<0,001, I² = 95,7%, P heterogeneidad <0,001, número de estudios: 12) (Figura 5), aumentó significativamente la gravedad de la enfermedad³⁸.

Los niveles séricos más altos de Aspartato aminotransferasa (diferencia de medias ponderada = 8,84 U / L, IC del 95% = 5,97 a 11,71, P <0,001), alanina aminotransferasa (diferencia de medias ponderada = 7,35 U / L, IC del 95% = 4,77 a 9,93, P <0,001), Bilirrubina total (diferencia de medias ponderada = 2,30 mmol / L, IC del 95% = 1,24 a 3,36, P <0,001) y niveles séricos más bajos de albúmina (diferencia media ponderada = -4,24 g / L, IC del 95% = -6,20 a -2,28, P <0,001), se asociaron con un aumento significativo en la gravedad de la infección por COVID-19³⁸.

Análisis: Los resultados de los análisis demuestran que la lesión hepática está relacionada con resultados graves en pacientes con infección por COVID-19, en lo que se evidencia en los niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina total y albúmina con gravedad de la infección por COVID-19.

La mayor experiencia acerca de COVID-19 procede del brote de China. En este contexto, 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología leve a moderada (incluyendo casos de neumonía leve), 13,8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea ≥ 30 /min, saturación O₂ $\leq 93\%$, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 , y/o infiltrados pulmonares de $\geq 50\%$ de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico). En esta situación no se pudo determinar el porcentaje de personas asintomáticas (4). Con los datos acumulados hasta el momento en la Unión Europea y Reino Unido, entre los casos confirmados 30% de las personas con COVID-19 requirieron ingreso y 4% se consideraban en estado crítico, definido como la necesidad de ventilación mecánica u otro criterio de ser atendidos en UCI (135). Del mismo modo, en España, entre los primeros 18.609 casos con información completa, 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI (84). Hay que tener en cuenta que en estos momentos muchos países de Europa presentan un nivel de saturación muy alto de sus sistemas asistenciales y la mayoría de los casos leves se encuentran en sus domicilios sin confirmación diagnóstica. De la serie de 1.099 casos hospitalizados en China, 37 sufrieron distrés respiratorio del adulto, 11 shock séptico, 6 fallo renal, 1 coagulación intravascular diseminada y 1 rabiomiolisis, mientras que, en la serie de 99 casos hospitalizados, 23 requirieron ingreso en UCI, 17 sufrieron síndrome de distrés respiratorio del adulto, 3 fallo renal, 8 daño pulmonar agudo, 4 shock séptico y 1 neumonía asociada a

ventilación mecánica. En el momento de publicar las series de Wang y Guan, 58 y 1029 casos permanecían ingresados respectivamente, por lo que las cifras de letalidad están subestimadas³⁹.

Tabla 4: Asociación de los niveles de ALT, AST y BT en pacientes Covid-19

Marcador	Wu n=201	Cao n=128	Huang n=41	Guan n=1099	Tabata n=104	Ma n=84	RuAN n=150	Zhao
ALT	AS	NS	AS	AS	NS	NS	NS	AS
AST	AS	NS	NS	AS	AS	AS	NS	AS
Bilirrubina total	AS	--	AS	NS	--	--	AS	NS

AS: asociación significativa; NS: asociación no significativa ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa:

Fuente: Información Científica-Técnica Ministerio de Sanidad España junio 2020

En la tabla 3 se puede observar que en la mayoría de los estudios presentados por varios investigadores la función hepática de los pacientes Covid-19, tubo presencia o asociación con ALT: Alanina Aminotransferasa; AST Aspartato Aminotransferasa y Bilirrubina Total como indicadores en pacientes graves y de mortalidad.

Discusión: Ruiz Manrique J, et al, expone que, debido a la elevada tasa de contagio y diversidad de síntomas extrapulmonares, no solo los especialistas en neumología, medicina crítica, urgencias e infectología estarán a cargo de estos pacientes. Se ha reportado que la infección provoca síntomas gastrointestinales hasta en el 50% de los casos, siendo los más frecuentes: anorexias (78%), diarrea (34%) y alteración de enzimas hepáticas (22%)⁴⁰.

