



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR
COVID-19”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO GENERAL.**

AUTOR: SAMANTHA DEL ROCÍO CALLE BUESTÁN

DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TIGSI MENDOZA

CUENCA - ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

DECLARACIÓN

Yo **SAMANTHA DELROCÍO CALLE BUESTÁN**, portadora de la cédula de ciudadanía **0105674311**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR COVID-19”**, mediante la suscripción del presente documento me comprometo a que toda la información recolectada se utilizara estrictamente para el análisis y desarrollo de la investigación. La matriz utilizada para la recolección de datos fue realizada para fines académicos. Los datos obtenidos serán para determinar la relación que existe entre la enfermedad hepática en pacientes con infección por Covid-19.

Cuenca, 27 de Julio del 2020



Firmado electrónicamente por:
**SAMANTHA DEL
ROCIO CALLE
BUESTAN**

CERTIFICACIÓN

Yo **SAMANTHA DEL ROCÍO CALLE BUESTÁN**, portadora de la cédula de ciudadanía **0105674311**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**ENFERMEDAD HAPÁTICA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR COVID-19**”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 27 de julio del 2020



Firmado digitalmente por:
**SAMANTHA DEL
ROCIO CALLE
BUESTAN**

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación está dedicado principalmente a Dios, quien con su infinito amor y misericordia supo guiarme por el buen camino, dándome fuerzas para seguir adelante y no desistir frente a las adversidades de la vida.

Con todo el amor a mis padres, quienes me han brindado su apoyo incondicional a lo largo de mi vida, forjándome como la persona que soy, enseñándome a valorar todo lo que tengo, fomentando en mí el deseo de superación y de triunfo; lo que ha contribuido a la consecución de este logro. Anhele contar siempre con su valioso apoyo. Juntos han sido la inspiración para todas las metas alcanzadas.

A Andrés G., por su confianza y absoluto apoyo en esta etapa tan importante de mi vida; y a mis compañero/as de carrera, con quienes he compartido inolvidables experiencias y vivencias, las mismas que las guardaré en lo más profundo de mi mente y corazón.

Y a todas aquellas personas que de una u otra manera estuvieron presentes en este proceso de formación profesional; brindándome su apoyo.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar el más sentido agradecimiento a la ilustre Universidad Católica de Cuenca, formadora de excelentes profesionales, la misma que me permitió forjarme como persona y profesional durante este arduo camino.

Gracias a mis padres y hermano por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mí, y en mis expectativas; gracias por acompañarme en cada larga y agotadora jornada de estudio; por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, por cada palabra y consejo que me guiaron dando luz a mi vida.

A los docentes, mi profundo e imperecedero agradecimiento por haber compartido sus conocimientos y brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad. En especial al Dr. Luis Gabriel Tigi Mendoza, director y asesor de este trabajo, quien, con su orientación profesional, me supo encaminar para su realización.; también un sincero agradecimiento al Dr. Juan Carrión Corral, distinguido y apreciado profesional dentro del área médica, quien con su apoyo incondicional incentivó mi formación estudiantil.

Para finalizar agradezco a Dios y a la vida por este nuevo triunfo, y a todas las personas que me apoyaron a lo largo de mi vida académica.

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es una condición emergente cuyas características fisiopatológicas se encuentran en estudio, una de las complicaciones han sido las alteraciones hepáticas, sin embargo, aún no se conoce definitivamente la razón de esta relación.

Objetivos: identificar si existe una relación entre la enfermedad hepática y el COVID-19 y las características de los estudios realizados bajo este contexto.

Fuente de los datos: los buscadores utilizados para la realización de esta revisión bibliográfica fueron PubMed/Medline, ElSevier y latindex, aplicando las siguientes palabras claves: “Coronavirus” o “COVID-19” o “SARS-COV2” o “enfermedad hepática” no hubo limitación de idioma en el momento de la investigación, se incluyeron 12 estudios originales.

Resultados: la media de edad de los pacientes osciló entre 38,5 y 59,7 años, predominó el sexo masculino, la frecuencia de Alanina aminotransferasa alta varió entre 3,75% y 48%, mientras que la de Aspartato aminotransferasa elevada fluctuó entre 3,75% y 62%, así mismo la lactato deshidrogenasa se reportó en un análisis alterada en un 98%, el perfil hepático se afectó en mayor proporción en los individuos en estado crítico, del mismo modo se informaron casos de función hepática anormal en 2 análisis siendo estas de 28,5% y 29%.

Limitaciones: la totalidad de los estudios expuestos en esta revisión bibliográfica han sido realizados en China, lo que confiere la principal limitación, así mismo una muestra reducida fue frecuente en estos reportes.

Conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales: existe una incidencia importante de pacientes que desarrollan alteraciones hepáticas durante su ingreso por COVID-19, sin embargo, se desconoce si se debe al proceso fisiopatológico o depende de otras características como: severidad de la patología, estadía en hospitalización, permanencia en Unidad de Cuidados Intensivos, padecimiento hepático de base, entre otras, por lo cual es significativo que en futuros análisis se puedan considerar estas variables.

Palabras clave: CORONAVIRUS, COVID-19, ENFERMEDAD HEPÁTICA, ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT), ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST).

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging condition whose pathophysiological characteristics are being studied, one of the complications has been liver disorders, however, the reason of this relationship is still unknown.

Objectives: to identify if there is a relationship between liver disease and COVID-19 and the characteristics of the studies carried out in this context.

Data source: the search engines used to carry out this bibliographic review were PubMed/Medline, ElSevier and latindex, applying the following keywords: "Coronavirus" or "COVID-19" or "SARS-COV2" or "liver disease", there was no language limitation at the time of the investigation, 12 original studies were included.

