



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciada en Ciencias de la
Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico**

Título: Utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con
COVID-19

Autora:

Lady Diana Lema Rojas

Tutor:

Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez

Riobamba, Ecuador.

2022

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Lady Diana Lema Rojas**, con cédula de ciudadanía **020190647-6** autor(a) del trabajo de investigación titulado: **Utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 21 de junio de 2022



Lady Diana Lema Rojas,
C.I: 020190647-6

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “**Utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19**”, presentado por **Lady Diana Lema Rojas**, con cédula de identidad número **020190647-6** certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 21 de junio de 2022.

Mgs. Yisela Carolina Ramos Campi
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Dra. Luisa Carolina González Ramírez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
TUTOR



Firma

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19**, presentado por **Lady Diana Lema Rojas**, con cédula de identidad número **020190647-6** bajo la tutoría del Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez; certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 21 de junio de 2022

Presidente del Tribunal de Grado
Mgs. Yisela Carolina Ramos Campi



Firma

Miembro del Tribunal de Grado
Dra. Luisa Carolina González Ramírez



Firma

Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
TUTOR



Firma



Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNACH-RGF-01-04-02.20
VERSIÓN 02: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, **Lema Rojas Lady Diana** con CC: **020190647-6**, estudiante de la Carrera **Laboratorio Clínico e Histopatológico, NO VIGENTE**, Facultad de **Ciencias De La Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **"Utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19"**, cumple con el **1%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 30 de junio de 2022

Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
TUTOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Jehová que me ha dado todo sin condición, por su misericordia, y por permitirme culminar esta etapa y por manteniéndome siempre firme. A mis padres, por darme la vida y llenarme de esperanza. Este proyecto lo dedico en especial a la memoria de mi Sr. padre Wilson Efraín Lema Cabezas, por ser mi fuerza y amigo incondicional, que siempre me apoyó en los momentos más difíciles, por demostrarme su amor incondicional, y que nada es imposible, les entrego todo lo que soy y cada triunfo es para ellos.

Diana Lema R.

AGRADECIMIENTO

Quiero empezar por agradecer a mi familia por impartirme valores a lo largo de mi trayectoria, por corregir mis faltas y celebrar juntos mis triunfos obtenidos. A la Universidad Nacional de Chimborazo que me acogió en sus aulas, en la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en las cuales se imparte el conocimiento de excelentes profesionales, que han entregado su tiempo y dedicación ayudándome en mi desarrollo profesional.

A mis lugares de prácticas, que me ayudaron a mejorar profesionalmente demostrándome la realidad de la vida laboral y la importancia de nuestro desempeño en cada área. A mi tutor que siempre me apoyo en la realización de este proyecto de tesis.

Diana Lema R.

ÍNDICE

DERECHOS DE AUTORÍA.....	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL.....	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.....	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO.....	
DEDICATORIA.....	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS.....	
ÍNDICE DE ANEXOS.....	
RESUMEN.....	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I.....	14
INTRODUCCIÓN	14
CAPÍTULO II.....	20
MARCO TEÓRICO.....	20
El hígado y el sistema hepatobiliar	20
Funciones metabólicas del hígado	21
Enfermedad hepática.....	22
Pruebas de función hepática	23
Tipo de prueba.....	24
Sub tipo	24
Prueba de función hepática.....	24
Pruebas de la capacidad del hígado de síntesis, transporte de aniones orgánicos y metabolismo de fármacos	24
Pruebas de síntesis hepática.....	24
Albúmina, Tiempo de protrombina (TP), Relación normalizada internacional, Ceruloplasmina, α -Fetoproteína (AFP), Prealbúmina.....	24
Pruebas de transporte de aniones y metabolismo	24

Bilirrubina Total, Ácidos biliares séricos, Amoníaco	24
Pruebas indicadoras de necrosis hepatocelular	24
Amino transaminasas	24
Alanino aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST)	24
Pruebas inmunológicas.....	24
Inmunoglobulinas y anticuerpos tisulares	24
Marcadores virales	24
Marcadores genéticos.....	24
Covid-19.....	25
CAPÍTULO III	28
METODOLOGÍA.....	28
Según el nivel	28
Según el diseño.....	28
Según la secuencia temporal	28
Según la cronología de los hechos	28
Enfoque	28
Método	29
Técnicas e instrumentos de recolección	29
Criterios de inclusión	30
Criterios de Exclusión.....	30
CAPÍTULO IV	31
CAPÍTULO IV	32
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
CAPÍTULO V	50
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
CONCLUSIONES	50
RECOMENDACIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS.....	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Enfermedades hepáticas y sus principales causas	23
Tabla N° 2: Pruebas de función hepática	24
Tabla N° 3: Valores referenciales para AST y ALT	25
Tabla N° 4: COVID-19 y sus complicaciones con enfermedades pre existentes.....	27
Tabla N° 5: Perfil hepático en base a la revisión documental bibliográfica	32
Tabla N° 6: Comportamiento de enzimas AST y ALT en pacientes de casos moderados y severos.....	38
Tabla N° 7: Complicaciones funcionales hepáticas como consecuencia de la elevación de los niveles de enzimas AST, ALP, ALT, GGT, LDH, y Bilirrubina Total	40
Tabla N° 8: Relación entre complicaciones y alteraciones en niveles normales de AST y ALT, y demás pruebas del perfil hepático en pacientes COVID-19.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: El hígado y el sistema biliar, que incluye a la vesícula biliar y los conductos biliares	20
Figura 2: Vías hepáticas para el almacenamiento y síntesis de la glucosa, y conversión de la glucosa en ácidos grasos	21
Figura 3: Microfotografía del virión del SARS-CoV-2 (A) y componentes estructurales (B)	26

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: COVID-19 en enfermedad hepática preexistente. En este escenario se generan un gran número de interacciones complejas entre condiciones de base del paciente que pueden ser considerados factores de riesgo o factores protectores	62
Anexo 2: Fisiología del hígado y sus funciones	63
Anexo 3: Expresión de receptores en el hígado	66
Anexo 4: Tabla de tasa de morbilidad y mortalidad en América Latina	67
Anexo 5: Covid-19 América del Sur por 100.00 habitantes 31 marzo de 2020	67
Anexo 6: Referencia original para las enzimas ALT, AST y riesgo hepático por inmunomoduladores en pacientes Covid-19	68

RESUMEN

En diciembre de 2019 se originó un brote de un nuevo coronavirus al cual le denominaron SARS-CoV-2, causante viral de la enfermedad COVID-19. Este trabajo tuvo como finalidad realizar una revisión bibliográfica a nivel mundial, relacionados con las alteraciones de los niveles normales, y complicaciones hepáticas. Se utilizó motores de búsqueda como Scielo, PubMed, ScienceDirect, Páginas oficiales, Libros digitales, Elsevier y Scopus. En base a una revisión completa, **la población total fue de 130 estudios, de los cuales se seleccionaron 107 para el análisis**. Los resultados mostraron que el número máximo de pacientes con afectaciones de las diferentes enzimas pueden alcanzar ALT 61,5%, ALP 41,6% y hasta un 76,9% para AST siendo este un indicador de mortalidad. Los pacientes pueden incrementar de dos hasta cinco veces sus valores normales. Esto puede obedecer a alteraciones en procesos no hepáticos causados por la letalidad del virus y el tratamiento que se les administra a los pacientes. Se pudo destacar trastornos hepatocelulares las más comunes fueron cirrosis descompensada, hepatitis hipotóxica, insuficiencias renales, enfermedad del hígado no graso, enfermedad hepática por fármacos. Adicional se recomienda cubrir un mayor número de estudios científicos para encontrar los marcadores independientes y así poder calcular el riesgo mediante la construcción de una escala de gravedad y a su vez que se analice diferentes variables o causas como el consumo de alcohol, la utilización de fármacos en exceso, que pueden influir en las alteraciones del perfil hepático siendo un predisponente para la mortalidad de estos pacientes.

Palabras claves: Perfil hepático, enzimas, transaminasas, COVID-19, letalidad.

ABSTRACT

In December 2019, an outbreak of a new coronavirus originated, which they called SARS-CoV-2, the viral cause of the COVID-19 disease. The purpose of this work was to carry out a worldwide bibliographic review, related to alterations of normal levels, and liver complications. Search engines such as Scielo, PubMed, ScienceDirect, official pages, digital books, Elsevier and Scopus were used. Based on a full review, the total population was 130 studies, of which 107 were selected for analysis. The results showed that the maximum number of patients with involvement of the different enzymes can reach ALT 61.5%, ALP 41.6% and up to 76.9% for AST, this being an indicator of mortality. Patients can increase from two to five times their normal values. This may be due to alterations in non-hepatic processes caused by the lethality of the virus and the treatment administered to patients. Hepatocellular disorders could be highlighted, the most common were decompensated cirrhosis, hypotoxic hepatitis, kidney failure, non-fatty liver disease, liver disease due to drugs. Additionally, it is recommended to cover a greater number of scientific studies to find independent markers and thus be able to calculate the risk by constructing a severity scale and, in turn, analyze different variables or causes such as alcohol consumption, the use of drugs in excess, which can influence the alterations of the hepatic profile, being a predisposing factor for the mortality of these patients.

Keywords: Liver profile, enzymes, transaminases, COVID-19, lethality.



Firmado electrónicamente por:
GABRIELA MARIA DE
LA CRUZ FERNANDEZ

Reviewed by:
Gabriela de la Cruz F. Msc
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 0603467929

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

A mediados de los años 60, se aislaron los primeros coronavirus de muestras obtenidas del tracto respiratorio de adultos con síntomas de resfriado. En 1975, la Comisión Internacional para la Taxonomía de Virus (ICTV) estableció la familia *Coronaviridae*, bajo la cual se registran especies de coronavirus responsables de infecciones en humanos. Hasta 2019 se conocían seis tipos de cepas, de las cuales SARS-CoV y MERS-CoV son las más peligrosas, por su capacidad de evolucionar a síndrome respiratorio agudo^{1,2}.

En diciembre de 2019, el mundo observó la aparición de un nuevo coronavirus en Wuhan, provincia de Hubei, China. El patógeno se denominó Síndrome Respiratorio Agudo Severo SARS-CoV-2, y a su enfermedad la llamaron COVID-19. Los pacientes presentaban una neumonía inexplicable que se agravaba y propagaba rápidamente, lo cual colapsó los sistemas de salud a nivel mundial. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró oficialmente como pandemia³.

Hasta el 9 de mayo de 2022, la OMS informó un total de 515.192.979 de casos confirmados de COVID-19, y 6.254.140 fallecidos a nivel mundial. La tasa de letalidad fue del 1,21%, mientras que la tasa de mortalidad acumulada aproximadamente fue de 78 personas por cada 100.000 habitantes. En el caso específico de China, se reportaron 1.336.936 de casos y 15.450 de fallecimientos, con una letalidad del 1,16%⁴.

A nivel mundial, los países con mayor número de casos fueron: Estados Unidos 15,73%, India 8,37%, Brasil 5,93%, Francia 5,46% y Alemania 4,91%. Respecto a la mortalidad por COVID-19 fue: Estados Unidos 15,83%, Brasil 10,62%, India 8,38%, Rusia 6,03% y México 5,19%. A nivel continental, Europa y América registraron los mayores niveles de contagio y mortalidad³.

En Europa, se confirmaron un total de 216.812.722 de casos de COVID-19 y 1.996.369 fallecidos. La letalidad del continente fue del 0,92%, la cual es menor a la tasa mundial. Los

países con mayor número de pacientes fueron: Francia 12,97%, Alemania 11,67%, Reino Unido 10,20%, Rusia 8,41% e Italia 7,75%³.

Respecto a la mortalidad, los países más afectados de Europa fueron: Rusia 18,89%, Reino Unido 8,83%, Italia 8,24%, Francia 7,19% y Alemania 6,84%. La tasa de letalidad más alta de Europa le correspondió a Francia 2,07%, la cual sobrepasó el índice mundial y continental; los demás países presentaron una letalidad menor al 1%³.

En América, corroboraron un total de 153.904.703 casos y 2.729.843 de fallecidos. La tasa de letalidad del continente fue del 1,77%, la cual es mayor a la tasa mundial. Los países de América con mayor número de casos fueron: Estados Unidos 52,64%, Brasil 19,86%, Argentina 5,91%, Colombia 3,96% y México 3,73%³.

Los países con mayor número de fallecimientos en América son: Estados Unidos 36,28%, Brasil 24,33%, México 11,88%, Perú 7,80% y Colombia 5,12%. De estos países, Estados Unidos presentó la más baja del grupo 1,22%, siendo incluso menor a la letalidad continental. Brasil 2,17% y Colombia 2,29% presentaron tasas de letalidad elevadas, mientras que México 5,65% y Perú 5,97% sobrepasaron las estadísticas de América y del mundo³.