Análisis: El trastorno hepático es común en COVID-19, la dificultad para establecer el diagnóstico de la lesión hepática plantea un dilema clínico. En el caso de ALT elevado, AST o ambos, deben realizarse investigaciones para descartar otras enfermedades como la hepatitis viral aguda o crónica y enfermedades hepáticas autoinmunes. Por el bien de la infección control, los médicos deben evitar enviar pacientes con COVID-19 a otra área o instalación para obtener imágenes del hígado, a menos que haya síntomas clínicos y signos de biliares patologías. Se puede hacer una ecografía de cabecera para mirar para cirrosis,

carcinoma hepatocelular y biliar patología. Si la ecografía de cabecera no proporciona imágenes de alta calidad, imágenes adecuadas en radiología⁴¹.

Tabla 5: ALT, AST y riesgo hepático por inmunomoduladores en pacientes Covid-19

Inmunomoduladores	Riesgo de daño hepático	Seguridad en insuficiencia hepática
Interferón alfa	ALT puede aumentar a > 2 veces el LSN en > 25% de los pacientes con hepatitis viral crónica; ictericia y descompensación raras	Contraindicado en enfermedad hepática descompensada
Interferón beta	La ALT puede aumentar a > 3 veces el LSN en el 10% de los pacientes; ictericia y descompensación.	No especificado
Antivirales	Riesgo de daño hepático	Seguridad en insuficiencia hepática
Favipiravir	<10% de los pacientes pueden tener elevación de ALT autolimitada	No especificado
Lopinavir–ritonavir	La ALT puede aumentar a > 5 veces el LSN en el 5% de los pacientes; ictericia y descompensación rara pero reportada	Mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, Elevación de ALT o descompensación hepática
Remdesivir	Elevación leve de ALT a >2 veces el ULN; AST leve a moderado elevación a >3-4 veces el ULN	No especificado
Ribavirin	Elevación de ALT poco común cuando se usa de forma aislada	No hay evidencia de aumento de la toxicidad en insuficiencia hepática
Antimalariales	Riesgo de daño hepático	Seguridad en insuficiencia hepática
Chloroquine	Elevación de ALT en <5% de los pacientes	No especificado, pero se sabe que la cloroquina se concentra en el hígado
Hydroxychloroquine	Elevación de ALT en <5% de los pacientes	Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o alcohol.
Anticuerpo monoclonal	Riesgo de daño hepático	Seguridad en insuficiencia hepática
Tocilizumab	Elevación de ALT en > 20% de los pacientes; Aumento de ALT a >5 veces	Seguridad en pacientes con insuficiencia hepática y liberación de citocinas

el síndrome no se ha estudiado formalmente

Fuente: Fármacos utilizados para el tratamiento de COVID-19 y su seguridad hepática junio 2020

Discusión: Para Sáenz López J, et al, la ALT/AST, el tiempo de protrombina, la creatinina, la CPK y la LDH también pueden estar elevados y estos también se asocian a enfermedad grave. Estos datos fueron encontrados en un estudio retrospectivo por Gemin Zhang y et al. En donde analizaron una cohorte de 95 pacientes con COVID-19, en rango de edades de 23 a 88 años⁴².

Análisis: El trastorno hepático es común en pacientes con COVID-19, ALT y AST elevados durante el curso de la enfermedad, en general, los pacientes con trastornos del hígado tienden a tener COVID-19 severo y con alta mortalidad.

A fecha de 25 de septiembre de 2020, un total de aproximadamente 984.000 personas han fallecido a nivel mundial a consecuencia de la COVID-19. Mientras que, en Asia, continente en el que se originó el brote, la cifra de muertes asciende hasta el momento a unas 183.000 los decesos en Europa superan en más de 37.000 personas dicho número. En concreto, se han registrado por ahora en torno a 220.500 muertes por el coronavirus en el Viejo Continente. Sin embargo, ya no es el continente con mayor número de fallecidos por COVID-19. La cifra contabilizada en América superaba los 540.000 decesos a fecha de 25 de septiembre⁴³.

Tabla 6: Mortalidad mundial por Covid-19

Continentes	Mortalidad Covid-19
América	544.801 habts.
Europa	220.526 habts.
Asia	183.063 habts.
África	34.703 habts.
Oceanía	940 habts.

Fuente: Estadística mundial actualizada Statista septiembre 2020

En la tabla 6 claramente se puede apreciar que, a la fecha de publicación del artículo América tiene el más alto número mortalidad en el mundo por Covid-19, a comparación de Asia que es donde se inició la emergencia sanitaria y que se convirtió en pandemia.