Results: the mean age of the patients ranged from 38.5 to 59.7 years, the male sex predominated, the frequency of high Alanine aminotransferase varied between 3.75% and 48%, while the elevated Aspartate aminotransferase ranged from 3.75% and 62%, likewise lactate dehydrogenase was reported in an analysis altered in 98%, the liver profile was affected in a greater proportion in critically ill patients, in the same way, abnormal liver function cases were reported in 2 analyzes these being 28.5% and 29%.

Limitations: all the studies presented in this bibliographic review have been carried out in China, which confers the main limitation, likewise a reduced sample was frequent in these reports.

Conclusions and implications of the main findings: there is a significant frequency of patients who develop liver disorders during their admission due to COVID-19, however, it is unknown whether it is due to the pathophysiological process or depends on other characteristics such as: severity of the disease, length of stay in hospitalization, stay in the Intensive Care Unit, basic liver disease, among others, so it is important that these variables be considered in future analyzes.

Key words: CORONAVIRUS, COVID-19, LIVER DISEASE, ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT), ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (AST).

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN.....	10
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS	14
Características de los estudios	14
Análisis estadístico utilizado por los artículos revisados.....	14
Resumen de los resultados y conclusiones de los artículos revisados	14
Sesgos y limitaciones de los estudios revisados	1
DISCUSIÓN.....	3
LIMITACIONES.....	6
CONCLUSIÓN	6
FINANCIAMIENTO.....	6
BIBLIOGRAFÍA	7
GLOSARIO	12
AUTORIZACIÓN PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.....	13

ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Un reciente brote de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) o el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave o (*SARS-CoV-2*) se reportó desde un primer momento en la ciudad china de Wuhan el pasado mes de diciembre de 2019 y hasta el 22 de junio de 2020, extendiéndose a través de 188 países con 658,813 muertes en todo el mundo (1).

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) catalogó este nuevo resurgimiento de la enfermedad como una pandemia (2). El virus SARS-CoV-2 es un ARN monocatenario, beta coronavirus diferenciado por altas fluctuaciones que resaltan sobre la superficie (3). Cepas anteriores de brotes de esta patología en personas incorporan el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012 y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en 2003 (4,5).

Parecido al SARS, el SARS-CoV-2 se propaga en mayor manera por la expulsión de fluidos producidos por el tracto respiratorio generadas por individuos ya enfermos cuando estornudan, tosen o se reclinan sobre espacios y objetos lográndose contagiar a través del contacto con los mismos, sin embargo, este mecanismo aún sigue en investigación. Por otro lado, como el SARS-CoV-2 se ha descubierto dentro de la flora intestinal, orina y saliva se han podido apreciar otras formas de contaminación (6,7).

El período de incubación se ubica alrededor de los 14 días después del contacto con un promedio de 4 días (8) y una proporción de los casos no presenta síntomas (9–13), en aquellos que exhiben signos desde un primer momento se manifiesta con una gran variedad de estos como pueden ser malestar general, fiebre, tos seca, dificultad para respirar, dolores de cabeza y musculares, entre otros (14–16).

En otros tipos de enfermedades también se pueden percibir síntomas similares, si bien poco usuales como: dolor de garganta, dolor en el tórax, náuseas, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas y manifestaciones vasculíticas, mientras que la infección severa parece presentar un patrón bifásico (14,17,18). La primera etapa ("viremia"), constituye la inducción de la carga viral en el organismo generando signos como los ya nombrados, esta es continuada por un ciclo de inflamación que pertenece a la llamada tormenta de citoquinas, causando problemas cardiopulmonares graves e incluso dependiendo de la

situación puede conllevar a Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), shock y muerte (17,18).

Así mismo se ha reportado que 14,8-53% de los individuos con SARS-CoV-2 presentaban algún daño hepático reflejado en los exámenes que dieron resultados fuera de lo común dentro de esta función: primordialmente Alanina Aminotransferasa elevada (ALT), hipoalbuminemia y aumento de la Gamma-Glutamil-Transferasa (GGT) (19–21). Estas anomalías se suponen concurren al momento de la etapa inflamatoria, lo cual puede a su vez influir en la hipoalbuminemia y conomita con niveles de GGT y bilirrubina elevados que están relacionados con el daño biliar (22).

Cabe destacar que el SARS-CoV se encuentra estrechamente asociado al SARS-CoV-2 ya que comparten el mismo receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) siendo el pulmón el órgano diana principal del coronavirus, sin embargo se ha documentado que el virus puede unirse a la ECA2 presente en los colangiocitos, lo cual conduce a una disfunción de estos, induciendo una respuesta inflamatoria importante lo que genera una lesión hepática (23).

El daño hepático considerable con niveles alterados de ALT, Aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina y GGT han sido plasmados en 58-78% de infectados con expresiones clínicas graves de la COVID-19 (22), por lo cual en esta revisión bibliográfica se mostrarán los resultados de los estudios en los cuales dentro del contexto del coronavirus se ha evaluado el perfil funcional hepático.

La evidencia sugiere varias hipótesis respecto a la presencia de alteraciones a nivel hepático y su relación con la infección por Covid-19, entre las cuales destacan: la inflamación generada por el sistema inmunitario, consecuencia de una respuesta inflamatoria grave que se presenta posterior al cuadro de infección; una posible lesión hepática inducida por fármacos, los cuales son empleados dentro del tratamiento de esta patología; una citotoxicidad inmediata dada por la replicación viral activa dentro de los hepatocitos; y la reactivación de una enfermedad hepática preexistente (24, 25).