En el Ecuador, según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP) y del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), hasta el 8 de mayo de 2022 se confirmaron 871.046 casos de COVID-19, y un total de 35.602 fallecidos; la tasa de letalidad de la enfermedad en el país fue del 4,09%, y la tasa de mortalidad acumulada de 203 personas por cada 100.000 habitantes^{5,6}.

Según el MSP, las provincias con mayor número de casos fueron: Pichincha 37,28% y Guayas 15,52%; mientras que Galápagos 0,36%, Zamora Chinchipe 0,60%, Pastaza 0,61%, Orellana 0,67%, Napo 0,78%, Santa Elena 0,75%, y Sucumbíos 1,01% fueron las provincias con menor índice de contagio⁵.

La OMS define a la tasa de letalidad como la proporción de personas diagnosticadas con una determinada enfermedad que fallecen a causa de ella, cuya importancia radica en la gravedad de los casos. La mortalidad, según la OPS, es un indicador que refleja la muerte como un

evento único y claramente identificable, el cual puede medirse de diferentes maneras, como cifras absolutas, proporciones y tasas, en relación a un lugar y tiempo determinado^{7,8}.

Para la OMS, el comportamiento variable de la letalidad de COVID-19 se debe a muchos factores como: las medidas adoptadas en el tiempo por cada país, la calidad de atención, y las características propias de los pacientes como la edad, sexo, origen étnico, y comorbilidad subyacente⁷.

Conforme las estadísticas presentadas, la tasa de letalidad de varios países latinoamericanos superan el 4%, siendo incluso superiores a la de Estados Unidos, el país con mayor número de casos y fallecimientos en todo el mundo. Cruz y Monteiro, en su estudio sobre mortalidad por COVID-19, concluyen que en los países de América Latina y el Caribe existe un mayor riesgo de contagio y muerte en la población socioeconómicamente vulnerable^{9,10,11}.

El contagio del virus SARS-CoV-2, en su manifestación clínica, provoca una aparición repentina de infección respiratoria aguda, caracterizada principalmente por fiebre, tos o dificultad para respirar. Adicionalmente, se ha identificado que tanto el tracto digestivo como el hígado también pueden verse afectados. El hígado es un órgano multifuncional y fisiológicamente complejo, en el cual se destacan sus funciones metabólicas, vasculares, secretoras y excretoras^{12,13,14}.

Una lesión en este órgano se manifiesta como un daño morfológico y funcional, cuyo cuadro clínico es evaluado en el tiempo y por etapas, con base en pruebas de laboratorio clínico. Una lesión hepática causado por COVID-19, puede definirse como cualquier daño hepático manifestado durante el tratamiento o la progresión de la enfermedad de un paciente, independientemente de la existencia de una enfermedad hepática previa¹⁵.

La incidencia hepática del virus en pacientes hospitalizados por COVID-19 se ha observado en la elevación de ciertas enzimas, principalmente las transaminasas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), lo cual es un indicativo de daño hepático. De manera general, la existencia de una enfermedad hepática previa como cirrosis, o enfermedad hepática crónica, eleva no solo el riesgo de contagio de COVID-19, sino también el riesgo de muerte de un paciente hospitalizado por el virus^{16,17}.

Costa, et al¹⁸ analizaron los cambios en la función hepática de 19.234 individuos contagiados en China durante 2020. Observaron una elevación de la enzima AST en el 24,41% y de la enzima ALT en el 16,77% de los casos, encontrando una mayor probabilidad de daño hepatocelular en pacientes con síntomas digestivos; la mortalidad acaeció en el 28,9 % de los individuos con función hepática alterada, y del 9% que presentaban función normal, comprobando la existencia de una relación entre las variables de mortalidad y afectación hepática por COVID-19.

En cuanto a Latinoamérica, Picón¹⁹ analizó los datos clínicos de 1.229 pacientes infectados en Brasil a inicios de 2021. Su investigación concluye que la severidad de la enfermedad se correlaciona con una alta prevalencia de las enzimas hepáticas alteradas en el paciente; la incidencia de alteraciones de las transaminasas observada fue superior al 50%. Señala además que dicha correlación puede considerarse como marcador pronóstico para la clasificación de riesgos de los infectados en su evaluación clínica; otras investigaciones presentaron similares hallazgos^{20,21}.

Santos y Delgado²² mencionan que el daño hepático en pacientes con COVID-19 puede ser causado por el propio virus, la acción del sistema inmunitario sobre las células hepáticas o la toxicidad de los medicamentos empleados en el tratamiento. Se diagnostica clínicamente mediante pruebas de función hepática, que consisten en medir la concentración de Bilirrubina Total en la sangre, así como la actividad de determinadas enzimas en el hígado. Estas pruebas permiten vigilar el tratamiento de una enfermedad diagnosticada, comprobar la gravedad del daño producido al órgano, o vigilar los efectos secundarios de ciertos medicamentos^{23,24}.

La OPS²⁵ señala que el protocolo de manejo clínico empleado para COVID-19 ha incluido la realización de diversas pruebas de laboratorio, tales como: hemograma, bioquímica del perfil hepático completo, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), prueba de péptidos natriuréticos (pro-BNP), troponina cardiaca, gasometría arterial, y coagulación con dímero-D^{26,27}.

Las pruebas de laboratorio son fundamentales para el diagnóstico y tratamiento del paciente, pero también pueden emplearse en su pronóstico de severidad. Varias investigaciones resolvieron como favorable el uso de pruebas sobre el dímero D (DD) como herramienta de

pronóstico del avance de la enfermedad. De igual forma, se analizó la procalcitonina como biomarcador de severidad del virus, al identificarse altas concentraciones del mismo en cuadros clínicos más críticos^{28, 29,30,31}.

Pese a que la vacunación e identificación de protocolos exitosos del tratamiento han contribuido al control de la enfermedad en todo el mundo, el virus mantiene un proceso de mutación que sigue originando nuevas variantes, cuyo comportamiento y efectos en la salud preocupan a la comunidad médica y a la población mundial³².

Al encuestar a un centenar de inmunólogos, virólogos y expertos en salud de todo el mundo en relación a la posibilidad de que el Sars-Cov-2 sea erradicado. Aproximadamente el 90% de ellos respondió negativamente, ya que existen pruebas científicas que apuntan a que este virus, muy posiblemente, se vuelva endémico y continúe propagándose por todo el mundo³³.

La OPS, recomienda el uso de marcadores pronósticos asociados a una mayor mortalidad, dentro del manejo inicial y evaluación de gravedad clínica. Los marcadores propuestos son: conteo elevado de leucocitos, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, ferritina, fibrinógeno, creatinina, urea, troponina cardíaca, y DD^{25,26}.

Los marcadores pronósticos de las pruebas son las que mejoran los protocolos de manejo en la estancia hospitalaria del paciente, y con ello su tratamiento, brindando una recuperación integral. El COVID-19 a registrado daños a nivel hepático en algunos de sus contagiados, se convertirá en una enfermedad endémica, se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19 pueden emplearse como marcadores pronósticos relacionados a la severidad y mortalidad de los pacientes?

El objetivo de la investigación fue recopilar información sobre la utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19, para el pronóstico de la severidad de la enfermedad y la mortalidad de los pacientes, el cual se describió a través de los siguientes párrafos:

- Interpretar las alteraciones cuantitativas del perfil hepático en pacientes positivos con COVID-19, intrahospitalarios.

- Relacionar el comportamiento de las enzimas AST y ALT en pacientes hospitalizados por COVID-19, respecto a la complejidad de la enfermedad.
- Especificar los trastornos y secuelas funcionales hepáticas en pacientes hospitalizados post COVID-19, con investigaciones relacionadas.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

El hígado y el sistema hepatobiliar

El hígado es el órgano más grande del cuerpo humano, y posee una fisiología compleja y multifuncional. Destacan sus funciones metabólicas de proteínas, grasas, hidratos de carbono y otros. Vasculares como el almacenamiento del 10% del volumen sanguíneo y filtración sinusoidal, secretoras y excretoras originando la formación de la bilis, y del potencial asiento de lesiones tumorales tales como quísticas, malignas y benignas^{14,34}.

En la morfología normal, presenta un color marrón con una superficie externa lisa, y un peso aproximado de 1.300 g en el adulto. Se sitúa por debajo del diafragma y ocupa gran parte del hipocondrio derecho. Está recubierto por una cápsula fibroelástica resistente, denominada cápsula de Glisson. El hígado se divide en dos lóbulos grandes derecho e izquierdo y dos lóbulos más pequeños el caudado y cuadrado^{35,36,37}.

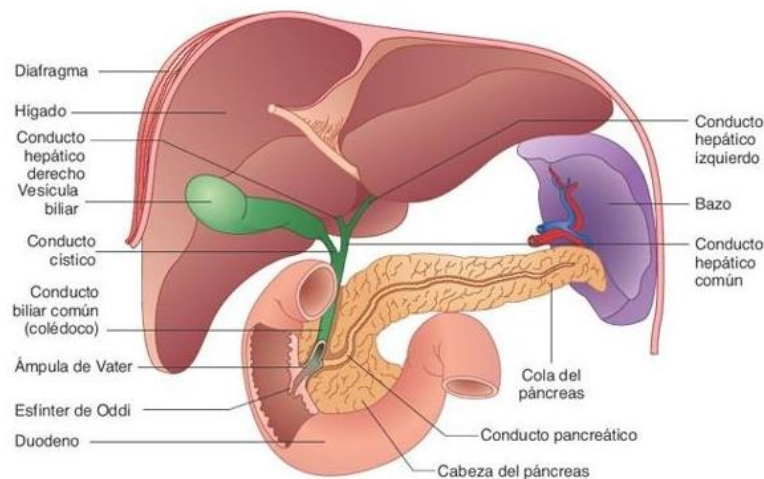


Figura 1: El hígado y el sistema biliar, que incluye a la vesícula biliar y los conductos biliares

Fuente: Enfermería.top (2020)

A nivel externo, está dividido por el ligamento falciforme, que forma un lóbulo derecho mayor y un lóbulo izquierdo más pequeño. Según la clasificación de Couinaud, se puede

dividir al hígado en ocho segmentos funcionalmente independientes. Cada uno de ellos presenta su propio pedículo portal, el cual consta de una rama arterial hepática, una rama de la vena porta y un conducto biliar, y además la rama venosa hepática, cuya función es llevar el flujo de salida³⁵.

El hígado recoge el 25% del gasto cardíaco en reposo. De todos los órganos abdominales es el único que cuenta con una irrigación sanguínea doble, instituida por una venosa por medio de la vena porta hepática que aporta el 75% de sangre que ingresa cada minuto a este órgano y el 25% recibe de la arterial originaria de la arteria hepática. La sangre venosa llega por medio de la vena porta hepática que proviene del tubo digestivo y de los principales órganos abdominales, el páncreas y el bazo³⁷.

Funciones metabólicas del hígado

El hígado es responsable de la producción de la bilis, metaboliza hormonas y fármacos; sintetiza proteínas, glucosa y factores de la coagulación; almacena vitaminas y minerales; transforma la urea en amoníaco que se produce por la desaminación de los aminoácidos, y convierte los ácidos grasos en cetonas. Además, tiene la función de degradar los alimentos excedentes y los convierte en sustancias esenciales para el organismo³⁷.

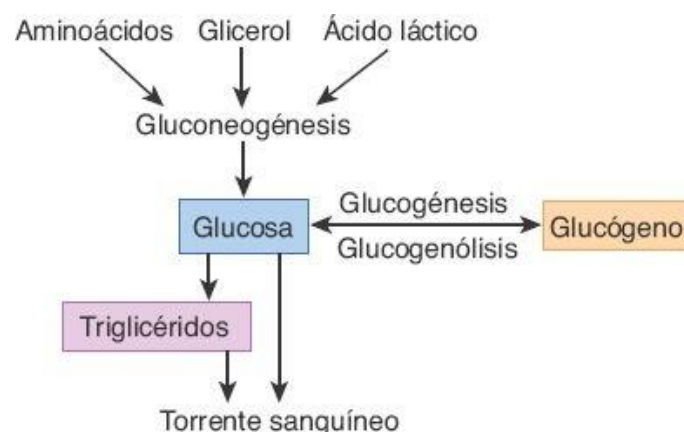


Figura 2: Vías hepáticas para el almacenamiento y síntesis de la glucosa, y conversión de la glucosa en ácidos grasos

Fuente: Enfermería. top (2020)

El hígado tiene la capacidad de metabolizar los fármacos y las hormonas, cumpliendo como órgano excretor y así eliminar todas las impurezas que se ingiere y que no son necesarias

para el organismo. En este sentido, la bilis, transporta los productos finales de las sustancias que se metabolizan en el hígado, los cuales se filtran en los riñones y se eliminan en la orina que lleva los desechos corporales. Cumple un papel esencial en el metabolismo de los carbohidratos y la homeostasis de la glucosa³⁷ (ver figura 2).