Discusión: Según Pagés C. et. al, la estructura demográfica de América Latina y el Caribe reduce el costo de suspender la cuarentena por el riesgo de pérdida de vidas en comparación con los países más desarrolla - dos, ya que, aunque hay incertidumbre acerca de las tasas de mortalidad de la COVID -19, no hay duda de que afecta más a los adultos mayores.

Análisis: Datos como los reportados por Ferguson et al. (2020), basados en China, confirman que estas personas tienen una mayor probabilidad de exhibir síntomas graves, de requerir tratamiento en unidades de cuidados intensivos y, finalmente, de muerte (ver Cuadro 2). De acuerdo con estos datos, la mortalidad entre los infectados de entre 70 y 79 años es treinta veces mayor que la que corresponde a infectados de entre 40 y 49 años, que, a su vez, es casi treinta veces mayor que la de niños y jóvenes de entre 10 y 19 años. Las diferencias en los requerimientos de camas de cuidados intensivos son también muy significativas⁴⁴.

Tabla 7: Tasa de morbilidad y mortalidad en América Latina

Rango de edad	Porcentaje de casos sintomáticos que requieren hospitalización	Porcentaje de hospitalización que requieren terapia intensiva	Tasa de mortalidad
10 a 19 años	0,3 %	5,0 %	0,006 %
20 a 29 años	1,2 %	5,0 %	0,03 %
30 a 39 años	3,2 %	5,0 %	0,08 %
40 a 49 años	4,9 %	6,3 %	0,15 %
50 a 59 años	10,2 %	12,2 %	0,60 %
60 a 69 años	16,6 %	27,4 %	2,2 %
70 a 79 años	24,3 %	43,2 %	5,1 %
+ 80 años	27,3 %	70,9 %	9,3 %

Fuente: Ferguson et, al (2020)

Discusión: Los investigadores Inca, Patricio; Inca, Ana, la mortalidad entre los infectados de entre 70 y 79 años (5,1%) es treinta veces mayor que la que corresponde a

infectados entre 40 y 49 años, países con poblaciones más jóvenes, tanto las muertes como las hospitalizaciones pueden ser mucho menores en Latinoamérica y el Caribe. La población con mayor porcentaje que requirió hospitalización y cuidados intensivos al rango de 80 años o más, seguida por el rango entre los 70 a 79 años de igual manera el índice de mortalidad que llegó al 9,3% y 5,1% respectivamente.

Análisis: El Ecuador tiene la tasa más alta de personas con COVID- 19 en América del Sur al 31 de marzo del presente años con 13.15% por 100 000 habitantes y supera el promedio mundial de 9.63. La tasa de letalidad en Ecuador de 3.40 % se acerca al promedio mundial de 4.80%. Las provincias de Guayas, Galápagos, Cañar y Sucumbíos tienen las tasas de morbilidad por COVID19 más altas en el país y superan la media mundial⁴⁵.

Tabla 8: Covid-19 América del Sur por 100.000 habitantes 31 marzo 2020

Países América del Sur	Casos por cada 100.000 habts
Ecuador	13,15 habts
Uruguay	8,89 habts
Perú	2,58 habts
Brasil	2,0 habts
Argentina	1,81 habts

Fuente: Reporte de la situación COD19 OMS- marzo 2020

Discusión: Inca, Patricio; Inca, Ana, la tasa de letalidad por COVID- 19 en Ecuador es de 3.40%, más baja que el promedio mundial que está en el 4.80%, al 31 de marzo del 2020. Al segundo día del periodo que se analiza la tasa en Ecuador superó el promedio mundial fue de 7.10% en relación al 3.80% respectivamente, para estar por debajo al cuarto día, y a través del periodo que se analiza, existe un acortamiento entre los datos ecuatorianos y el promedio mundial⁴⁵. Se han aplicado un número insuficiente de pruebas PCR en tiempo real para COVID-19 en el Ecuador, no hay un número real de casos de fallecimientos en el Ecuador por cuanto no se realizan a los decesos la prueba de COVID-19⁴⁶.

Análisis: Ecuador llegó al primer lugar en América del Sur, 13,15% por cada 100.000 habitantes, el mayor número de casos comprobados de Covid-19, seguidos por

Uruguay, Perú, Brasil y Argentina. Estos resultados alarmantes para la realidad de Ecuador y otros países, hace pensar que el Sistema de Salud del país y la población no estuvo preparada para un desastre sanitario de la amplitud de una pandemia.