Las preguntas por responder con la presente investigación son las siguientes:

- ¿Cuál es la prevalencia de enfermedad hepática asociada a la infección por COVID-19?
- ¿Cuáles son las principales características de los artículos que han expuesto la relación entre la enfermedad hepática y la infección por COVID-19?

- ¿Cuáles son las dificultades observadas en los artículos revisados?
- ¿Cuáles son las principales conclusiones de los estudios revisados?

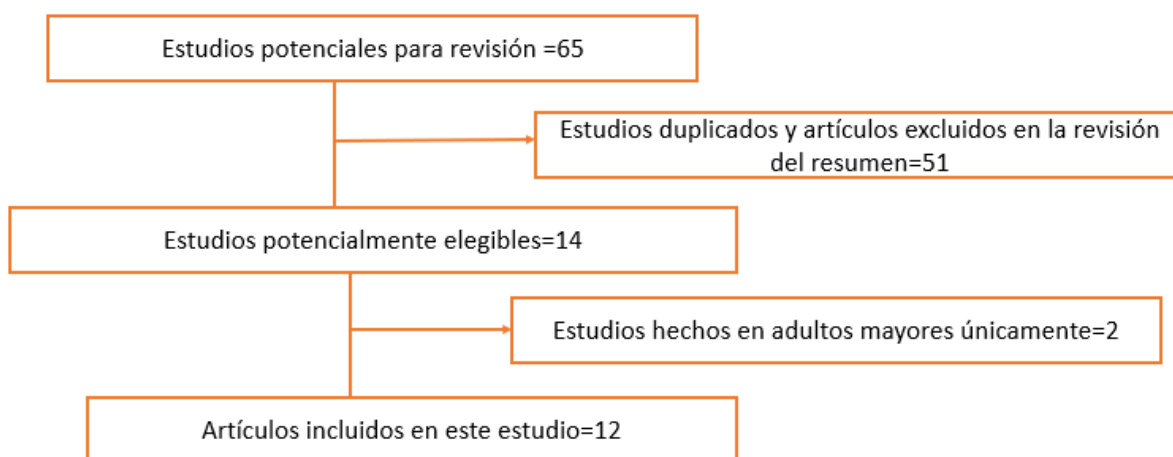
METODOLOGÍA

Los buscadores utilizados para la realización del presente estudio de revisión bibliográfica fueron PubMed/Medline, ElSevier y latindex, usando las siguientes palabras claves: “Coronavirus” o “COVID-19” o “SARS-COV2” o “enfermedad hepática” y en inglés: "Coronavirus" o "COVID-19" o "SARS-COV2" o "liver disease", no hubo limitación de idioma en el momento de la investigación, del mismo modo se examinaron los artículos a profundidad para verificar otras referencias que se pudieran integrar, sin embargo, se anexaron solo informes originales en Inglés ya que en Español los análisis reportados no contaron con los criterios de inclusión, los cuales fueron:

- Estudios originales en los cuales se expusieran variables acordes al perfil y daño hepático en el contexto de la COVID-19.
- Serie de casos en los cuales se expusieran variables acordes al perfil y daño hepático en el contexto de la COVID-19.

Se descartaron estudios realizados únicamente en niños o en adultos mayores ya que podría suponerse como un sesgo, sin embargo, en los artículos incluidos en esta revisión se consideraron la totalidad de los pacientes ingresados en los servicios de atención médica independientemente de su edad, ya que debido a la emergencia sanitaria no fueron estrictos al momento de aplicar criterios de exclusión. En la figura 1 se exponen las características de la selección de reportes.

Figura 1. Características de la revisión realizada.



Realizado por: Samantha Del Rocío Calle Buestán

RESULTADOS

Características de los estudios

Posterior a la realización de la búsqueda de artículos según palabras claves, se pudieron identificar un total de 65 posibles estudios para revisión, de estos al leer el resumen y la duplicación de los reportes fueron excluidos 51, quedando un total de 14, de los cuales fueron descartados 2 en donde el análisis se efectuó exclusivamente en pacientes adultos mayores, permaneciendo de esta manera un total de 12 informes para escrutinio (Figura 1).

Análisis estadístico utilizado por los artículos revisados

Para llevar a cabo el análisis estadístico en los diferentes artículos revisados se tomó en cuenta un reporte netamente descriptivo, utilizando medias, medianas y desviación estándar o rango intercuartil para la exposición de las variables cuantitativas, mientras que las cualitativas fueron indicadas como recuentos (n) y porcentajes (%).

Resumen de los resultados y conclusiones de los artículos revisados

En el gráfico 1 se evidencia que la media de edad de los pacientes osciló entre 38,5 y 59,7 años en los documentos revisados, del mismo modo según sexo predominó el masculino en la mayoría de los análisis fluctuando entre 48,75% y 73%.

En el reporte de Jin y cols., se evaluaron un total de 651 individuos, de estos el 11,4% (n=74) presentó síntomas gastrointestinales, con una edad promedio de 46,1 años, media de días de incubación de 4 y 10,8% tenía el antecedente de enfermedad hepática, de igual manera se observa que las medias de AST, ALT y Lactato deshidrogenasa (LDH) se encontraban dentro de los límites normales tanto para aquellos con signos gastrointestinales como para los que no tenían esta sintomatología, este comportamiento fue similar al examinar la bilirrubina total, creatinina sérica, albúmina y el International Normalised Ratio (INR), concluyendo que la enfermedad hepática no fue un problema a resaltar en esta investigación (26).