Los hepatocitos pueden almacenar grandes cantidades de glucosa en forma de glucógeno, mediante un proceso denominado glucogénesis. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son bajas, el glucógeno se vuelve a convertir en glucosa por medio de la glucogenólisis, mediante el proceso de la enzima fosfatasa que se localiza en las células hepáticas. El hígado puede producir glucosa a partir de los aminoácidos, el glicerol y el ácido láctico, para mantener la glucemia durante los períodos de ayuno³⁷.

Enfermedad hepática

La ictericia es un síntoma clínico común de afección hepática, que resulta de la acumulación de la Bilirrubina Total en la sangre y el espacio intravascular por hiperproducción, hipodepuración, o el deterioro de la conjugación hepática y/o disturbios del flujo biliar. La fibrosis, por su parte, es la respuesta común a una lesión crónica causada por una reducción del flujo sanguíneo a través del hígado, y originada por una enfermedad metabólica, infección viral, abuso de alcohol, drogas, ataques autoinmunes o anomalías congénitas³⁴.

Las enfermedades hepáticas, de acuerdo al daño que ocasionan, pueden clasificarse en dos categorías: necrosis celular y colestasis (Tabla 1). Dentro del contexto clínico apropiado, las pruebas de función hepática pueden proveer indicativos de diagnóstico. Por ejemplo, una necrosis celular aguda presenta elevación marcada de las aminotransferasas, mientras que la necrosis celular crónica manifiesta elevaciones menos marcadas y una albúmina sérica disminuida^{34,38}.

Tabla 1. Enfermedades hepáticas y sus principales causas

Enfermedad hepática según el daño	Clasificación	Sub clasificación	Causas
Necrosis celular	Aguda	-	Hepatitis viral Hepatitis tóxica Hepatitis alcohólica Necrosis isquémica
	Crónica	-	Hepatitis crónica activa Hepatitis autoinmune Cirrosis
Colestasis	Intrahepática	Difusa	Inducida por medicamentos Cirrosis biliar primaria
		Focal	Tumor metastásico Granuloma Colelitiasis intrahepática
	Extrahepática	-	Cálculos Tumores

Fuente: Fernández et al. (2008), p. 535

La colestasis es el resultado de un flujo biliar disminuido o ausente, por lo cual generalmente está acompañada de ictericia. En la colestasis extrahepática, los niveles de Bilirrubina Total y de fosfatasa alcalina se presentan elevadas. En la intrahepática focal, la fosfatasa alcalina se incrementa pero la Bilirrubina Total se mantiene dentro de los límites normales y, si se acompaña de una concentración sérica elevada de deshidrogenasa láctica (LDH), podría indicar metástasis hepática^{38,39}.

Pruebas de función hepática

Desde un punto de vista funcional, el hígado contiene tres sistemas: el hepatocito responsable del metabolismo bioquímico, los canalículos biliares responsables del transporte de Bilirrubina Total, y un sistema reticuloendotelial con células de Kupffer para la defensa inmunitaria. Debido a su complejidad, ninguna prueba individual puede evaluar de manera integral la función hepática. Por lo tanto, los laboratorios clínicos utilizan una serie de pruebas para diagnosticar y manejar enfermedades hepáticas³⁴.

Tabla 2. Pruebas de función hepática

Tipo de prueba	Sub tipo	Prueba de función hepática
Pruebas de la capacidad del hígado de síntesis, transporte de aniones orgánicos y metabolismo de fármacos	Pruebas de síntesis hepática	Albúmina, Tiempo de protrombina (TP), Relación normalizada internacional, Ceruloplasmina, α -Fetoproteína (AFP), Prealbúmina
	Pruebas de transporte de aniones y metabolismo	Bilirrubina Total, Ácidos biliares séricos, Amoníaco
Pruebas indicadoras de necrosis hepatocelular	Amino transaminasas	Alanino aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST)
	-	Deshidrogenasa láctica (LDH)
Pruebas indicadoras de colestasis	-	Fosfatasa alcalina (FA), Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), 5'Nucleotidasa (5 NTP)
Pruebas inmunológicas	Inmunoglobulinas y anticuerpos tisulares	
	Marcadores virales	
	Marcadores genéticos	

Fuente: Barba (2019)

La enzima aspartato aminotransferasa denominada también GOT o AST es una enzima intracelular que se encuentra predominantemente en el corazón, el hígado, y el músculo esquelético. Su función es apoyar al metabolismo de los aminoácidos. Un nivel elevado de AST no se asocia directamente a una enfermedad hepática, por lo cual se emplea clínicamente como indicador diagnóstico y de seguimiento de enfermedades relacionadas a distintos órganos³⁶.

La alanina aminotransferasa, GPT o ALT también es una enzima intracelular que se encuentra principalmente en las células del hígado y el riñón. Su función es convertir las proteínas en energía. Cuando el hígado está dañado, la ALT se libera en la sangre y aumenta su nivel, razón por la cual se emplea en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas, como la hepatitis³⁶.

Tabla 3. Valores referenciales para AST y ALT

Prueba Hepática	Sexo	Valores de referencia / temperatura		
		25°C U/L	30°C U/L	37°C U/L
Aspartato aminotransferasa AST	Hombres	Hasta 19	Hasta 26	Hasta 38
	Mujeres	Hasta 16	Hasta 22	Hasta 31
Alanino aminotransferasa ALT	Hombres	Hasta 22	Hasta 29	Hasta 40
	Mujeres	Hasta 18	Hasta 22	Hasta 32

Fuente: Jiménez (2021)

Covid-19

Historia y generalidades

En diciembre de 2019, comenzó un brote de neumonía grave en Wuhan, provincia de Hubei, China. Se trataba de un nuevo agente viral perteneciente al grupo de los coronavirus, diferente al agente del SARS, pero genéticamente relacionado. La enfermedad por coronavirus-2019 o COVID-19 alcanzó una rápida expansión a nivel de todo el mundo. El 11 de marzo de 2020, la OMS lo declaró pandemia^{3,40}.

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia *Coronaviridae*, la cual se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. En la actualidad, son siete los coronavirus de importancia médica conocidos, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros^{1,40}.

Los coronavirus, desde la perspectiva ecoepidemiológica, se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus humanos (HCoV) y coronavirus zoonóticos. Los coronavirus humanos circulan libremente en la población mundial, y suelen provocar enfermedad respiratoria leve. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero tienen el potencial de provocar enfermedad respiratoria grave⁴⁰.

El SARS-CoV-2 tiene origen zoonótico, es decir, se transmitió de un huésped animal a un huésped humano. Se cree que el huésped animal es el murciélago. El virus se aisló y su

secuencia genética se transcribió a partir de un enfermo humano. Aún no es claro si existió un intermediario animal en la transmisión, o si pasó directamente del murciélago^{41,42}.

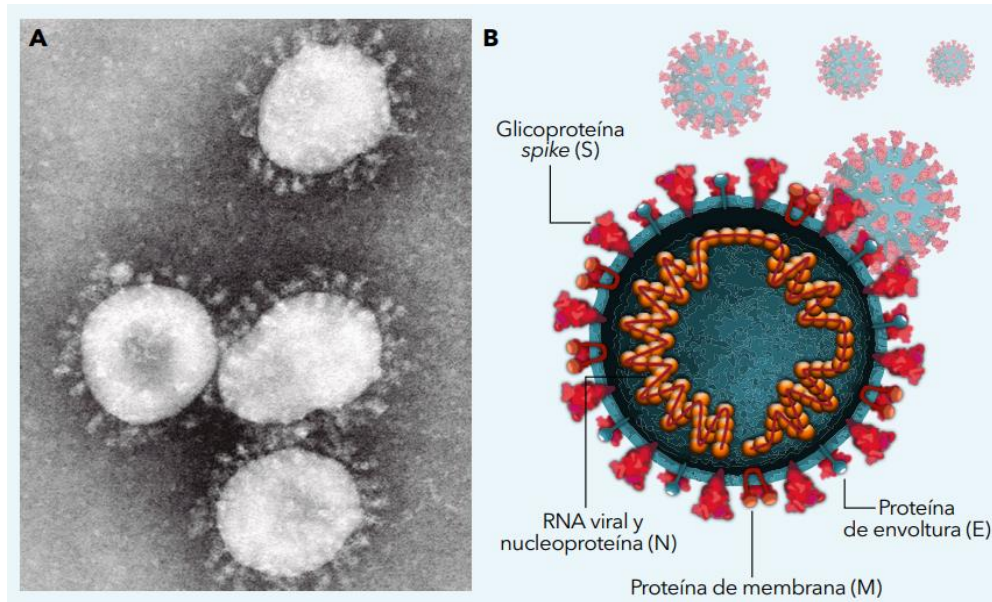


Figura 3: Microfotografía del virión del SARS-CoV-2 (A) y componentes estructurales (B)

Fuente: Díaz y Toro (2020), p. 187

El genoma del virus se compone de una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN) en sentido positivo, y tiene un diámetro aproximado de 125 nanómetros. El genoma coronaviral contiene cuatro proteínas estructurales principales: la llamada spike proteins (proteína S), la de la membrana (M), la de la envoltura (E) y la de la nucleocápside (N). La proteína S tiene una gran afinidad con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 humana, utilizándola como entrada para invadir las células objetivo⁴¹.

Manifestaciones clínicas

El grupo de síntomas más común incluye tos, expectoración, dificultad para respirar, fiebre, mialgia, artralgia, dolor de cabeza, fatiga, dolor abdominal, vómitos y diarrea. En casos graves, los pacientes han presentado síndrome de inflamación multisistémica, con complicaciones mortales como: choque séptico, acidosis metabólica y falla multiorgánica, posiblemente debidos a la presencia de receptores de angiotensina-2 en diferentes órganos del cuerpo^{43,44}.

Afecciones con enfermedades de base

La existencia de comorbilidades se relaciona con un aumento del riesgo de enfermedad grave, la presencia de severas complicaciones, y la muerte. La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus poseen un mayor riesgo de presentación clínica grave, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica. Las comorbilidades más frecuentes en casos graves de COVID-19 son: la hipertensión, obesidad y diabetes^{45,46}.

Tabla 4. COVID-19 y sus complicaciones con enfermedades pre existentes

Enfermedad	Complicaciones con COVID-19
Cáncer reciente o en tratamiento	Evolución menos favorable de la enfermedad. Vulnerabilidad ante la inmunodeficiencia adquirida por tratamientos oncológicos.
Enfermedad cardiovascular o alteraciones de la coagulación	Lesión miocárdica, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, disritmias y eventos tromboembólicos venosos. Muerte.
Hipertensión	Desequilibrio entre el sistema renina angiotensina aldosterona (SRA) y la enzima conversiva de la angiotensina 2 (ECA2)
Diabetes	Neumonía grave y muerte
Obesidad	Con un IMC>40 las complicaciones derivan a un mayor tiempo de hospitalización, atención intensiva y morbilidad.
Asma moderada a grave	Agrava la descompensación asmática previa.
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Neumonía, rápido deterioro, insuficiencia respiratoria.
Tabaquismo	Complicaciones pulmonares
Afectación hepática	En casos graves, produce un aumento leve en la infiltración linfocítica sinusoidal y necrosis hepática multifocal. Lesión hepática.
Alteraciones de la inmunidad	Vulnerabilidad y evolución menos favorable de la enfermedad

Fuente: Vicente, et al, 2020

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

Según el nivel

Descriptivo: El presente trabajo fue de tipo investigativo, se recopiló información de diferentes artículos científicos, que están relacionados con el tema de investigación, cabe aludir que se hizo revisiones bibliográficas sobre la utilización de las pruebas de función hepáticas en pacientes con COVID-19.

Según el diseño

Según el diseño de este trabajo es de tipo **documental-no experimental** porque no se manipuló las variables de investigación y además la búsqueda de información comprende la utilización de análisis de libros, revisiones de artículos científicos, revistas, entre otros. Además, se realizó una breve indagación de documentos e informes emitidos por el Ministerio de Salud Pública lo cual permitió tener una visión mucho más profunda del tema tratado.

Según la secuencia temporal

Corte Transversal: Dicha investigación tuvo un corte transversal porque se ha ejecutado en un momento y tiempo determinado obteniendo un solo bloque de resultados durante el periodo 2019-2022

Según la cronología de los hechos

Según la cronología de los hechos es **retrospectiva** donde el inicio del estudio es posterior a los hechos estudiados y la información esta recolectada por medio de libros, revistas y artículos científicos

Enfoque

Es una investigación de **enfoque cualitativo**, debido a que se basó en la obtención de información de diversas fuentes bibliográficas, así como en la selección, organización, interpretación y análisis de hechos y resultados de otras investigaciones **profundizando mayormente en los datos estadísticos** reportados en estudios sobre: Utilidad de las pruebas

de función hepática en pacientes con COVID-19 los cuales han sido publicadas previo a la escritura del desarrollo de este proyecto.