4. CONCLUSIONES

- La información científica de fuentes primarias y secundarias sobre el perfil hepático con o sin daño hepático para determinar la morbimortalidad de pacientes COVID-19 positivos se concentró en la búsqueda de información a través de la modalidad de revisión bibliográfica enmarcado en el ámbito de la salud y la medicina, de la misma que se desprendieron estrategias específicas para indagar la temática del Covid-19, el perfil hepático, Alanino Aminotransferasa ALT o GPT, Aspartato Aminotransferasa AST o GOT, Fosfatasa Alcalina ALP y Bilirrubinas directa y total en pacientes positivos a Covid-19.
- La revisión bibliográfica de artículos científicos en revistas, bases de datos electrónicas a través de páginas web especializadas en materia de investigación en salud y medicina, libros e investigaciones relacionadas con el perfil hepático en pacientes Covid-19 positivo, se delimitó en el periodo comprendido entre marzo y septiembre de 2020.
- En el caso de morbimortalidad por Covid-19 la información existente se va actualizando constantemente por lo que hacen cortes en diferentes fechas tanto a nivel mundial como regional, en Ecuador la información de este indicador solo se encuentra a través de infografías emitidas por el Ministerio de Salud (MS), Servicio Nacional de Gestión de Riesgos y Emergencias (SNGRE) y Centro de Operaciones de Emergencia Nacional (COE), no se encontró artículo científico en revistas indexadas sobre la realidad nacional y de la ciudad de Riobamba.
- En varios estudios internacionales de Europa, América y Asia se destacan resultados de la relación del perfil hepático en referencia a los valores Alanino Aminotransferasa ALT o GPT, se han encontrado evidencia que esta enzima hepática se eleva en 13,3% de casos de pacientes Covid-19 positivos y más aún en casos severos de quienes ingresaron a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

- También se pudo comprobar en la revisión bibliográfica que el 58% de pacientes Covid-19 el funcionamiento anormal la función hepática con la elevación de la Aspartato Aminotransferasa AST o GOT, que también es un indicador en la mortalidad de los pacientes que padecen esta enfermedad.
- Con el porcentaje del 13% la Bilirrubina Total y Directa se encontraron niveles elevados en pacientes Covid-19.
- Se comprobó que la morbilidad por la enfermedad de Covid-19 a nivel mundial corresponde al 0,89% con función hepática anormal en pacientes Covid.19 positivos y de similar manera la mortalidad por función anormal hepática pertenece al 0,85% en pacientes con la mencionada enfermedad.
- Ecuador en marzo de 2020 tuvo la tasa más alta de morbilidad Covid-19 del 13,15% en América del Sur.
- La mortalidad por Covid-19 en América del Sur se ubicó en 5,10% en personas de ambos sexos en la edad comprendida entre los 70 y 79 años, en mayor porcentaje fallecieron por esta enfermedad el 9,3% pacientes Covid-19 con 80 años o más.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Velarde J, García E, Remes J. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el pacientecirrótico de COVID-19. Revista de Gastroenterología de México. 2020. 2020 mayo 19;; p. 1-9.
2. OPS/OMS. Situación de COVID-19 en la Región de las Américas. OPS/OMS. 2020 julio 2.
3. OMS. El mapa mundial del coronavirus: más de 30,5 millones de casos y más de 952.000 muertos en todo el mundo España: Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20200919/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>; 2020.
4. Ordováz J, Esteban M, García R, González , Cordaliza A, Marco°Inzitary. GTM. GTMnforme del GTM sobre el impacto de la COVID-19 en las personas mayores, con especial énfasisen las que viven en residencias. 2020 octubre 1;; p. 1-33.
5. CEPAL. Informe Especial Covid-19 respuesta. ; 2020.
6. Ministerio de Salud Pública. Situación Nacional por Covid-19 Inforgrafía N° 204 Quito: Disponible en: <https://www.gestionderiesgos.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/INFOGRAFIA-NACIONALCOVID19-COE-NACIONAL-08h00-18092020.pdf>; 2020.
7. Manterola C, Del Sol M, Ottone N, Otzen T. Anatomía Quirúrgica y Radiológica del Hígado. Fundamentos para las Resecciones Hepáticas. Scielo. 2017;; p. 1525-1539.
8. Moreira V, Garrido E. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. Revista Española de enfermedades Digestivas. 2015;; p. 1.
9. Calvo MV. Interpretación pruebas de laboratorio.Función hepática.Función renal. Sociedad Española de formación hospitalaria. 2017;; p. 1-63.
10. Real Academia Nacional de Medicina. Real Academia Nacional de Medicina. [Online].; 2020. Available from: https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=9&LEMA_BUS=MORBILIDAD.
11. Organización Mundial de la Salud. Carga mundial de morbilidad. Journal Article. 2019;; p. 1-9.