Shi y cols., estudiaron a 81 pacientes que fueron ingresados entre el 20 de diciembre de 2019 y enero de 2020, incluyendo 52% hombres (n=42) y 48% mujeres (n=39), con una edad promedio de 49,5 años, del mismo modo reportaron un comportamiento alterado de la AST en el 53% de los individuos, no obstante las medias de las enzimas hepáticas se encontraban justo en los límites superiores, mientras que la creatinina sérica, bilirrubina y la albúmina estaban circunscritas dentro de los valores normales (27).

Así mismo en el estudio de Wu y cols., se registraron 80 pacientes de los cuales 41 fueron del sexo femenino, con un promedio de edad de 46,1 años, 77 individuos evolucionaron a una enfermedad leve o moderada y 3 a una condición grave, 3,75% tuvieron disfunción hepática, igual porcentaje desarrolló patologías digestivas, así mismo se describió que en los niveles de AST y ALT habían anormalidades en el 3,75% de los sujetos y LDH elevada en el 21,25%, los valores de bilirrubina, creatinina y albúmina permanecieron dentro de los rangos normales en la mayoría de los sujetos (28).

En el estudio de Xu y cols., se analizaron 62 individuos con un promedio de edad de 41 años, de estos solo 1 ameritó ingreso a la UCI y 7 tuvieron enfermedad hepática, ninguno de ellos tuvo exposición en el mercado de mariscos de Huanan, de igual forma se observó que la media de ALT, AST y LDH se encontraban dentro de los límites normales, mientras que AST se mantuvo elevada en el 16,1%, LDH en el 27% y los niveles de creatinina estuvieron alterados en el 5% de los pacientes evaluados (29).

En el artículo de Yang y cols., de 710 pacientes con COVID-19 se evaluaron 52 críticamente enfermos, con una edad media de 59,7 años, siendo 67% hombres (n=35), 40% tenía una patología crónica (n=21), con un promedio de duración en UCI de 7 días, la edad de los no sobrevivientes fue mayor que la de los que permanecieron con vida (64,6 vs 51,9 años), asimismo describieron que la media de la bilirrubina fue más alta en los individuos que no sobrevivieron en contraste con los que sí lo hicieron (1,11 y 0,91 mg/dL), comportamiento similar observado en la creatinina sérica (0,76 y 0,86 mg/d), mientras en el examen del tiempo de protrombina (TP) se reflejó que la media de los que fallecieron fue mayor (12,9 segundos) que la de los que vivieron (10,9 segundos), igualmente determinaron una frecuencia de deterioro de la función hepática en un 29% de los casos estudiados (30).

Zhang y cols., describieron que la frecuencia de alteración de la función del hígado fue de 28,5% (20), del mismo modo Zhou y cols., registraron 191 pacientes pertenecientes a dos hospitales chinos, con una edad media de 56 años, de estos 137 fueron dados de alta médica y 54 fallecieron durante su estadía, 91 de los evaluados tuvo alguna comorbilidad, se examinó el grupo de no sobrevivientes en el que exhibieron porcentajes de anomalías de transaminasas, creatinina y TP más elevados en comparación con aquellos que lograron sobrevivir, la LDH obtuvo casi el doble de su valor de referencia en aquellos que fallecieron, mientras que la albumina fue menor en los casos más severos (31).

Wang y cols., investigaron 138 pacientes con una edad promedio de 56 años, siendo 54,3% hombres (n=75) refirieron que las anomalías de laboratorio más comunes observadas fueron TP prolongado y niveles elevados de LDH, según la comparación de los grupos ingresados en UCI los niveles de transaminasas, bilirrubina y TP se encontraron alterados en mayor proporción que los que no fueron hospitalizados en esta unidad (32).

Guan y cols., describieron la muestra más grande de los estudios revisados con un total de 1.099 pacientes con una edad promedio de 47 años, el 41,9% representaron al sexo femenino, 5% ingresaron en la UCI, 1,4% murió, consiguiendo que en los individuos con una enfermedad severa el 28,1%, 39,4% y 58,1% tuvieron AST, ALT y LDH alteradas, mientras que el 19,8%, 18,2% y 37,2% de los sujetos no graves mantuvieron ALT, AST y LDH elevadas, comportamiento similar al señalado en la evaluación de la bilirrubina y la creatinina encontrándose alteradas según internados en UCI y no internados de la siguiente manera (13,3% vs 9,9%) y (4,3% y 1,0%) de forma respectiva (7).

Liu y cols., describieron 32 pacientes desde el 23 de enero al 8 de febrero, con una edad media de 55,5 años, 28 casos (87,5%) exhibieron un cuadro clínico leve o moderado y 4 casos (12,50%) fueron severos, las medias de AST, ALT, bilirrubina y albumina se encontraron dentro de límites normales, así mismo definieron que existía una relación entre la alteración de los valores hepáticos en individuos con COVID-19, sin embargo, exponen que esta puede no deberse a la unión directa del virus a los hepatocitos sino que responde a la disfunción del tracto biliar, la inducción de fármacos y la inflamación sistemática (33).

Chen y cols., analizaron un total de 99 pacientes entre el primero y 20 de enero de 2020, de estos el 49% había mantenido contacto con el mercado de mariscos de Huanan, la edad promedio de los casos fue de 55,5 años, predominando los hombres (n=67) reportaron que el 35% de los evaluados tuvieron AST, 28% ALT y 18% bilirrubina elevadas, mientras que el 24% tuvo creatinina alterada (34).