Método

El desarrollo de este trabajo incluyó la redacción de inferencias de manera general a partir del estudio de resultados particulares publicados, lo cual describe al método inductivo, así mismo, se utilizó un método analítico para resumir la información, además se incluyó la búsqueda y el análisis, así como la exclusión de información seleccionada.

Técnicas e instrumentos de recolección

La técnica empleada en este trabajo se basó en la resolución de problemas lo que permitió establecer soluciones a las preguntas propuestas. Se registraron los datos recopilados de manera descriptiva realizando una evaluación científica de la información real y confiable recabada del internet, lo cual estableció el instrumento de este estudio.

Población

La población de estudio que se utilizó en esta investigación fue de **130 estudios** entre fuentes primarias y secundarias, con publicaciones que aborde el tema de la utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19, publicados en revistas y artículos científicos en los últimos 3 años e indexadas en las bases de datos PubMed 25, paginas oficiales 8, Google académico 11, Scielo 27, Libros digitales 8, Scopus 19, Science Direct 16, Elsevier 16. Entre otros, así como en repositorios de Universidades tanto a nivel nacional como internacional.

Muestra

La muestra quedo conformada por los **107 estudios** relacionados al análisis interpretativo en relación a la utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19, PubMed (21), Scopus (16), Scielo (24), ScienceDirect (12), Google académico (7), Elsevier (13), Paginas oficiales (7), Libros digitales (7)

Criterios de inclusión

- Artículos científicos de los últimos tres años 2019-2022.
- Disponibilidad de los datos que evidencien cambios o alteraciones en los niveles normales de las enzimas y Bilirrubina Total.
- Información que evidencien complicaciones asociadas a nivel hepático.
- Documentos de descarga libre gratuita.
- Los conceptos o palabras clave forman parte del título o resumen del artículo.
- Se incluyeron artículos: PubMed 21, ScienceDirect 12, Scielo 24, Scopus 16, Google académico 7, Elsevier 13, Libros digitales 7, Páginas oficiales 7.

Criterios de Exclusión

- Artículos con investigación de estudios con más de diez años de publicación.
- Artículos duplicados, mal documentados e incompletos.
- Artículos sin autoría.
- Artículos con datos que no contengan información referente al tema de estudio.
- Artículos científicos que no incluyen técnicas ni información referente al tema.
- Artículos que no aporten a los objetivos de la investigación.

DIAGRAMA DE FLUJO PARA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Formulación del problema

¿Las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19 pueden emplearse como marcadores pronósticos relacionados a la severidad y mortalidad de los pacientes?

Búsqueda de fuentes de información

Base de datos científicas:

- PubMed
- Scielo
- Scopus
- ScienceDirect
- Libros digitales
- Elsevier
- Paginas oficiales OMS, MSP, INEC
- Google académico

Cumple con los criterios de inclusión: 107

Revisiones o revisiones sistemáticas de hasta 4 años atrás (2019-2022). Disponibilidad de los datos asociados. Documentos de descarga libre. Los conceptos o palabras clave forman parte del título o resumen del artículo.

Artículos seleccionados: (107)

- PubMed (21)
- Paginas oficiales (7)
- Google académico (7)
- Scielo (24)
- Libros digitales (7)
- Scopus (16)
- ScienceDirect (12)
- Elsevier (13)

Objetivo

Recopilar información sobre la utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19

Conceptos

Función hepática, COVID-19 o SARS-CoV-2, pacientes, severidad o mortalidad

Elección del Idioma

Español
Ingles

REVISADAS:(130)

- PubMed (25)
- Paginas oficiales (8)
- Google académico (11)
- Scielo (27)
- Libros digitales (8)
- Scopus (19)
- ScienceDirect (16)
- Elsevier (16)

Aplicación de criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos y libros

Criterios de Exclusión: (23)

No contienen información relevante que contribuya a la investigación. No cumple los parámetros ya que no hay resultados que evidencian alteraciones en los niveles normales de las enzimas, ni complicaciones asociadas.

Artículos excluidos:

- PubMed (4)
- ScienceDirect (4)
- Scielo (3)
- Scopus (3)
- Google académico (4)
- Libros digitales (1)
- Paginas oficiales (1)
- Elsevier (3)

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo a la revisión documental se recopilaron un total de **130 estudios**, de los cuales **107 estudios** fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, los cuales se obtuvo la información relacionada al número de pacientes diagnosticados con COVID-19 con alteraciones en los niveles normales de las enzimas AST, ALP, ALT, GGT, y LDH, así como de Bilirrubina Total. También los artículos muestran información de las complicaciones o secuelas producto de anormalidades en las funciones normales hepáticas, dentro del marco del COVID-19.

De acuerdo a la **Tabla 5**, de los 10 estudios, en total se registraron 5.034 pacientes diagnosticados con COVID-19 de acuerdo al perfil hepático de las enzimas AST, ALT, ALP, GGT, LDH y, la proteína Bilirrubina Total. La mayoría de los estudios recopilados 5 investigaciones se realizaron en China, 1 en Egipto, 1 en Francia, 1 en EEUU, 1 en India, y 1 en Etiopía. El porcentaje de pacientes con alteraciones en los valores de las enzimas oscilaron entre 12.8 a 61.5% para ALT, 14.8 a 76.9% para AST, 7.7 a 41.6% para ALP, 17.6 a 100% para GGT, 12 a 76% para LDH, y 0.84 a 25% para Bilirrubina Total. A la luz de los resultados, el número de pacientes con valores de ALT mayores a los normales alcanzó un 61,5%, para AST un 76,9%, para ALP 41,6%, GGT 100% y LDH 76%.

Tabla 5: Pruebas del Perfil hepático en pacientes con COVID-19

			Pruebas perfil hepático					
Referencia	Pacientes con COVID-19	PAÍS	ALT %	AST %	ALP %	GGT %	LDH %	BT %
Cai, et al ⁴⁸ .	417	China	23.4	14.8	9.95	24.4	-	11.5
Chen, et al ⁴⁹ .	99	China	28	35	-	-	76	18
Guan, et al ⁵⁰ .	1099	China	21,3	22,2	-	-	41.3	10.5
Xu, et al ⁵¹ .	62	China	-	16,1	-	-	27	-

Abdelrahman, et al ⁵² .	118	Egipto	24,6	24,6	-	-	-	0,84
Chaibi, et al ⁵³ .	281	Francia	12,8	24,3	25,9	25,3	-	-
Singh, et al ⁵⁴ .	2780	EEUU	61,5	76,9	41,6	100	12	25
Kumar, et al ⁵⁵ .	91	India	19,8	22	7,7	-	-	2,2
Samidoust, et al ⁵⁶ .	59	Etiopia	30,5	37,5	22,2	-	-	-
Fan, et al ⁵⁷ .	55	China	18,2	21,6	10,9	17,6		6,1

Discusión

Kunutsor & Laukkanen,⁵⁸ encontraron que los niveles elevados de los marcadores de daño hepático, en particular las aminotransferasas (AST, ALT Y ALP), en el momento del ingreso de pacientes con casos moderados pueden estar asociados a la progresión de la enfermedad grave o a la muerte por COVID-19. Adicionalmente, los pacientes en casos críticos que terminaron falleciendo menciona que tuvieron más ingresos hospitalarios por AST y Bilirrubina Total, que por ALT. Recalca que los niveles de ALP y GGT fueron más altos en paciente críticos (fallecidos) que en pacientes con casos moderados.

Se ha reportado por Rezasoltani, et al⁵⁹ que niveles elevados de Bilirrubina Total se asocian a la elevación de las enzimas ALT, AST, ALP y GGT causando daño hepático en el transcurso de la enfermedad por COVID-19. Los autores señalan que, si se produce un daño hepático, se debe utilizarse medicamentos que supriman la respuesta inflamatoria y mantengan la función normal hepática.

En el estudio de Przekop, et al⁶⁰ en algunos casos se han observado cambios en los biomarcadores de lesión colangiocitaria, como la fosfatasa alcalina (ALP) y la beta-glutamil transferasa (GGT), que son vinculados con la lesión celular del colangiocarcinoma, y aproximadamente el 10% de los pacientes con COVID-19 presentan una elevación total de la Bilirrubina Total. Coincidentes con los resultados mostrados en el presente estudio, los autores también mencionan que niveles elevados de ALT, AST y lactato deshidrogenasa

(LDH) en 43 de 99 pacientes, la mayoría con anomalías leves y uno con un aumento significativo de ALT 7590 U/L y AST 1445 U/L. La mayoría de los pacientes eran casos críticos con enfermedades crónicas.

Es importante mencionar lo dicho por Cichoż-Lach & Michalak⁶¹ que el COVID-19 se asocia con un deterioro hepático de leve a moderado en la mayoría de los estudios clínicos, independientemente de enfermedades crónicas del hígado preexistentes, viéndose asociado con un aumento de GGT y en menos frecuencia la ALP. Según los autores más de un tercio de pacientes hospitalizados pueden tener una función hepática alterada.

El aumento en la actividad de AST y ALT provoca un ataque grave de COVID-19, especialmente en los hombres. Los niveles de ALT suelen ser más altos de 2 o hasta 5 veces de los valores normales [40 U/L]. Debido a la alta tasa de mortalidad en los pacientes de COVID-19, estos aumentos de los valores en los niveles de ALT, AST, Bilirrubina Total y GGT se hacen más notables durante las dos primeras semanas de hospitalización Cichoż-Lach & Michalak⁶¹.

Según Leo, et al⁶² hay mayores tasas de mortalidad en pacientes con casos severos de lesiones hepáticas asociados a aumentos en los niveles de AST y ALT. Este autor recalca que valores de ALP y GGT no se vieron aumentados en un estudio realizado en China en pacientes diagnosticados con COVID-19. Enfatiza que el aumento en los niveles de AST son más comunes que ocurra respecto a ALT.

Adicionalmente, menciona que los niveles de Bilirrubina Total y transaminasas aumentan el doble de sus valores normales en pacientes con casos moderados y leves, mientras que los valores de GGT son más notorios en pacientes con casos graves. Los valores de ALP reporta que son normales tanto en casos leves, moderados como graves Leo, et al⁶².

El estudio de Leo, et al⁶² realizado en Suiza en 292 pacientes adultos encontraron que los valores de transaminasas AST, ALP, y ALT aumentaron en un tercio de los pacientes al momento de la admisión al hospital, y a dos tercios durante la hospitalización. Estos aumentos obedecen a una insuficiencia respiratoria. En su estudio se reportó cerca del 52,5% de pacientes con valores elevados en las enzimas ALT o AST. El 6.2% de los pacientes mostraron valores elevados hasta tres veces a su ingreso al hospital.

Por otro lado, en la investigación de Zhang, et al⁶³ las enzimas AST, ALT, ALP, Bilirrubina Total, y GGT durante el tratamiento hospitalario, diez pacientes mostraron altos niveles, especialmente para AST 44 y 277 U/L, ALT 52 y 575,1 U/L y Bilirrubina Total entre 17,5 a 309,18 mmol/L respectivamente. Sus hallazgos mostraron diferencias significativas en todas las enzimas. En consecuencia, los autores sugieren monitorear la función hepática dinámica en pacientes con COVID-19 con pruebas hepáticas anormales al ingreso, ya que los niveles de ALT y AST, especialmente los niveles de ALT, son los parámetros preferidos para monitorear la función hepática durante la estadía en el hospital Zhang, et al⁶³.

Regresando al estudio de Cai, et al⁴⁸ el 18,5 y el 26,7 % de los pacientes, respectivamente, los niveles de AST y alanina ALT estaban por encima de 50 UI/l. Mientras que en 36,2% aumentó la GGT de su valor normal >55 UI/l, respectivamente. La ALP aumentó >150 UI /l y el 10,6 % aumentó en la Bilirrubina Total >1,2 mg/l. Sin embargo, refuta y menciona que no hay asociación entre los marcadores de daño hepatocelular AST o ALT, GGT, Bilirrubina Total y criterios de valoración para cualquier prueba de función hepática al ingreso hospitalario para evaluar los factores asociados con la mortalidad o la hospitalización Vespa, et al⁶⁴.

Yu, et al⁶⁵ recalca que todos los pacientes con COVID-19 deben tener un control regular de los indicadores bioquímicos hepáticos. Hasta la fecha, no hay datos sobre la seguridad de los medicamentos utilizados para tratar la COVID-19 en pacientes con daño hepático y el tratamiento es en gran medida experimental. Chaibi, et al⁵³ ha informado daño hepático en pacientes críticamente enfermos.

Durante 10 días de seguimiento en la UCI la ALT y AST aumentaron solo levemente, con valores máximos que no superaron el doble del límite superior. Sin embargo, con el tiempo, el aumento de GGT se hizo más pronunciado, llegando a 3 veces el límite superior de lo normal. Los valores pico de GGT se produjeron días después del ingreso en la UCI.

