



## Alteraciones hepáticas en COVID-19 (Liver disorders in COVID-19)

Maribel Lizarzábal-García<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-6185-5163>

Edgardo Mengual-Moreno<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9872-5186>

<sup>1</sup>Postgrado de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas "Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón". Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 15 de Enero 2021

Aceptado: 20 de Febrero 2021

### RESUMEN

Durante la evolución clínica del COVID-19 se ha observado alteraciones en las pruebas de funcionalismo hepático particularmente en aquellos con enfermedad grave o crítica. En esta revisión resumiremos la fisiopatología de la lesión hepática inducida por el SARS-CoV-2. Se ha observado que aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan diversos grados de lesión hepática. Las alteraciones en las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19 se manifiestan como niveles anormales de ALT o AST, con un ligero aumento en los niveles de bilirrubina. La participación hepática en COVID-19 podría estar relacionada con el efecto citopático directo del virus SARS-CoV-2, una reacción inmune incontrolada, sepsis o lesión hepática inducida por fármacos.

Palabras claves: SARS-COV-2, COVID-19, alteraciones hepáticas

### Abstract

During the clinical course of COVID-19, alterations in liver function tests have been observed, particularly in those with severe or critical illness. In this review we will summarize the pathophysiology of SARS-CoV-2-induced liver injury. Approximately 60% of patients have been observed to develop varying degrees of liver injury. Alterations in liver function tests in COVID-19 patients manifest as abnormal ALT or AST levels, with a slight increase in bilirubin levels. Liver involvement in COVID-19 could be related to the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 virus, an uncontrolled immune reaction, sepsis, or drug-induced liver injury.

Key words: SARS-COV-2, COVID-19, liver disorders



## INTRODUCCIÓN

El COVID-19 puede afectar varios órganos además de los pulmones y puede producir daño hepático. El virus SARS-Cov-2 puede ocasionar daño hepático mediante distintos mecanismos fisiopatológicos de naturaleza multifactorial y heterogénea (1).

La prevalencia de la afectación hepática en pacientes con COVID-19 oscila entre 39,6% y 43,4%, caracterizada por elevación de los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), hipoalbuminemia y ligero incremento en la bilirrubina (2). La mayoría de los pacientes presenta lesión hepática leve con niveles de ALT y/o AST que oscilan entre 40 y 80 U/L (3). Las alteraciones en las pruebas de funcionalismo hepático han demostrado ser más prevalentes en la enfermedad grave (4). Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes mejora la función hepática a la par con la mejoría del cuadro respiratorio.

Se han propuesto cuatro posibles causas de daño hepático: 1) efecto directo del SARS-CoV-2 a los hepatocitos, 2) hepatotoxicidad por medicamentos, 3) El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción multiorgánica contribuyen al desarrollo de una tormenta de citocinas con posterior deterioro de la función hepática y 4) la hipoxia puede ocasionar lesión hepática (5).

En relación a los medicamentos utilizados en el COVID-19 como antibióticos, antivirales, Antiinflamatorios no esteroideos pueden producir hepatotoxicidad, pueden elevar las enzimas hepáticas pero no deben ser contraindicados su uso al menos que el riesgo de insuficiencia hepática sea inminente (6).

Alrededor de 2-11% de los pacientes con COVID-19 tienen una enfermedad hepática subyacente y estos pacientes requieren una atención médica especial debido al riesgo amenazador de insuficiencia hepática (7).

## FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES HEPÁTICAS ASOCIADAS AL COVID19

Dentro de los diversos mecanismos asociados con alteraciones hepáticas en COVID-19 que han sido propuestos, destacan 4 principales (8), empezando por:

- 1) Los efectos hepatotóxicos de fármacos en el tratamiento de COVID-19. Este mecanismo se divide en (a) el efecto toxico directo de fármacos sobre las células hepáticas y en (b) el efecto indirecto de los fármacos al originar una respuesta inmunológica.
- 2) Mecanismo de la respuesta inmunológica descontrolada, empezando por (a) la infección del SARS-CoV-2 a células dendríticas, monocitos y macrófagos, los cuales, (b) inician la producción de Interleucina 6 (IL-6) que actúa por 2 vías, una es la activación de células inmunológicas como linfocitos, macrófagos y *natural killers* capaces de lesionar a los hepatocito y la segunda vía es la promoción de la liberación de factores proinflamatorios como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), IL-8 e IL-6 adicional, aumentando la actividad de las células inmunológicas y ocasionando daño en los hepatocitos.



- 3) Mecanismo del ataque viral directo e inicia con (a) la interacción del SARS-CoV-2 con la ACE2 hepática y la TMPRSS2, permitiendo (b) la entrada el virus y sus replicación dentro de los hepatocitos, lo cual (3c) ocasiona un efecto citopático y lesiona a la célula.
- 4) Mecanismo de la lesión por isquemia e hipoxia, comenzando con (a) la hipoxemia causada por el por SARS-CoV-2, la cual (b) afectara el funcionamiento de las células hepáticas, al inducir un metabolismo anaerobio con acumulación de metabolitos tóxicos y agotamiento de la energía, conllevando a lesión celular, además, (c) la hipoxemia también afectara la coagulación y la actividad plaquetaria, provocando la formación de trombos y eventos isquémicos que también (d) lesionaran las células hepáticas, lo cual, se verá acelerado por la presencia de especies reactivas de oxígeno y la liberación de factores proinflamatorios que contribuirán a la lesión de los hepatocitos y consiguiente aumento en la expresión del receptor viral ACE2.

### **CONCLUSIÓN**

Las anomalías del funcionalismo hepático son frecuentes e incluyen elevación de AST, ALT y bilirrubina total. Se justifica una vigilancia más intensiva en los casos graves de COVID-1, particularmente entre aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada preexistente.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol*. 2020;92(10):1818-1824.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, y cols. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
3. Chaibi S, Boussier J, Hajj W, Abitbol Y, Taieb S, Horaist C, y cols. Liver function test abnormalities are associated with a poorer prognosis in Covid-19 patients: Results of a French cohort. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020:S2210-7401(20)30297-7.
4. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-430.
5. Cha M, Regueiro M, Sandhu D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2323-2332.
6. El Ouali S, Romero C, Regueiro M. Hepatic manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc061.
7. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1231-1240.
8. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol* 2020;92(9):1491-1494.