Mientras que en el análisis de Huang y cols., para el 2 de enero de 2020 estudiaron un total de 41 pacientes con una media de edad de 41 años, de los cuales el 73% fueron hombres (n=30), 32% (n=13) tuvo una enfermedad de base y 66% (n=27) reportó exposición en el mercado de Huanan, 32%(n=13) fueron ingresados en la UCI, estos individuos exhibieron peor perfil hepático en referencia a sus contrapartes no hospitalizados AST (62% vs 25%), LDH (95% vs 63%) respectivamente, de igual manera

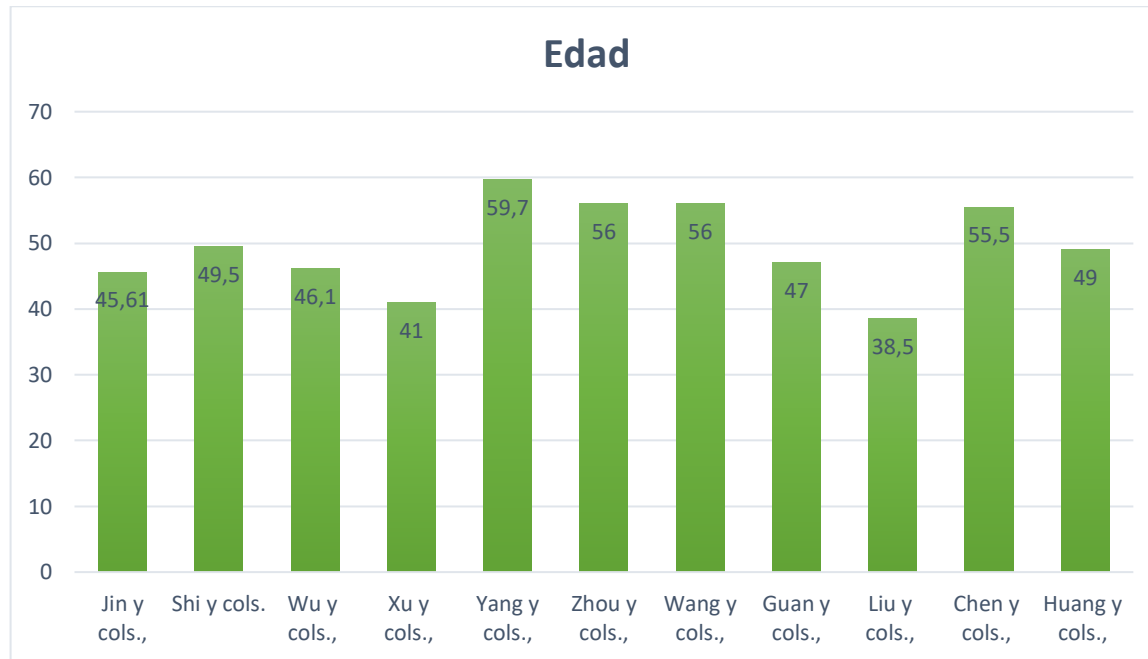
en la comparación de la creatinina sérica para el grupo de la UCI fue de 15% y en aquellos fuera de la unidad de 7%, observando una reducción prácticamente de la mitad de la proporción, en relación a la albumina la media fue más baja en los sujetos en UCI (18), el resumen de estos datos se expone en la tabla 1.

En la tabla 2 se puede evidenciar tres estudios en relación a la severidad de la infección por Covid-19 y la alteración de transaminasas. Chen y cols., establecen un estudio conformado por 99 pacientes, presentado solo uno de ellos un patrón hepatocelular severo, con un AST de 1445 U/L y un ALT con valores de 7590 U/L, encontrándose elevados hasta 30 y 151 veces respectivamente sobre su valor normal (34).

En un estudio realizado por Iglesias y cols., con una muestra de 4 pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos, se obtienen niveles de AST de 128 U/L, que triplica su valor normal; y ALT con 80 U/L, es decir ligeramente elevado, manifestando una disfunción hepática (37).