Wijarnpreecha, et al⁶⁶ encontró altas tasas generales de elevaciones en AST 23,2%, ALT 21,2%, Bilirrubina Total 9,7%, GGT 15,0% y ALP 4,0%, respectivamente. Alrededor del 25% de los pacientes con COVID-19 tenían enzimas hepáticas elevadas. Existe evidencia de un vínculo entre las enzimas hepáticas elevadas y la actividad de la enfermedad.

Yu, et al⁶⁵ en su estudio encontraron que la incidencia de elevaciones en AST fue mayor que en ALT, y fue significativamente mayor en casos graves el 45,5% y en casos no graves 15,0%. Su estudio mostró alrededor del 25% de los pacientes con COVID-19 tienen enzimas hepáticas elevadas, que están directamente relacionadas con la gravedad de la enfermedad. En casos graves de COVID-19, es posible que se requiera un control más intensivo del daño hepático⁶⁵.

En contraste Lei, et al⁶⁷ informaron que la relación entre la lesión hepática y la mortalidad de los pacientes son altos, específicamente cuando existen valores muy elevados de AST hay un induce elevado de muerte en casos graves de COVID-19, en comparación con otros indicadores de lesión hepática durante la hospitalización. Se puede evidenciar la existencia de estudios que confirman estos hallazgos.

Por su parte Liu, et al⁶⁸ encontraron respecto a la enzima GGT que los niveles séricos fueron significativamente más altos en pacientes con neumonía grave que en pacientes con neumonía leve y que este aumento se asoció con estadías hospitalarias más prolongadas y gravedad de la enfermedad. Se encontró que el 51,7% de los pacientes hospitalizados presentaban alteración de la función hepática, lo que concuerda con otras investigaciones al respecto que indicaron que COVID-19 daña el hígado al causar hepatitis viral. Enfatizan que, en los humanos, la GGT muestra un patrón relacionado con la edad, y que los adultos generalmente tienen niveles más altos de esta enzima.

Liu, et al⁶⁸ señalan que en pacientes con COVID-19, las enzimas hepáticas como ALT y AST son biomarcadores útiles de daño hepático. La enfermedad hepática provoca principalmente síntomas clínicos leves, pero debe detectarse a tiempo. Además, la disfunción hepática se puede evaluar mediante biomarcadores relacionados con la función hepática como la albúmina y la integridad de los hepatocitos, mientras que otros trastornos de las vías biliares asociados pueden realizarse con la ALP y GGT.

Asimismo, Sivandzadeh, et al⁶⁹ mencionan que los pacientes con la enfermedad tienen niveles séricos elevados de varios biomarcadores clínicos, incluidas las enzimas hepáticas ALT y AST. Además, investigaciones recientes han demostrado que los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) se ve aumentada en pacientes crónicos, significativamente más altos

en pacientes con ALT. Por lo tanto, un aumento significativo en los niveles de LDH puede indicar daño en los pulmones y especialmente en el hígado.

Mientras tanto Gomi, et al⁷⁰ recalcan que los pacientes obesos pueden presentar una elevación de ALP o GGT, caracterizada por un aumento de AST y ALT, con un único pico en el día 8 o 9. Esta elevación se acompaña de un aumento de la LDH, y por la elevación de las transaminasas séricas. La hepatitis afecta al 75-90% de los adultos infectados por el virus de la hepatitis A.

En su estudio Gomi, et al⁷⁰ encontraron que la elevación de AST y ALT generalmente alcanzó un máximo de 300 a 500 UI/L aproximadamente 2 semanas después de que aparecieran los síntomas. Además, los hepatocitos y los linfocitos provocaron un aumento significativo de la LDH de los pacientes, mientras que los niveles de ALP y GGT aumentaron ligeramente. Los signos de infección por Sars-Cov-2 incluyen elevaciones en AST y ALT solo tres veces el límite superior, normal para ALP y GGT, y elevaciones en AST y ALT 8-9 días después del inicio de los síntomas.

En la **Tabla 6**, se muestran los comportamientos de las enzimas AST y ALT en pacientes con casos de COVID-19 ya sean moderados o severos con estas alteraciones. Es decir, se muestra si los niveles de estas dos enzimas se incrementan o disminuyen en el transcurso de la enfermedad.

De acuerdo a los resultados, en la gran mayoría de pacientes los niveles de AST y ALT se incrementan en dos o hasta cinco veces los valores normales AST: 40 U/L y ALT: 50 U/L. Estos incrementos en los valores obedecen a lesiones en el hígado o variaciones en procesos no hepáticos. Estas alteraciones ocurren, por causa de hiperbilirrubinemia con o sin elevación de transaminasas y/o de enzimas de colestasis, patrón de citólisis o patrón de colestasis.

Tabla 6: Valores en U/L de las enzimas AST, ALT y demás pruebas del perfil hepático en pacientes COVID-19

Autores	Comportamiento de las enzimas del perfil hepático.					
	ALT 40 (U/L)	AST 38 (U/L)	ALP 98-279 (U/L)	GGT 5-40 (U/L)	LDH 122 a 222 (U/L)	BT 0,1 a 1,2 mg/dL
Cai, et al ⁴⁸ .	15-31	21-35	50,5-74.5	37,41	-	8,3-16,3
Huang, et al ⁷¹ .	24-58	24-48	64,00-106,00	23,00-63,00	-	9,80-18,90
Rabiee, et al ⁷² .	80-200	-	-	-	-	-
Sun, et al ⁷³ .	48-100	14-33	-	-	187-888	5,3-20,4
Anai, et al ⁷⁴ .	19-267	25-213	-	-	217-782	-
Zhang, et al ⁷⁵ .	32,14 ± 15,74	41 ± 24,97	83,57 ± 31,05	71,43 ± 102,31	367,86 ± 302,07	16,97 ± 9,90
Uchida, et al ⁷⁶ .	28-169	16-132	64-755	11-208	-	0,2-1,9
Hundt, et al ⁷⁷ .	25-1,831	48-3,054	720-919	-	-	0,1-8,9
Zhao, et al ⁷⁸ .	>50	>40	-	-	-	-

Discusión

Hamid, et al⁷⁹ establecen que las elevaciones de transaminasas sin síntomas son comunes en la enfermedad por coronavirus. En pacientes con casos graves, se han notificado mayores elevaciones de las transaminasas. Además, se ha informado de una bioquímica hepática asintomática del 14% al 76% de los casos de COVID-19; reportándose las anormalidades más comunes de niveles elevados de ALT y AST. Los autores notifican que la AST se eleva más rápidamente que la ALT, y estos valores son significativamente más altos en casos graves, sin embargo, son leves y no superan tres veces el límite normal. Las anomalías en

las pruebas de la función hepática son frecuentes en los pacientes de COVID-19, y son más comunes en pacientes con casos graves. Esto se evidenció en 158 pacientes de los cuales 67 reportaron valores elevados de AST y ALT. La mayoría de ellos, lograron disminuir sus niveles de AST, pero no de ALT. Gan, et al⁸⁰ en otro estudio evidenciaron que los valores basales de AST y ALT en pacientes con desenlace no fatal no fueron significativamente más altos que en pacientes que fallecieron. Por lo tanto, no son predictivos de eventos hepáticos, como lo evidencia Uetake, et al⁸¹.

La investigación de Henry, et al⁸² establecen que las elevaciones en los valores de ALT y AST pueden verse asociados con cambios en los parámetros de la función renal concretamente por el nitrógeno ureico en sangre, creatinina y marcadores de coagulación. Esto se evidenció en un total de 799 pacientes con concentraciones altas de AST y ALT en los no sobrevivientes respecto a pacientes recuperados, así lo reporta Chen, et al⁸³. Según Montazeri, et al⁸⁴ los cambios en la función hepática de los pacientes con COVID-19 son controvertidos. Aunque la mayoría de estudios sólo encuentran aumentos leves en la AST y la ALT, recalcan que la insuficiencia hepática está inicialmente relacionada con un mayor riesgo de gravedad de COVID-19. Estos cambios en la función hepática podrían explicarse por diversos retrasos en las pruebas de laboratorio o por no haber excluido a los pacientes con daños hepáticos previos, incluida la esteatosis hepática, la enfermedad hepática más común.

En la investigación de Jin, et al⁸⁵ el 28,38% de pacientes de una cohorte de 74 presentaron elevación de los valores de AST que fue significativamente mayor en pacientes de COVID-19 con síntomas gastrointestinales con daño hepático, respecto a los que no los tenían. Los autores establecen que aumentos significativos en los niveles de AST y enfermedad hepática en pacientes infectados por el virus, requieren una estrecha vigilancia del daño hepático. Dadas las mayores tasas de enfermedad hepática crónica en los pacientes de COVID-19 pueden resultar en niveles elevados de ALT y AST.

Por otro lado Biegus, et al⁸⁶ encontraron que la proporción de pacientes con hipoalbuminemia fue significativamente mayor que la de pacientes con hiperalbuminemia, lo que podría explicarse por el perfil del paciente. Es por ello que los niveles elevados de AST/ALT pueden ser indicadores de laboratorio que reflejen algunas características clínicas que pueden estar

asociadas con malos resultados en el caso de AST/ALT, hipertensión sistólica, uso frecuente de vasodilatadores mecánicos y dosis más altas de diuréticos.

Los autores Biegus, et al⁸⁶ apoyan la hipótesis de que el aumento de niveles de AST/ALT al inicio del tratamiento hospitalario son indicadores bioquímicos independientes de un mal pronóstico. Además, los cambios en las pruebas de función pulmonar AST/ALT alta se asocian con un peor pronóstico. Katsagoni, et al⁸⁷ hallaron que el límite superior normal de ALT reportado no superó el límite tradicional (40U/I), La eficacia dependió no solamente de una reducción clínicamente significativa de la ALT al nivel normal, sino también de una reducción del 50% desde el inicio. Los autores sugieren que para mantener los niveles normales de ALT y AST es necesario llevar a cabo un programa de pérdida de peso de 6 meses basado en el estilo de vida mediterráneo mejorando con éxito los resultados de la función hepática.

En la investigación de Can, et al⁸⁸ la incidencia de niveles elevados de transaminasas identificados durante la hospitalización fue mayor que la determinada al ingreso, lo que implica que la progresión de la enfermedad y la hospitalización debido a la toxicidad del fármaco pueden contribuir a un daño hepático. El estudio de Bertolini, et al⁸⁹ encontraron que niveles anormales de AST en pacientes hospitalizados varió del 4% al 53%, y la tasa de elevaciones de ALT varió del 4% al 33%, lo que va en concordancia con los resultados reportados en la presente revisión.

En la **Tabla 7**, se muestran las complicaciones funcionales hepáticas como consecuencia de las elevaciones de los niveles de enzimas. Las complicaciones más comunes producto de las alteraciones en los niveles de las enzimas son lesión hepática por fármacos, lesiones cardiovasculares, insuficiencias renales, cirrosis descompensada. Con menos frecuencia el Síndrome de Overlad, hepatitis hipotóxica, y otras complicaciones asociadas a la hepatitis B, hipertensión, diabetes y enfermedad de hígado no graso.

Tabla 7: Complicaciones hepáticas en pacientes hospitalizados post COVID-19 como consecuencia de las elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas.

Referencia	Complicaciones hepáticas post COVID-19											
	Lesión hepática por fármacos		Insuficiencia hepático/renal		Enfermedad del hígado graso/no graso		Hepatitis B/viral		Daño hepatocelular y colestásico		Cirrosis descompensada	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Guan et al ⁵⁰ .	-	-	8	0,7	-	-	23	2,1	-	-	-	-
An et al ⁹⁰	16	6,3	-	-	22	8,7	15	5,9	5	2	-	-
Sarin et al ⁹¹ .	-	-	-	-	48	55,2	25	28,7	-	-	10	71,4
Huang et al ⁹² .	-	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Huang et al ⁹³ .	-	-	3	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Richardson et al ⁹⁴ .	-	-	2	5	-	-	-	-	8	0,1	19	0,4
Zhou et al ⁹⁵ .	-	-	28	15	-	-	-	-	-	-	-	-
Wang et al ⁹⁶ .	19	6,9	4	2,9	-	-	-	-	-	-	-	-

Discusión

An, et al⁹⁰ señalan que los pacientes que están gravemente enfermos tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones, como cambios hematológicos, lesión hepática por fármacos, hepatitis hipotóxica, trombosis, cirrosis descompensada, daño hepatocelular y colestásico, fueron significativamente más altas en pacientes con enfermedad hepática que necesitaron UCI.

En su estudio de Wang et al⁹⁶ observaron que el 20,2% de los pacientes desarrollaron enfermedad hepática antes de contraer la COVID-19. Las principales enfermedades hepáticas incluyeron hepatitis B, hígado graso, quistes y enfermedad de la vesícula biliar. Los pacientes con enfermedad grave al ingreso tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedad hepática y una probabilidad mayor de desarrollar daño hepático. Por otro lado, en un estudio realizado por Iavarone, et al⁹⁷ encontró que los pacientes con cirrosis descompensada y la afectación por el virus tenían una alta mortalidad a los 30 días. Esto sugiere que pacientes con COVID-19 con enfermedades hepáticas pueden tener una mayor tasa de progresión a enfermedad grave e incluso mortalidad.