12. Instituto Nacional del Cáncer. NIH Instituto Nacional del Cáncer. [Online].; 2020. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/mortalidad>.
13. Díaz J, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina & Laboratorio. 2020 abril 26;; p. 183-205.
14. Palacios M, Santos E, Velásquez M, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Revista Clínica Española. 2020 marzo 4;; p. 1-7.
15. Universidad de Antioquia. Libro: Fundamentos de Epidemiología - Salud Pública Virtual. [Online].; 2020. Available from: <http://saludpublicavirtual.udea.edu.co/cvsp/fundamentos/cap5.htm>.
16. Bonilla K, Villamíl W, Rabaan A, Rodríguez A. Una nueva zoonosis viral de preocupación global: COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019. IATREIA Revista Médica Universidad de Antioquia. 2000;; p. 1-10.
17. Ramos C. Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. Salud Pública. 2020 abril;; p. 225-227.
18. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVIT-19 and liver disease. Liver International. 2020;; p. 1-8.
19. Loras C, Sanz J. Información preliminar de las características virológicas del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. REMASP. 2020; 4(2): p. 1-10.
20. Arranz J, Molero J. COVID-19 SARS-CoV-2. semFYC Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 2020 marzo 4;; p. 1-50.
21. Ministerio de Sanidad España. Enfermedad por coronavirus, Covid-19. Información Científica-Técnica. 2020 junio 2;; p. 1-64.
22. Herrera D, Gaus D. Enfermedad por covid-19 o sars-cov-2: guía clínica y de manejo. Práctica Familiar Rural. 2020 marzo 27; 5(1).
23. Minsalud. Nuevo coronavirus (Covid-19) de China. ABECÉ. 2020;; p. 1-5.
24. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Editora Médica Colombiana S.A., 2020. 2020 abril 26; 24(3): p. 183-205.
25. León J, Gómez A, Tapias M. Implicaciones hepáticas en la pandemia por COVID-19. sociedades Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. 2020 abril 17.

26. Fernández E, Fernández Juan E, Moreno I, Moreno M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Química Clínica*. 2018;: p. 533-546.
27. Fix O, Hameed B, Fontana R, Kwork R, McGirre B, Mulligan D, et al. Información clínica para miembros de equipos de salud que atienden pacientes con enfermedades del hígado y receptores de trasplante hepático durante la pandemia de Covid-19. *AASLD*. 2020 marzo; 23: p. 1-17.
28. Hospital General de Massachusetts. El hígado y Covid-19. La Corporación del Hospital General de Massachusetts. 2020 abril 6; Versión 1.0: p. 1-4.
29. Sánchez M. *Manual de Laboratorio Química Clínica México: Universidad Nacional Autónoma de México*; 2017.
30. Valenzuela K, Samada M. Actualización Médica del Sars-cov-2. *Boletín Científico del CIMEQ*. 2020; 1(9).
31. Esteban M, Prieto C, Del Corral S, Regulez M. Evaluación de la medición de bilirrubina total en el analizador GEM Premier TM 4000. *Revista de Laboratoriom Clínico*. 2012 marzo 8;: p. 75-80.
32. Urzua Á, Arav J, Barrera F, Castro N, Gómez F, González K, et al. Recomendaciones para manejo de pacientes con enfermedad hepática crónica y trasplantados hepáticos durante pandemia por COVID-19. *Gastroenterología Laninoamericana*. 2020 abril 16; 30(1): p. 28-34.
33. Padilla P, Cárdenas B, Cabrera M. Impacto del COVID-19 en las enfermedades hepáticas y la salud pública en el Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2020 junio 29; 40(2): p. 162-172.
34. Trelles L, Martín R. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. *Gastroenterología yHepatología*. 2020 julio 3;: p. 473-483.
35. Mojica R, Morales M. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria depreocupación internacional: una revisión. *Meeicina Familiar SEMERGEN*. 2020 mayo 11; 1566: p. 1-13.
36. Samada M. Daño hepático por la Covid-19. *Boletín Científico del Cimeq*. 2020 mayo 25;: p. 1-11.
37. Massachusetts General Hospital. MGH Medical Professional Documents. The General Hospital Corporation. 2020 abril 6;: p. 1-4.