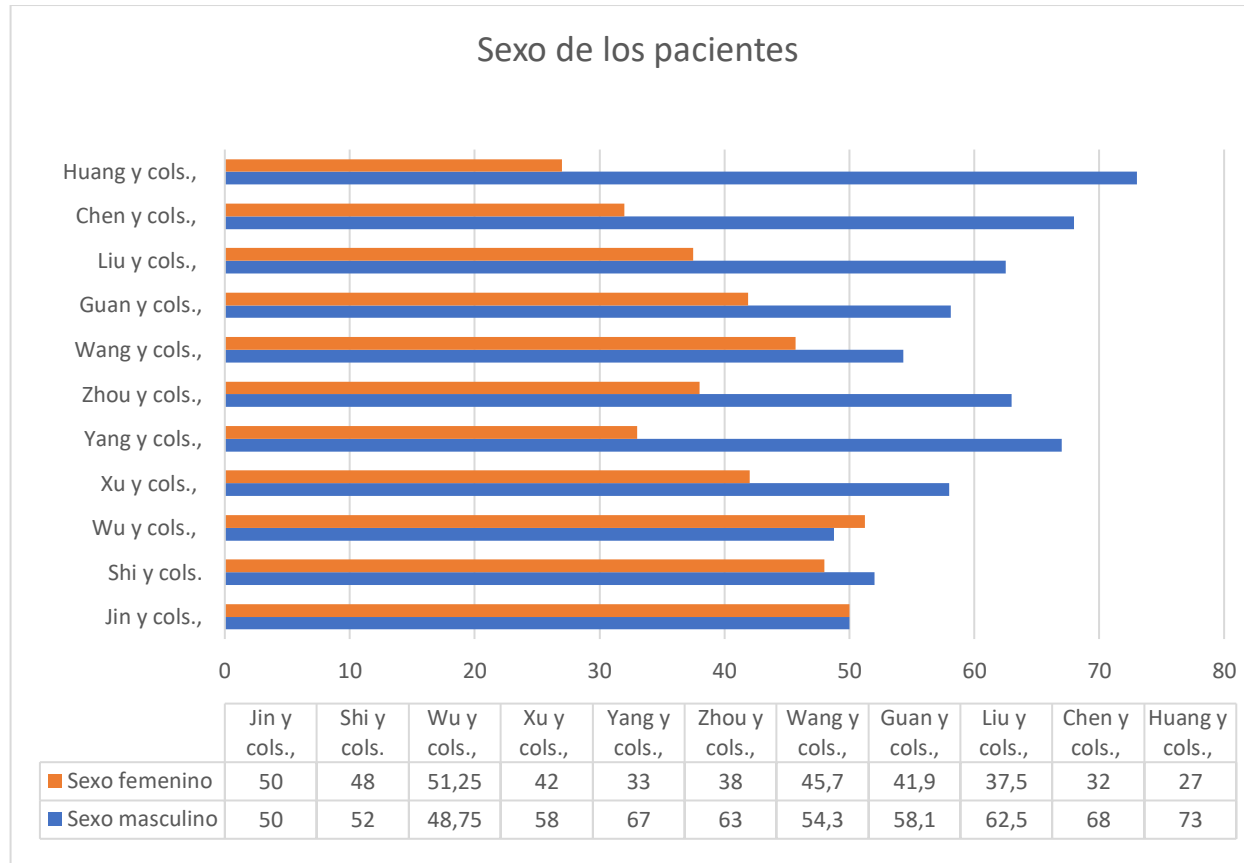
Ruan y cols., concluyeron la relación entre la gravedad de la infección por Covid-19 y el daño hepático, basando su estudio en el análisis de 150 pacientes entre los que se incluyen a pacientes fallecidos (n:68) y a pacientes con alta hospitalaria (n82). Ingresaron al Servicio de Cuidados Intensivos 41 pacientes, 30 fallecidos y 11 con el alta médica. Los valores de AST y ALT en pacientes fallecidos son de 288,9 U/L y 170,8 U/L respectivamente, mientras que en pacientes con el alta médica, se encontraron niveles de AST de 40,7 U/L y ALT de 48,6 U/L, determinando que los niveles de las transaminasas en pacientes fallecidos son mucho más altos, siendo los valores de AST 7 veces mayor a su valor normal; y los niveles de ALT triplican sus valores referenciales (38).

Gráfico 1. Media de edad de los pacientes de los artículos en estudio.



Realizado por: Samantha Del Rocío Calle Buestán

Gráfico 2. Sexo de los pacientes en los artículos en estudio.



Realizado por: Samantha Del Rocío Calle Buestán

Tabla 1. Características de los estudios revisados

Autor	n total	Tipo de estudio	Medias			Anormal (n)		Bilirrubina total (media) (mg/dL)		Bilirrubina anormal (n)	Albúmina (media) (g/L)	Albúmina anormal (n)	Tiempo de protrombina (media) (segundos)		Tiempo de protrombina anormal (n)	Función hepática anormal	
			AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	AST	ALT	LDH	Creatinina sérica (media) (mg/dL)				Creatinina anormal (n)	INR (media)			INR anormal (n)
Jin y cols.,(26)	651	RP	AST:29.35(g)/24.4(ng)	ALT:25(g)/21.5 (ng)	LDH:229(g)/210 (ng)	NR	BIL: 0,58 (g)/0,56 (ng)	CR:0,74 (g)/ 0,74 (ng)	NR	ALB: 40.13 (g)/41.5 (ng)	NR	INR: 1.03 (g)/1.02 (ng)	NR	NR			
Shi y cols.,(27)	81	RP	AST: 40.8	ALT: 46.2		AST: 43 (53%)	BIL:0.69	CR: 0,85	NR	ALB:32.9	NR	TP: 10.7	NR	NR			
Wu y cols., (28)	80	RP	AST: 30	ALT: 24	LDH: 226	AST: 3 (3,75%)	ALT: 3 (3,75%)	LDH: 17 (21,25%)	BIL:0,38	CR: 0,88	BIL: 1 (1,25%)	CR: 2 (2,50%)	ALB: 38.3	ALB: 2 (2,50%)	TP: 10.8	NR	NR
Xu y cols.,(29)	62	RP	AST: 26	ALT:22	LDH: 205	AST: 10 (16,1%)	LDH: 17 (27%)	CR: 0,81	CR: 3 (5%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR		
Yang y cols., (30)	52	RP	NR			NR	No sobrevivientes	Sobrevivientes	NR	NR	NR	No sobreviviente	Sobreviviente	TP: 10,9	NR	15/52 (29%)	

Liu y cols., (33)	32	RP	AST: 24.75 ALT: 26.98		NR		BIL: 0,95		NR		ALB: 39		NR	NR	NR	NR	
Chen y cols., (34)	99	RP	AST:34 ALT: 39 LDH: 336		AST: 35 (35%) ALT: 28 (28%) LDH: 75 (76%)		BIL: 0,88 CR: 0,85		BIL: 18 (18%) CR: 24 (24%)		NR		NR	NR	NR	NR	
Huang y cols., (16)	41	PR	UCI AST: 44 ALT: 49 LDH: 400	No UCI AST: 34 ALT: 27 LDH: 281	UCI AST: 8/13 (62%) LDH: 12/13 92%	No UCI AST: 7/28 (25%) LDH: 17/27 (63%)	UCI BIL: 0,81 CR: 0,89	No UCI BIL: 0,63 CR: 0,82	UCI CR: 2/13 (15%)	No UCI CR: 2/28 (7%)	UCI ALB: 27,9	No UCI ALB: 34,7	NR	UCI TP: 12,2	No UCI 10,7	NR	NR

RP: retrospectivo; PR: prospectivo, BIL: bilirrubina; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; CR: creatinina sérica; LDH: lactato deshidrogenasa; ALB: albúmina; TP: tiempo de protrombina, INR: International Normalized Ratio; NR: no reporte; g: pacientes con síntomas gastrointestinales; ng: pacientes sin síntomas gastrointestinales.