Según Gao, et al⁹⁸ los pacientes en estado crítico tienden a tener una tasa mayor significativa de complicaciones que aquellos que no están en estado crítico. Se ha demostrado que esta complicación está asociada con el desenlace fatal de COVID-19. Independientemente de si existe o no una asociación entre las anomalías de las enzimas hepáticas y la mortalidad, sigue siendo importante fortalecer el cribado y la vigilancia durante el período clínico y de seguimiento. Acorde a Przekop, et al⁶⁰ **la hepatitis autoinmune** es un desorden crónico el cual el sistema inmune ataca a sus propios órganos y en este caso a los hepatocitos que ocasiona daños en los conductos biliares, conforme van muriendo las células se va formando cicatrices dándose complicaciones funcionales hepáticas que pueden desarrollar fibrosis de alta severidad, así ocasionando enfermedades autoinmunes y fenómenos tromboembólicos teniendo al hígado como órgano diana.

Según Baj, et al⁹⁹ las complicaciones leves causan fiebre, tos seca, fatiga, vómitos, diarrea, debilidad muscular y dolor en el pecho. Por el contrario, en casos severos, se desarrolla insuficiencia respiratoria y/o hipoxemia dentro de la semana del inicio de la enfermedad, que progresa a síndrome de dificultad respiratoria aguda, acidosis metabólica, shock séptico y, en algunos casos, la muerte. El Síndrome, es la complicación más común, pero la neumonía, la sepsis, la acidosis metabólica, una insuficiencia hepática y la lesión renal aguda son complicaciones graves, incluso potencialmente mortales. En la misma línea Dong, et al¹⁰⁰ los pacientes con insuficiencia hepática sufren muchas complicaciones, como la insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal. Por lo tanto, el daño hepático puede reflejar la gravedad de la enfermedad y provocar el síndrome de liberación de citocinas. El CRS es una respuesta inflamatoria sistémica causada por varios factores, que incluyen infecciones y

medicamentos, que pueden provocar fallas en los sistemas de múltiples órganos, hepatomegalia, hipofibrinemia, insuficiencia hepática y enzimas hepáticas anormales.

En un estudio de Sarin, et al⁹¹aproximadamente la mitad de las personas con cirrosis descompensada experimentan complicaciones hepáticas graves y la muerte. Los pacientes cirróticos se presentan con ictericia temprana y que empeora rápidamente. Esto indica que complicaciones funcionales hepáticas como el daño hepático en la cirrosis es causado por fármacos o hipoxia. Por otro lado, la sepsis es otra complicación grave que se ha presentado en los pacientes infectados y puede tener algunas manifestaciones clínicas y de laboratorio. La hiperbilirrubinemia, acidosis, aumento de lactato, trombosis y trombocitopenia fueron los hallazgos del estudio de laboratorio observados por Zahedi, et al¹⁰¹con mayor frecuencia en pacientes que estuvieron en la unidad de cuidados intensivos.

Acorde a Benedé, et al¹⁰²la neumonía, la insuficiencia respiratoria, la inflamación sistémica y las complicaciones de la coagulación son más comunes en pacientes con COVID-19 grave. Dado que el hígado está muy involucrado en la síntesis de factores de coagulación, cualquier daño al hígado tendrá un efecto inmediato en la coagulación de la sangre. Además, la coagulación deficiente en pacientes con COVID-19 puede provocar una trombosis hepática. Lagana, et al¹⁰³encontraron complicaciones como hígado graso, hepatitis aguda leve, e infección de la vena porta. Esto es consistente con otros estudios, por ejemplo, un estudio realizado por un grupo de trabajo de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades los CDC encontraron depósitos de grasa en el 50% de los hígados disecados.

Según Zahedi, et al¹⁰⁴el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad como complicación de la COVID-19 fue 1,76 veces mayor en pacientes gravemente infectados. La toxicidad sistémica más común se debe a los fármacos y productos químicos en la práctica clínica que desencadenan la hepatotoxicidad. Muchos de los medicamentos que se usan para tratar a los pacientes con COVID-19 pueden causar daño hepático. Por ejemplo, lopinavir/ritonavir está asociado con un riesgo siete veces mayor de daño hepático y alterar las pruebas de función hepática. En general, estos fármacos pueden provocar una elevación de las enzimas hepáticas al ingreso y las disfunciones hepáticas pueden deberse a sepsis o shock. Otra complicación grave de los pacientes con COVID-19 es la sepsis, que se acompaña de una serie de síntomas clínicos y manifestaciones de laboratorio. En pacientes con COVID-19 en cuidados

intensivos, el análisis de los datos de laboratorio mostró hiperbilirrubinemia, acidosis, aumento de lactato, coagulopatía y trombocitopenia, según Seymour, et al¹⁰⁵.

Tabla 8: Relación entre complicaciones y alteraciones en los niveles normales de AST y ALT, y demás pruebas del perfil hepático en pacientes COVID-19.

Referencia	Pacientes con complicaciones hepáticas post COVID-19												
	Lesión hepática por fármacos		Insuficiencia hepática/renal		Enfermedad del hígado graso/no graso		Hepatitis B/viral		Daño hepatocelular y colestásico		Cirrosis descompensada		(U/L)
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Guan et al ⁵⁰ .	-	-	8	0,7	-	-	23	2,1	-	-	-	-	LDH: >250 AST: >40 ALT: >40 Bilirrubina Total: >17,1
An et al ⁹⁰	16	6,3	-	-	22	8,7	15	5,9	5	2	-	-	ALP: 91,3±58,3 AST: 31,1±25,0 ALT: 34,6±49,4 GGT: 60,0±38,7
Sarin et al ⁹¹ .	-	-	-	-	48	55,2	25	28,7	-	-	10	71,4	AST: 37 ALT: 36 GGT: 34.5 Bilirrubina Total: 0,9
Huang et al ⁹² .	-	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	ALP: 63 AST: 34 ALT: 25

													GGT: 25 Bilirrubina Total: 11,7
Huang et al ⁹² .	-	-	3	7	-	-	-	-	-	-	-	-	AST: 24,8 ALT: 32 LDH: 286 Bilirrubina Total: 10,2
Richardson et al ⁹⁴ .	-	-	2	5	-	-	-	-	8	0,1	19	0,4	AST: 46 ALT: 33 LDH: 404
Zhou et al ⁹⁵ .	-	-	28	15	-	-	-	-	-	-	-	-	ALT: 30 LDH: 300
Wang et al ⁹⁶ .	19	6,9	4	2,9	-	-	-	-	-	-	-	-	AST: 31 ALT: 24 LDH: 261 Bilirrubina Total: 9,8

Discusión

En el estudio de Huang, et al⁹² el 7,9% de los pacientes presentaron complicaciones como insuficiencia respiratoria y el 1,4% desarrolló SRDA. El 6,4% de los pacientes ingresaron en cuidados intensivos, pero ningún paciente falleció. En su estudio, aunque hubo más pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLDH), con función hepática anormal, la NAFLDH no se asoció con malos resultados clínicos en pacientes con COVID-19. La mayoría de pacientes eran jóvenes y la prevalencia de comorbilidades fue relativamente baja.

McGrowder, et al¹⁰⁶ enfatizan que la sepsis, el shock séptico, la neumonía y el síndrome de dificultad respiratoria aguda son condiciones clínicas asociadas a la enfermedad grave y compleja por COVID-19, y la hipoxia se ha identificado como una de las principales causas de hepatitis hipotóxica. La insuficiencia cardíaca aguda o la insuficiencia respiratoria pueden ser evidentes en pacientes con la enfermedad en estado crítico durante períodos de estrés y shock sistémico, con niveles bajos de saturación de oxígeno y presión arterial sistémica baja. Esto puede conducir a una disminución de la perfusión arterial al hígado, lo que resulta en isquemia hepática y disfunción de la reperfusión hipóxica, así como hipoxia de los hepatocitos. La lesión hepática hipóxica primaria causará pruebas químicas hepáticas anormales, particularmente elevaciones de AST y ALT, como lo recalca McGrowder, et al¹⁰⁶.

Según los resultados de Currier, et al¹⁰⁷ los pacientes con una prueba COVID-19 confirmada presenta enzimas hepáticas elevadas y tienen riesgos significativamente más altos de hospitalización, ingreso en la UCI, intubación y muerte en comparación con los pacientes sin enzimas hepáticas elevadas. Además, manifiesta que la hepatitis hipotóxica se caracteriza por una importante elevación de las transaminasas de una forma aguda y reversible esto se debe a la reducción del flujo sanguíneo reduciéndose la oxigenación del tejido hepático.

McGrowder, et al¹⁰⁶ en su estudio manifiestan que la colangiopatía prolongada es una complicación infrecuente pero fatal, esto se ha evidenciado en pacientes que requirieron UCI durante periodos prolongados afectando al tejido hepatobiliar, su estudio se basó en pacientes hombres de 48 a 68 años que habían requerido asistencia ventilatoria mecánica durante más tiempo.

Se ha demostrado que el 21% de pacientes que estuvieron hospitalizados presentaron enfermedades tromboembólicas venosas, elevándose al 31% en pacientes que estuvieron en UCI por trombosis de la vena porta que desarrollo la hipertensión portal severa que provoco varices esofágicas de grado III manifestando dolor abdominal y hemorragia digestiva. A criterio personal, el aumento de las pruebas de función hepática podría ser una señal de alerta para los profesionales de la salud en la prevención de pacientes con complicaciones por COVID-19. El personal de salud puede monitorear y tratar a los pacientes de alto riesgo de manera proactiva y reducir las complicaciones de la enfermedad mediante la identificación de pacientes con insuficiencia hepática y, por lo tanto, una progresión más compleja de la enfermedad.

Tabla 9: Función anormal hepática en pacientes infectados por Sars-Cov-2

Función Hepática anormal	Porcentaje
AST	76,90%
ALT	61,50%
ALP	41,60%
Bilirrubina Total	8,40%

En la **Tabla 9** se manifiesta que la AST tuvo una mayor elevación anormal del 76,90% siendo este un indicador de mortalidad para pacientes con COVID-19 en estado crítico, la ALT presento un incremento del 61,50%, la Fosfatasa Alcalina el 41,60% y la Bilirrubina Total 8,40%, esto representa que los pacientes infectados con el virus pueden incrementar de dos hasta cinco veces sus valores normales, obedeciendo alteraciones no hepáticas causados por la letalidad del virus y el tratamiento que se les administra a estos pacientes en la UCI. Esta elevación de los niveles de las enzimas de la química sanguínea son indicadores en pacientes graves y de mortalidad.

Una alteración de la ALT, AST o de las dos enzimas, es un indicador de mal pronóstico de los pacientes, por lo que es recomendable realizar estudios en los cuales se pueda descartar otras patologías como: la colangitis biliar primaria, hepatitis viral, fenómenos

hepáticos tromboembólicos, enfermedades autoinmunes hepáticas. Para poder evitar complicaciones severas en los pacientes. Los médicos deben solicitar al laboratorio un examen del perfil hepático minucioso, para así evitar que los pacientes con COVID-19 se compliquen más y de esta manera poder administrar medicamentos que no vayan a elevar las enzimas; también es recomendable realizar una ecografía del hígado para poder observar la estructura y observar si presenta cirrosis, o algún carcinoma hepatobiliar.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Con base a la revisión bibliográfica, se recopiló información sobre la utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19, específicamente sobre las enzimas AST, ALT, ALP, LDH, GGT y Bilirrubina Total. Estas enzimas son muy útiles como prueba para la detección temprana de enfermedades hepáticas en pacientes con COVID-19.
- El número de pacientes con alteraciones en las enzimas del perfil hepático se pudo evidenciar mediante los diversos estudios identificados, que pueden alcanzar un 76,9% de prevalencia, lo que indica que estas pruebas tienen un gran potencial para el diagnóstico fiable de un gran número de pacientes con anomalías del sistema hepatobiliar.
- De acuerdo a la revisión bibliográfica la gran mayoría de los pacientes tuvieron niveles elevados de AST y ALT de dos a cinco veces el nivel normal. Estos aumentos en los valores pueden deberse a enfermedades hepáticas o procesos no relacionados con el hígado. Además, se evidenció que esta elevación ocurrió con frecuencia en pacientes críticos que tuvieron un incremento de la AST, se debe al resultado de la hiperbilirrubinemia que es el aumento de niveles de Bilirrubina Total, con o sin elevación de transaminasas.
- Las secuelas y trastornos más comunes detectados en la revisión de literatura, basados principalmente en los cambios enzimáticos, fueron: insuficiencias renales, enfermedad del hígado no graso, hepatitis B, cirrosis descompensada, y la enfermedad hepática inducida por fármacos siendo la que más afecta a los pacientes post COVID-19. Y con menor frecuencia se identificaron, Síndrome de Overlap, colangiopatía prolongada, y otras complicaciones asociadas hipertensión y diabetes.