38. Parohan M. Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. PubMed. 2020 Abril 1;; p. 1-22.
39. Ministerio de Sanidad España (b). Enfermedad por coronavirus, Covid-19. Información Científica-Técnica. 2020 junio 2;; p. 1-64.
40. Ruiz Manrique J, et al. Conocimiento sobre la infección por SARS-CoV-2 de Gastroenterólogos y Endoscopistas de Latino América. Revista de Gastroenterología de México. 2020 abril 15;; p. 1-7.
41. Hung Wong G. et al. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020. 2020 junio 22;; p. 1-12.
42. Sáenz Lopez J ea. Predictores se Mortalidad en Pacientes con COVID-1. MedPub Journals. 2020 mayo 20; 16(26): p. 1-3.
43. Orús A. Satatista. [Online].; 2020. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/>.
44. Pagés C. et. al. Del confinamiento a la reapertura: Consideraciones estrategicas para el reinicio de actividades en America Latina y El Caribe en el Marco de la Covid-19 New York: BID - Creative Comos IGO 3.0; 2020.
45. Inca P, Inca A. Evolución de la enfermedad por coronavirus (COVID- 19) en Ecuador. La Ciencia al Servicio de la Salud y la Nutrición. 2020 abril 6; 11(1): p. 1-11.
46. Santilán Á, Palacios E. Caracterización epidemiológica de Covid-19 en Ecuador. Interamerican Journal Medicine And Health. 2020 Marzo 20;; p. 1-4.
47. Belasco A, Fonseca C. Coronavirus 2020. Revista Brasileira de Enfermagen REBEn. 2020; 73(2): p. 1-2.
48. Ena J, Wenzel RP. Nuevo coronavirus emerge. Revista Clínica Española. 2020 marzo; 220(2): p. 115-116.
49. Aragón R, Vargas I, Miranda M. COVID-19 por SARS-CoV-2:la nueva emergencia de salud. Revista Mexicana de Pediatría. 2020 marzo 2;; p. 213-218.
50. Medeiros Figueredo A, et al. Factores asociados a la incidencia y la mortalidad por COVID-19 en las comunidades. Elsevier España, S.L.U. 2020 mayo 13;; p. 1-8.

ANEXOS

Anexo 1: Referencia original para Tabla 1: Alteraciones de la química hepática en pacientes Covid-19

Tabla 1 Estudios que representan las principales características de alteraciones de la química hepática y desenlaces clínicos asociados

Estudio / Journal	N =	Predictor de necesidad de UCI-gravedad	Predictor de mortalidad
Chen y cols. <i>Lancet</i>	99	AST	—
Wang y cols. <i>JAMA</i>	138	AST ($p = < 0.001$)	—
Guang y cols. <i>NEJM</i>	1099	AST (50%) y ALT (28%)	—
Zhang y cols. <i>medRxiv</i> .	82	—	AST ($p = 0.002$) ALT ($p = 0.037$)
Huang y cols. <i>medRxiv</i> .	36	—	↑ALT en 13.3% ↑AST en 58% ↓Albúmina en 80% ↑Bilirrubinas en 13% ↑Dímero D en 100%
Zhou y cols. <i>Lancet</i>	191	—	ALT >40 U/L en 48% de los que murieron

Anexo 2: Referencia original para Tabla 2: Morbimortalidad en pacientes Covid-19

Tabla 5. Prevalencia de factores de riesgo en población general y casos de COVID-19 notificados en España.

	Prevalencia España (%)	COVID-19 Global (%)	COVID-19 UCI (%)	COVID-19 fallecidos (%)
Enfermedad cardiovascular	11,06 ^a	28,5 ^d	40 ^d	61 ^d
EPOC	11,17 ^a	11,6 ^d	14 ^d	22 ^d
Diabetes mellitus	9,72 ^a	17,7 ^d	28 ^d	35 ^d
HTA	27,9 ^b	12,9 ^e	9,4 ^e	22 ^e
IRC	9,60 ^a	2,62 ^e	1,61 ^e	4,07 ^e
Cáncer	3,29 ^a	3,29 ^e	2,33 ^e	4,12 ^e
Enfermedad neurológica	1,71 ^a	1,94 ^e	1,05 ^e	4,03 ^e
Enfermedad hepática	0,7 ^a	0,89 ^e	0,85 ^e	0,85 ^e
Inmunodepresión	ND	0,22 ^f	ND	ND