Valores de referencia: AST: 15-40 U/L; ALT: 9-50 U/L; LDH: 120-250 U/L; Bilirrubina 0-1,52 mg/dL; Creatinina: hombres: 0,64-1,09 mg/dL y mujeres: 0,46-0,82 mg/dL; albumina: 40-50 g/L; INR: 0,85-1,15.

Realizado por: Samantha Del Rocío Calle Buestán

Tabla 2. Características de los estudios revisados, representación de datos de pacientes graves por infección por Covid-19.

Autor	n total	n pacientes ingresados a UCI	Tipo de estudio	Medias		Anormal (n)	Acotación	Función hepática anormal
				AST (U/L)	ALT (U/L)			
Chen y cols., (34)	99	1	RP	1 AST:1445 ALT: 7590	99 AST:34 ALT: 39	AST: 1 (0,06%) ALT: 1 (0,1%)	Los niveles de AST y ALT se encuentran elevados en 30 y 151 veces respectivamente sobre el valor normal.	NR
Iglesias y cols.,(37)	4	4	RP	AST: 128 ALT: 80		AST: 3 (75%) AST: 3 (75%)	El nivel de AST se encuentra triplicando su valor normal. El valor de ALT se encuentra ligeramente elevado.	NR
Ruan y cols.,(38)	150 Fallecidos: 68 Alta médica:82	41 Fallecidos: 30 Alta médica: 11	RP	Fallecidos AST: 288,9 ALT:170,8	Alta médica AST: 40,7 ALT:48,6	NR	El valor de AST se encuentra 7 veces sobre el valor normal, Valor máximo 1875,5 Los niveles de ALT triplican los valores referenciales. Valor máximo: 991,6.	NR

RP: retrospectivo; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; NR: no reporte.

Valores de referencia: AST: 15-40 U/L; ALT: 9-50 U/L.

Realizado por: Samantha Del Rocío Calle Buestán

Sesgos y limitaciones de los estudios revisados

En líneas generales los estudios revisados fueron retrospectivos y uno fue prospectivo (16) por lo cual el primer sesgo es que no se pueden ajustar las variables según características demográficas, tratamiento, entre otras, de igual manera en su totalidad fueron llevados a cabo en China, por lo tanto, estas representan las principales limitaciones de los artículos examinados, seguidamente cada reporte posee sus particularidades, documentando las más destacadas a continuación:

Jin y cols., describieron como limitación el hecho de no realizar un estudio de cohorte para poder hacer un mejor cuadro de los pacientes, de igual manera faltaría un modelo predictivo para la progresión de la enfermedad y la exposición de los niveles de citocinas (24), del mismo modo Shi y cols., reportaron que una de sus restricciones más importantes es que para el momento de la investigación no se había introducido la prueba de ácido nucleico para la identificación de COVID-19 y 33 individuos fueron diagnosticados mediante los criterios clínicos (27).

En el estudio de Wu y cols., se documentó que dentro de sus limitaciones se encontraba un número restringido de la muestra, adicionalmente estuvo determinado en una región específica cuyos casos fueron más rurales que urbanos, por lo cual los resultados que se obtuvieron en este análisis deberían ser verificados en modelos más grandes y en el cual se incluyan más individuos dentro de la ciudad y datos multicéntricos para conseguir deducciones más precisas (28),

Xu y cols., expusieron dentro de sus limitaciones una muestra pequeña, restricción a una provincia y que los pacientes no contaban en su totalidad con la valoración de laboratorio, teniendo de igual manera sesgo por observación de características clínicas ya que no todos los ingresados cumplían con 10 días de hospitalización (29).

Yang y cols., encontraron en su análisis que estaba limitado debido a una muestra pequeña, por lo cual proponen la realización posteriormente de un estudio de cohorte, de igual manera no se contaba con la totalidad de los registros de los pacientes evaluados (30), mientras que Zhang y cols., reportaron condiciones similares con una población pequeña y a pesar de tener el diagnóstico de enfermedad hepática no se evidenciaron los valores correspondientes al daño a este órgano (20), mientras que Zhou y cols., describieron que no se contó con todas las pruebas de laboratorio para la LDH y tuvieron una muestra pequeña (31).

Wang y cols., refirieron que la limitación fue en primer lugar, la falta de diagnóstico de la carga viral de los pacientes a través de prueba sérica, del mismo modo para la publicación de los resultados la mayoría de los sujetos se encontraban hospitalizados por lo cual no se pueden observar los cambios que pudieran surgir dentro del período restante de internación (32).

Guan y cols., reportaron documentación incompleta de los evaluados, de esta manera se evidenció que en algunos lugares estudiados no se contaba con la infraestructura y condiciones para el manejo de los individuos debido a un aumento considerable de la demanda de los servicios de salud, por lo cual se encuentran restringidos estos hallazgos a estas circunstancias (7), del mismo modo Liu y cols., expusieron como limitantes que la muestra fue pequeña y tenían una baja proporción de sujetos en estado crítico por lo cual se necesitan más análisis para la verificación de estos resultados (33).