RECOMENDACIONES

- Debido a que la mayoría de investigaciones realizadas se han hecho en China, y EEUU, y por la falta de investigaciones publicadas en América Latina y especialmente en Ecuador, se recomienda incluir un mayor número de estudios de otras regiones del mundo como Europa, o África para obtener un conocimiento más holístico sobre las alteraciones del perfil hepático en pacientes con COVID-19.
- Este estudio recomienda analizar un mayor número de variables en relación a factores que puedan afectar el perfil hepático, como el consumo de alcohol, utilización de fármacos en exceso, virus de la hepatitis B y C, o régimen de alimentación con la finalidad de entender en mayor detalle las alteraciones de las distintas enzimas que se evaluaron.
- Es recomendable que además de evaluar el número de pacientes con alteraciones en las distintas enzimas, se evalúe también los valores obtenidos en U/L de cada enzima para contrastar con los estudios reportados en la presente revisión, a manera de comparativo.
- Finalmente, este estudio recomienda el uso y aplicación de las enzimas especialmente de AST, ALT, como pruebas para determinar anomalías en las funciones hepáticas, con el fin de diagnosticar oportunamente algún daño hepático en pacientes con COVID-19, en casos severos y moderados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*. 2020;61(2):63-79.
2. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11(12):836-48.
3. Suárez AG. LA SALUD MENTAL EN TIEMPOS DE LA COVID-19. *Rev Esp Salud Pública*. 94:4.
4. Worldometer. Current World Population [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.worldometers.info/world-population/>
5. COE Nacional Ecuador. Informe de Situación No 84 Emergencia COVID-19-Ecuador 25/03/2022. 2022.
6. Observatorio Social del Ecuador. Personas fallecidas por coronavirus en Ecuador [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.covid19ecuador.org/fallecidos>
7. OMS. Estimación de la mortalidad de la COVID-19. 2020.
8. OPS. Indicadores de salud. Aspectos conceptuales y operativos. 2018.
9. Abou Ghayda R, Lee KH, Han YJ, Ryu S, Hong SH, Yoon S, et al. The global case fatality rate of coronavirus disease 2019 by continents and national income: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(6):2402-13.
10. Díaz Pinzón JE. Letalidad por SARS-COV-2 a nivel mundial. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*.2021; <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1255>
11. Cruz H, Monteiro J. Mortalidad por COVID-19 y las desigualdades por nivel socioeconómico y por territorio. *Redatam*. 2021;27.
12. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC). Manifestaciones persistentes de la COVID-19 Guía de Práctica Clínica. 2020.
13. Velasco J, García E, Remes J. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de COVID-19. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020;85(3):303-3011.
14. Manterola C, Del Sol M, Ottone N, Otzen T. Anatomía Quirúrgica y Radiológica del Hígado. Fundamentos para las Resecciones Hepáticas. *International Journal of Morphology*. 2017;35(4):1525-39.
15. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. Vol. 40, *Liver international official journal of the International Association for the Study of the Liver*. United States; 2020. p. 1278-81.
16. Samada M. Daño hepático por la COVID-19. *Boletín Científico del Cimeq*. 2020;1(10):7.

17. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Lo que necesita saber sobre las enfermedades del hígado y el COVID-19 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/liver-disease.html>
18. Almeida Costa T, Cunha Lima MA, Kniess I, Marques Vieira L, Delmondes-Freitas Trindade LM, Almeida-Costa T, et al. Cambios en la función hepática causados por COVID-19 y su impacto en el resultado clínico del paciente: una revisión sistemática. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2021;36(3):302-12.
19. Picón Y. Manifestaciones hepáticas de COVID-19. *Univerdidade Federal Do Rio Grande Do Sul*; 2021, <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/235973>
20. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Anders M, Silveyra MD, Torre A, et al. Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Annals of Hepatology*. 2021;21:100298.
21. Marín-Dueñas I, Vega J, Carrillo-Ng H, Veramendi-Schult I, Zavaleta-Alva R, Vásquez-Elera L, et al. Alteration in liver function tests among patients hospitalized for COVID-19: a multicentric study in Peru. *Revista de Gastroenterología del Perú*: 2021;41(2):86-93.
22. Santos J, Delgado K. Afectación hepática en adultos jóvenes con relación a COVID-19. *SALOWI*. 2021;5(2):24-7.
23. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. Vol. 107, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Editorial Garsi; 2015. 648-648 p.
24. *Natural Medicines Comprehensive Database Consumer Version*. Pruebas funcionales hepáticas. 2020.
25. OPS. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 3. 2021.
26. OPS. Síntesis de evidencia y recomendaciones: Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. 2021;
27. Alacant Hospital General. Protocolo Manejo COVID-19 Comisión Infecciones, Profilaxis y Política Antibiótica.
28. Castillo-Huerta C, Castillo-Velásquez Y, Chávez-Cerna A, Cubas-Iparraguirre A, Vergara-de la Rosa E, Castillo-Huerta C, et al. Dímero D como factor pronóstico de gravedad en pacientes COVID-19. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*. 2021;13(4):459-60.
29. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina intensiva*. 2021;45(1):42-55.

30. Girón N, Anchundia S, Valero N. Procalcitonina: Utilidad clínica como marcador pronóstico en la evolución de covid-19. *Polo del Conocimiento*. 2021;6(7).
31. López J, Ordoñez P, Encalada L. Valor pronóstico de marcadores de la inflamación en Covid-19. “Lo que debemos conocer”. *ATENEO* 2021;23:98-115.
32. DeSimone D. Variantes de la COVID-19: ¿son causa de preocupación? [Internet]. Mayo Clinic. 2022. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/covid-variant/faq-20505779>
33. Duarte F. La covid-19 quizás no se vaya nunca: ¿cómo aprendemos a convivir con ella? [Internet]. BBC News. 2021. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-57888582>
34. Barba J. Enfermedad hepática y laboratorio clínico. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 2019;66(2):81-99.
35. Sibulesky L. Anatomía normal del hígado. *Clinical Liver Disease*. 2013;2(Suppl 4):S61Š-S63Š.
36. Jimenez V. Valoración de parámetros analíticos para el control y seguimiento de la función hepática humana. 2021;
37. Enfermeria.top. Hígado y sistema hepatobiliar [Internet]. 2020. Disponible en: <https://enfermeria.top/apuntes/fisiopatologia/trastornos-funcion-hepatobiliar/higado/#funciones-metabolicas-del-higado>
38. Fernández-Daza E, Fernández'-Juan E, Moreno I, Moreno M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio*. 2008;14(11-12):533-46.
39. Valle S, Piñera M, Medina N, Sánchez J. Colestasis: un enfoque actualizado. *MediSan*. 2017;21(07):876-900.
40. OMS. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard - Overview [Internet]. 2022. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
41. Díaz-Castrillón F, Toro-Montoya A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. 2020;24(3):183-205.
42. Fuentes-Aspe R, Huaiquilaf-Jorquera S, Oliveros MJ, Soto Á. Características de la enfermedad por coronavirus 2019: una revisión de literatura emergente. *Medwave*. 2021;21(05):e8206-e8206.
43. Guerrero S. Coronavirus en Ecuador: Una Opinión Desde la Academia. *La Granja, Revista de Ciencias de la Vida*. 2020;32(2):127-33.
44. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro Clínico del COVID-19. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021;32(1):20-9.

45. Romo K, Saucedo E, Hinojosa S, Mercado J, Uc J, Ochoa E, et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. 2020;33(s1):s10-32.
46. Vicente Herrero MT, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Rueda Garrido JC, Vicente Herrero MT, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Rueda Garrido JC. Criterios de vulnerabilidad frente a infección Covid-19 en trabajadores. *Revista de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo*. 2020;29(2):12-22.
47. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez, Raúl Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2020;19(supl. 1).
48. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*. 2020;73(3):566-74.
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
50. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
51. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
52. Abdelrahman MM, Abdel-baset AA, Younis MA, Mahmoud MG, Shafik NS. Liver function test abnormalities in COVID-19 patients and factors affecting them – a retrospective study. *Clin Exp Hepatol*. 2021;7(3):297-304.
53. Chaibi S, Boussier J, Hajj WE, Abitbol Y, Taieb S, Horaist C, et al. Liver function test abnormalities are associated with a poorer prognosis in Covid-19 patients: Results of a French cohort. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021;45(5):101556.
54. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):768-771.e3.
55. Kumar A, Kumar P, Dungdung A, Kumar Gupta A, Anurag A, Kumar A. Pattern of liver function and clinical profile in COVID-19: A cross-sectional study of 91 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):1951-4.
56. Samidoust P, Nikoupour H, Hemmati H, Samidoust A. Clinical Manifestations and Characterization of COVID-19 in Liver Transplant Recipients: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Ethiopian Journal of Health Sciences [Internet]*. 1 de marzo de 2021 [citado 2022];31(2). Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ejhs/article/view/207205>

57. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(7):1561-6.
58. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2021;82(1):159-98.
59. Rezasoltani S, Hatami B, Yadegar A, Asadzadeh Aghdai H, Zali MR. How Patients With Chronic Liver Diseases Succeed to Deal With COVID-19? *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2020;7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00398>
60. Przekop D, Gruszewska E, Chrostek L. Liver function in COVID-19 infection. *World J Hepatol*. 2021;13(12):1909-18.
61. Cichoż-Lach H, Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021;27(5):377-90.
62. Leo M, Galante A, Pagnamenta A, Ruinelli L, Ponziani FR, Gasbarrini A, et al. Hepatocellular liver injury in hospitalized patients affected by COVID-19: Presence of different risk factors at different time points. *Digestive and Liver Disease*. 2022;54(5):565-71.
63. Zhang B, Huang W, Zhang S. Clinical Features and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(11):2633-7.
64. Vespa E, Pugliese N, Piovani D, Capogreco A, Danese S, Aghemo A. Liver tests abnormalities in COVID-19: trick or treat? *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1275-6.
65. Yu D, Du Q, Yan S, Guo XG, He Y, Zhu G, et al. Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management. *Virology*. 2021;18(1):121.
66. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawan P, Harnois DM, Zaver HB, Ahmed A, et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;10.1097/MEG.0000000000001817.
67. Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020;72(2):389-98.
68. Liu J, Yu C, Yang Q, Yuan X, Yang F, Li P, et al. The clinical implication of gamma-glutamyl transpeptidase in COVID-19. *Liver Research*. 2021;5(4):209-16.
69. Sivandzadeh GR, Askari H, Safarpour AR, Ejtehadi F, Raeis-Abdollahi E, Vaez Lari A, et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World J Clin Cases*. 2021;9(22):6178-200.

70. Gomi K, Ito T, Yamaguchi F, Kamio Y, Sato Y, Mori H, et al. Clinical features and mechanism of liver injury in patients with mild or moderate coronavirus disease 2019. *JGH Open*. 2021;5(8):888-95.
71. Huang H, Chen S, Li H, Zhou XL, Dai Y, Wu J, et al. The association between markers of liver injury and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Wuhan. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;52(6):1051-9.
72. Rabiee A, Sadowski B, Adeniji N, Perumalswami PV, Nguyen V, Moghe A, et al. Liver Injury in Liver Transplant Recipients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): U.S. Multicenter Experience. *Hepatology*. 2020;72(6):1900-11.
73. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. 2020;16(3):251-9.
74. Anai M, Akaike K, Iwagoe H, Akasaka T, Higuchi T, Miyazaki A, et al. Decrease in hemoglobin level predicts increased risk for severe respiratory failure in COVID-19 patients with pneumonia. *Respiratory Investigation*. 2021;59(2):187-93.
75. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver International*. 2020;40(9):2095-103.
76. Uchida Y, Uemura H, Yamaba S, Hamada D, Tarumoto N, Maesaki S, et al. Significance of liver dysfunction associated with decreased hepatic CT attenuation values in Japanese patients with severe COVID-19. *J Gastroenterol*. 2020;55(11):1098-106.
77. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020;72(4):1169-76.
78. Zhao XY, Xu XX, Yin HS, Hu QM, Xiong T, Tang YY, et al. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):311.
79. Hamid S, Alvares da Silva MR, Burak KW, Chen T, Drenth JPH, Esmat G, et al. WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(1):1-11.
80. Gan Q, Gong B, Sun M, Cao Z, Zheng Y, Zhang Y, et al. A High Percentage of Patients Recovered From COVID-19 but Discharged With Abnormal Liver Function Tests. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2021 [citado 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2021.642922>
81. Uetake H, Sugihara K, Muro K, Sunaya T, Horiuchi-Yamamoto Y, Takikawa H. Clinical Features of Regorafenib-induced Liver Injury in Japanese Patients From Postmarketing Experience. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e49-58.
82. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and