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica;

Anexo 3: Referencia original para Figura 1: Incidencia anormal de la función hepática en pacientes Covid-19

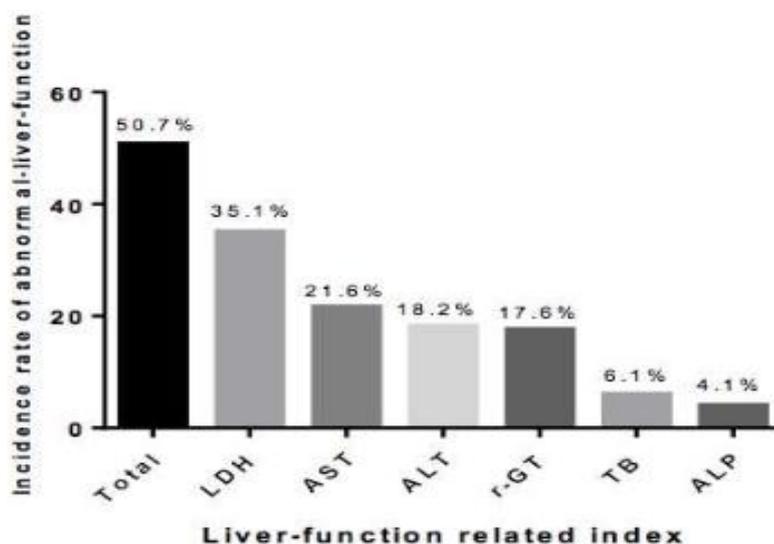


Figura de bibliografía 2.

Anexo 4: Referencia original para Tabla 3: Asociación de los niveles de ALT, AST y BT en pacientes Covid-19

Tabla 6. Parámetros hematológicos y bioquímicos de los casos de COVID-19 y su utilidad como posibles marcadores de gravedad y/o mortalidad

Marcador	Wu ¹ n=201	Cao n=128	Huang n=41	Guan ² n=1099	Tabata n=104	Ma n=84	Ruan n=150	Zhao ³
Anemia			NS			AS	NS	NS
Leucocitosis	AS	AS	AS	AS		NS	AS	AS
Neutrofilia	AS		AS			AS		AS
Linfopenia	AS	AS	AS	AS	AS	AS	AS	AS
Trombopenia	NS	AS	NS	AS	NS	NS	AS	AS
↑Linfocitos T CD3	AS					NS		
↑Linfocitos T CD4	AS					NS		
↑PCR	AS	AS		AS	NS	AS	AS	AS
↑VSG	NS					AS		NS
↑Interleuquina 6	AS					AS	AS	
↑Ferritina sérica	AS					AS	AS	NS
↑Procalcitonina			AS	AS		AS		AS
↑TP	AS		AS			NS		NS
↑Dímero-D	AS		AS	AS		AS		AS
↑Troponina c			AS			NS	AS	AS
↑Mioglobina						AS	AS	AS
↑CPK-MB	AS					NS		
↓Albúmina	AS		AS				AS	AS
↓Prealbúmina	AS					AS		
↑ALT	AS	NS	AS	AS	NS	NS	NS	AS
↑AST	AS	NS	NS	AS	AS	AS	NS	AS
↑Bilirrubina total	AS		AS	NS			AS	NS
↑Creatinina	NS	NS	NS	AS		NS	AS	NS
↑CK			NS	NS		AS	NS	NS ⁴
↑HBD	AS					AS		
↑LDH	AS		AS	AS	NS	AS	NS	AS
↑BUN		NS				NS	AS	NS

AS: asociación significativa; NS: no asociación significativa; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación TP: tiempo de protrombina; Troponina c (cardiaca); CPK-m: Creatinina fosfoquinasa miocárdica; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinín quinasa; HBD: α-

Anexo 5: Referencia original para Tabla 4: ALT, AST y riesgo hepático por inmunomoduladores en pacientes Covid-19