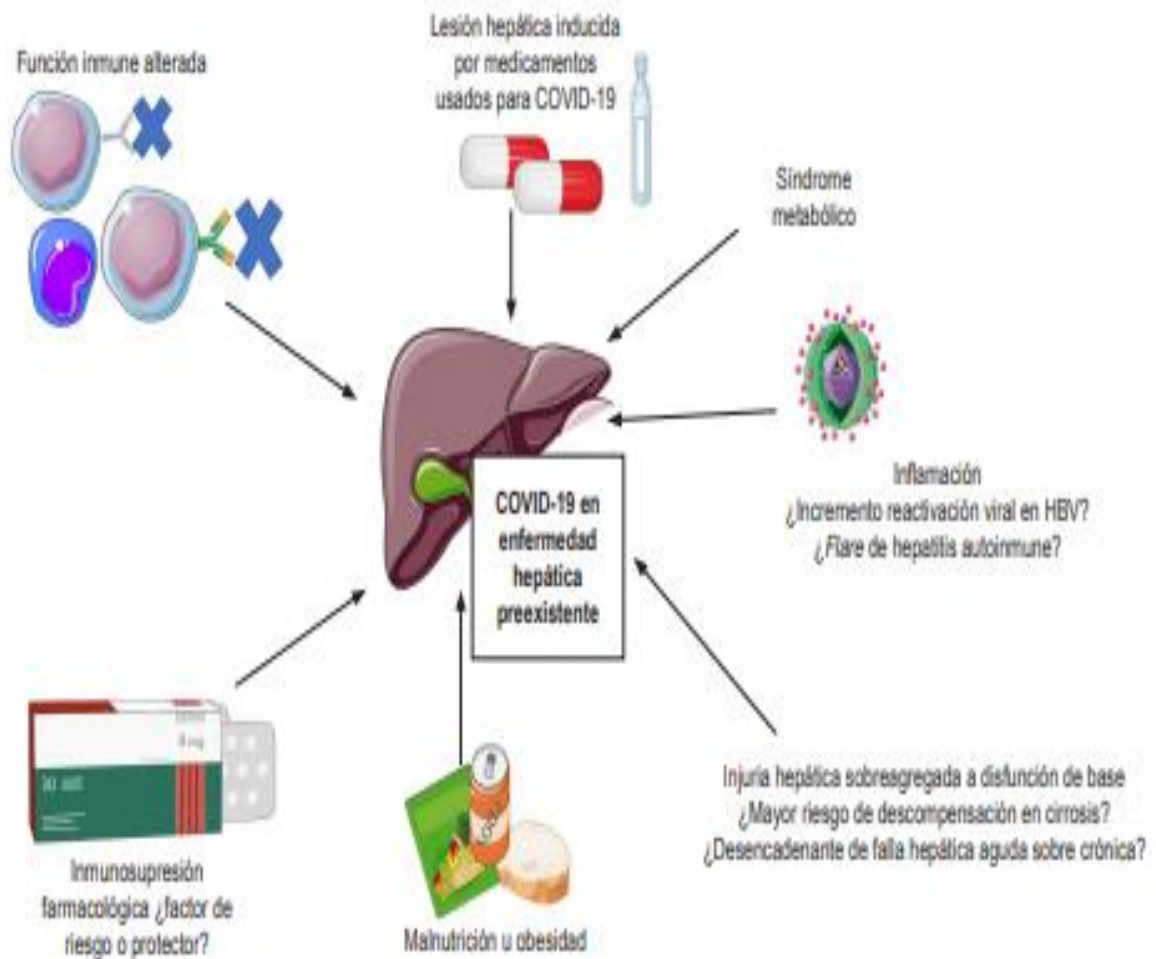
- mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1021-8.
83. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
 84. Montazeri M, Maghbouli N, Jamali R, Sharifi A, Pazoki M, Salimzadeh A, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with Gastrointestinal Symptoms. *Arch Iran Med*. 2021;24(2):131-8.
 85. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9.
 86. Biegus J, Hillege HL, Postmus D, Valente MattiaAE, Bloomfield DM, Cleland JGF, et al. Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):830-9.
 87. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, Deutsch M, Alexopoulou A, Papadopoulos N, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition*. 2018;120(2):164-75.
 88. Can E, Oğlak SC, Ölmez F. Abnormal liver function tests in pregnant patients with COVID-19 - a retrospective cohort study in a tertiary center. *Ginekol Pol*. 2022;
 89. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, 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.
 90. An YW, Song S, Li WX, Chen YX, Hu XP, Zhao J, et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci*. 2021;18(1):176-86.
 91. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd-Elsalam S, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int*. 2020;14(5):690-700.
 92. Huang R, Zhu L, Wang J, Xue L, Liu L, Yan X, et al. Clinical Features of Patients With COVID-19 With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology Communications*. 2020;4(12):1758-68.
 93. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 94. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients

- Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
95. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
 96. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
 97. Iavarone M, D’Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(5):1063-71.
 98. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.
 99. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1753.
 100. Dong Z yuan, Xiang BJ, Jiang M, Sun M **jun**, Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(1):67-76.
 101. Zahedi M, Yousefi M, Abounoori M, Malekan M, Tajik F, Heydari K, et al. The Interrelationship between Liver Function Test and the Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2021;46(4):237-55.
 102. Benedé-Ubieto R, Estévez-Vázquez O, Flores-Perojo V, Macías-Rodríguez RU, Ruiz-Margáin A, Martínez-Naves E, et al. Abnormal Liver Function Test in Patients Infected with Coronavirus (SARS-CoV-2): A Retrospective Single-Center Study from Spain. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(5):1039.
 103. 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.
 104. Zahedi M, Yousefi M, Abounoori M, Malekan M, Tajik F, Heydari K, et al. Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. *Gastroenterology*; 2020 [citado 2022]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.20.20108357>
 105. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-17.
 106. McGrowder DA, Miller F, Anderson Cross M, Anderson-Jackson L, Bryan S, Dilworth L. Abnormal Liver Biochemistry Tests and Acute Liver Injury in COVID-19 Patients: Current Evidence and Potential Pathogenesis. *Diseases*. 2021;9(3):50.

107. Currier EE, Dabaja M, Jafri SM. Elevated liver enzymes portends a higher rate of complication and death in SARS-CoV-2. **World J Hepatol.** 2021;13(9):1181-9.

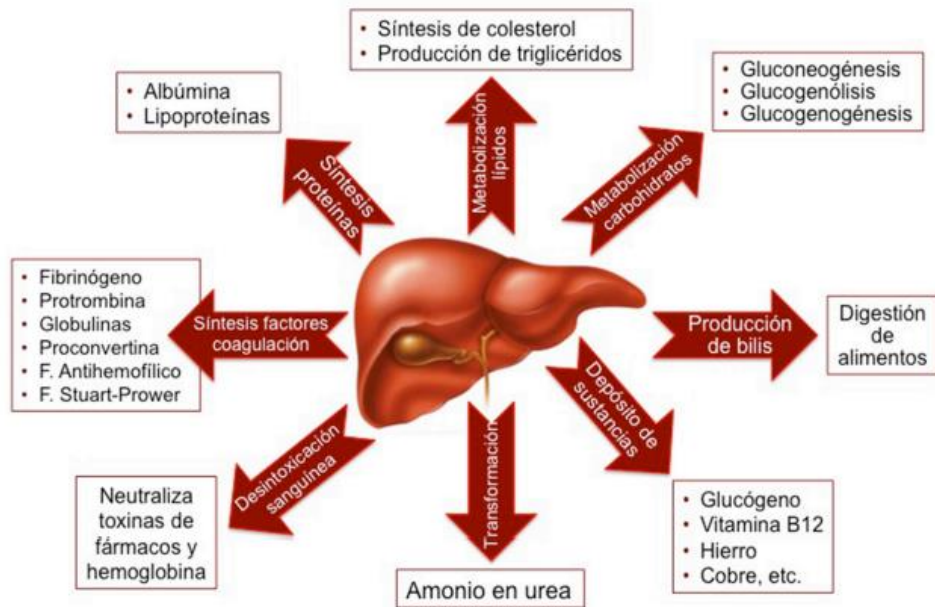
ANEXOS

Anexo 1: COVID-19 en enfermedad hepática preexistente. En este escenario se generan un gran número de interacciones complejas entre condiciones de base del paciente que pueden ser considerados factores de riesgo o factores protectores



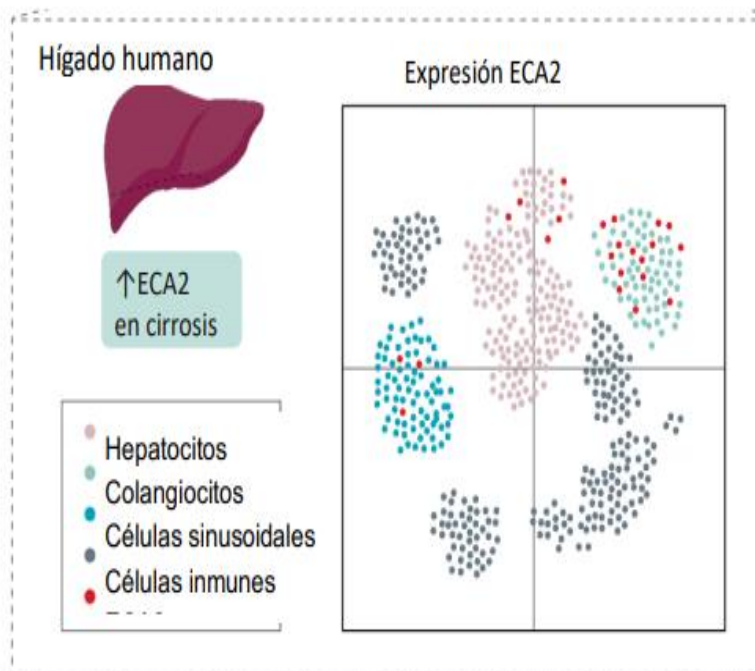
Fuente: <file:///C:/Users/INTEL%202021/Dropbox/PC/Downloads/535-Texto%20del%20art%C3%ADculo-3443-1-10-20200506.pdf>

Anexo 2: Fisiología del hígado y sus funciones



Fuente: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v35n4/0717-9502-ijmorphol-35-04-01525.pdf>

Anexo N°3 Expresión de receptores en el hígado

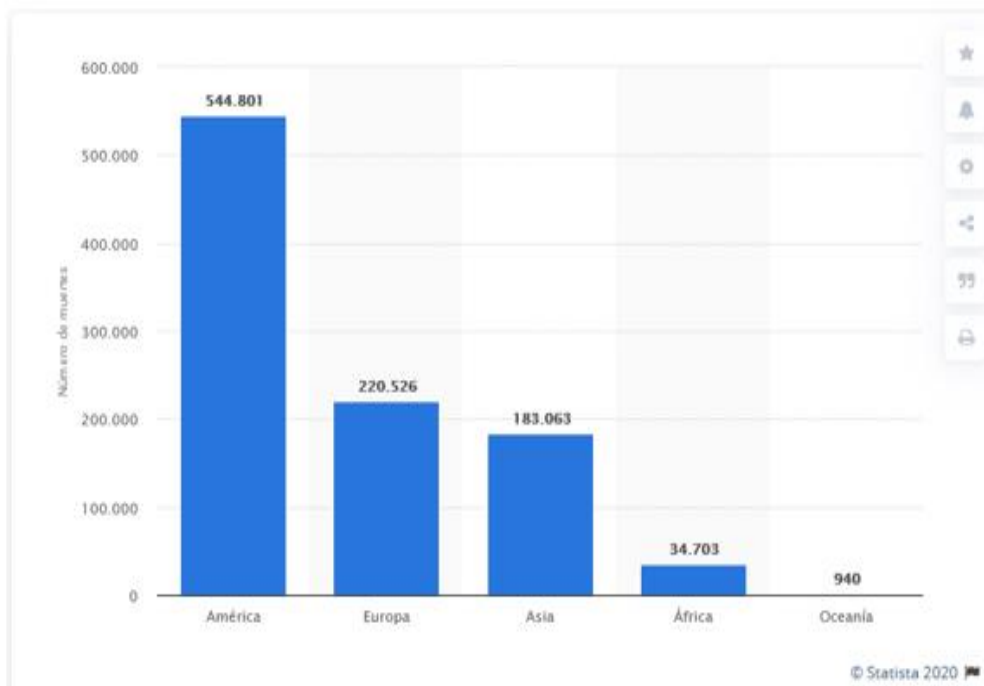


Se muestra la variabilidad de expresión y distribución de los receptores ECA2 en los tipos de las células del hígado.

Anexo 4 Tabla de 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 5: Covid-19 América del Sur por 100.00 habitantes 31 marzo de 2020



Anexo 6: Referencia original para las enzimas 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