	Risk of liver injury	Safety in hepatic impairment
Immunomodulators		
Interferon alfa	ALT might increase to >2 times ULN in >25% of patients with chronic viral hepatitis; jaundice and decompensation rare but reported	Contraindicated in decompensated liver disease
Interferon beta	ALT might increase to >3 times ULN in 10% of patients; jaundice and decompensation rare but reported	Not specified
Corticosteroids	Risk of HBV reactivation; could trigger or worsen non-alcoholic steatohepatitis	No evidence of increased toxicity in hepatic impairment
Antivirals		
Favipiravir	<10% of patients might have self-limiting ALT elevation	Not specified
Lopinavir-ritonavir	ALT might increase to >5 times ULN in 5% of patients; jaundice and decompensation rare but reported	Increased risk of hepatotoxicity in patients with chronic liver diseases, ALT elevation, or hepatic decompensation
Remdesivir	Mild ALT elevation to >2 times ULN; mild-to-moderate AST elevation to >3-4 times ULN	Not specified
Ribavirin	ALT elevation uncommon when used in isolation	No evidence of increased toxicity in hepatic impairment
Nitazoxanide	Uncommon	Safety in hepatic impairment not studied
Antimalarials		
Chloroquine	ALT elevation in <5% of patients	Not specified but chloroquine is known to concentrate in the liver; should be used with caution in patients with hepatic disease or alcohol misuse, or in conjunction with known hepatotoxic drugs
Hydroxychloroquine	ALT elevation in <5% of patients	Should be used with caution in patients with hepatic disease or alcohol misuse, or in conjunction with known hepatotoxic drugs
Monoclonal antibody		
Tocilizumab	ALT elevation in >20% of patients; ALT increase to >5 times ULN in <1% of patients	Safety in patients with hepatic impairment and cytokine release syndrome has not been formally studied

ALT=alanine aminotransferase. ULN=upper limit of normal. HBV=hepatitis B virus. AST=aspartate aminotransferase.

Table 2: Drugs used for the treatment of COVID-19 and their liver safety

Anexo 6: Referencia original para Figura 2: Mortalidad América Latina por Covid-19

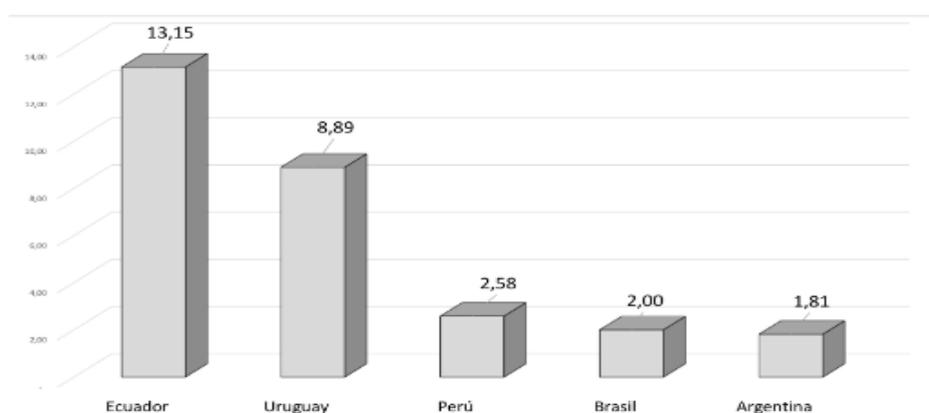


Figura 1. Tasa de casos positivos por país en América del Sur al 31 de marzo del 2020. Se muestran los países con las tasas más altas y entre ellos Ecuador ocupa el segundo lugar. Se muestra la tasa por 100 000 habitantes. Fuente: Reportes de situación COD19 OMS – 2020; infografía nacional COVID-19 SINGRE – 2020; proyecciones de población INEC – 2013; ONU perspectiva mundial de población 2019.

Anexo 6: Tabla 5: Tasa de morbilidad y mortalidad en América Latina

Rango de edad	Porcentaje de casos sintomáticos que requieren hospitalización	Porcentaje de hospitalizaciones que requieren terapia intensiva	Tasa de mortalidad
0 a 9	0,1%	5,0%	0,002%
10 a 19	0,3%	5,0%	0,006%
20 a 29	1,2%	5,0%	0,03%
30 a 39	3,2%	5,0%	0,08%
40 a 49	4,9%	6,3%	0,15%
50 a 59	10,2%	12,2%	0,60%
60 a 69	16,6%	27,4%	2,2%
70 a 79	24,3%	43,2%	5,1%
80+	27,3%	70,9%	9,3%

Anexo 7: Referente original para Figura 3: Covid-19 América del Sur por 100.00 habitantes
31 marzo de 2020