Chen y cols., revisaron una población reducida ya que solo en estos se pudo confirmar el caso de COVID-19, por lo cual recomiendan incluir la mayor cantidad de pacientes posibles en este tipo de análisis, del mismo modo no todos los datos clínicos y de laboratorio se encontraron disponibles para poder determinar con mayor precisión las características de los evaluados (34). Huang y cols., identificaron que el diagnóstico de COVID-19 no había sido realizado de forma correcta, siendo este un sesgo en la investigación, también la muestra fue pequeña (16).

DISCUSIÓN

Al revisar la serie de artículos de investigación encontrados se pudieron identificar varios aspectos en relación con la enfermedad hepática, una de estas es que los resultados obtenidos se deben tomar con mucha precaución ya que no en todos los estudios se hicieron comparaciones según severidad, tratamiento recibido o días de estadía hospitalaria, por lo tanto, este representa un sesgo importante al momento de realizar la descripción de asociaciones.

Diversos análisis han demostrado diferentes grados de alteración de los valores hepáticos, principalmente observado por niveles anormales de ALT y AST asociados eventualmente a un ligero incremento de la bilirrubina total, en los estudios presentados en esta revisión la frecuencia de ALT elevada varió entre 3,75% (28) y 48% (31), del mismo modo la AST alterada osciló entre 3,75% (28) y 62% (16), mientras que el reporte más alto de LDH elevada fue de 98% (31), es importante destacar que los valores alterados de estas enzimas se evidenciaron en pacientes en estados críticos.

Se plantea un análisis basado en el estudio de daño hepático asociado a la gravedad de la infección por Covid -19, incluyendo en la muestra a pacientes graves, ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos, con requerimiento de ventilación mecánica y fallecidos; este análisis determina la existencia de una relación entre la alteración de las transaminasas AST/ALT y la severidad de la enfermedad por SARS-COV2, demostrando que en pacientes en quienes la infección por Covid-19 es severa o crítica los niveles de AST/ALT se incrementan considerablemente, llegando a encontrándose niveles de AST y ALT que se disparan hasta 30 y 151 veces respectivamente sobre su valor normal (34), demostrando un daño hepático marcado. Además de permitir una diferenciación entre pacientes con infección severa y no severa, esclareciendo que en el primer grupo antes descrito los valores de transaminasas se elevan llegando a alcanzar niveles de hasta 7 y 3 veces sobre el valor normal de AST y ALT respectivamente a comparación de pacientes con infección por Covid-19 no severa (38). Se propone que la alteración de las pruebas hepáticas, en especial transaminasas, bilirrubina y albúmina; se vincula con la infección por SARS-CoV2 en pacientes graves, ya que en su fase más severa se desencadena una replicación viral dentro de los hepatocitos, desencadenando una citotoxicidad directa, provocando un daño hepatocelular. Además, se puede deducir su relación con el uso de fármacos, con características hepatotóxicas, tales como cloroquina, remdesivir, ritonavir/lopinavir, entre otros (24, 25).

En este orden de ideas los niveles elevados de ALT y los reducidos de albúmina en pacientes con COVID-19 pueden estar asociados a un mayor riesgo de mortalidad, sin embargo, se necesitan estudios más profundos en los cuales se pueda identificar si son predictores independientes, hasta la fecha no está claro si las alteraciones en estos individuos se deben a la enfermedad propiamente dicha o a la influencia de otras circunstancias como administración de medicamentos, estadías largas en UCI, entre otras (31), a pesar de que en los informes evaluados se reportaron 5 (7,16,30–32) en los cuales se hizo una comparación entre sujetos graves y no graves es importante documentar que es indispensable que al valorar personas con COVID-19 se puedan realizar subdivisiones de análisis acordes con la severidad del caso y de esta manera poder identificar si las alteraciones hepáticas se deben a un mayor grado de inflamación o a otro aspecto relacionado ya sea con la infección o con el tratamiento.

La lesión hepática en el contexto de COVID-19 representa un desafío especial para el médico, la alteración global de este órgano solo se expuso en dos artículos siendo en uno de 29% (30) y en el otro de 28,6% (20), sin embargo se debe tener en consideración que con frecuencia no se posee el dato de si el sujeto tenía una patología en el hígado previamente, del mismo modo varios de los medicamentos utilizados para el tratamiento de las variantes moderadas y severas del COVID-19 poseen su propio perfil de toxicidad hepática (35), lo cual hace indispensable que al momento de estudiar la funcionalidad de este órgano se tomen consideración los medicamentos que se están usando.

Del mismo modo una proporción de los pacientes que experimentan un cuadro clínico crítico pueden tener múltiples factores que los hacen proclives a un padecimiento hepático, tal como lo indicaron en un análisis realizado por Cai y cols., en donde se informó que los individuos con pruebas hepáticas anormales tenían un riesgo mayor de progresar a enfermedad grave y que los efectos perjudiciales sobre el hígado relacionados principalmente con ciertos medicamentos utilizados durante la hospitalización deben ser monitoreados y evaluados con regularidad (36).

La interpretación de los resultados actuales debe ser reservada, ya que muchos análisis preliminares no han sido examinados con metodologías estadísticas profundas, adicionalmente no se han cumplido con rigurosidad los criterios de inclusión y exclusión. Consecuentemente, estos hallazgos no deben utilizarse como datos irrefutables para regir nuestra práctica clínica.

El COVID-19 es una patología pandémica emergente con numerosas características poco claras, por lo cual amerita realizar mayores análisis con el fin de comprender más sobre las manifestaciones hepáticas que pueden surgir, incluyendo pacientes con comorbilidad, en especial las relacionadas con este órgano, aquellos con reserva hepática disminuida, los que recibieron trasplante hepático y los que no tienen lesiones hepáticas conocidas.

LIMITACIONES

Los informes revisados en la presente investigación se encontraron limitados a China, esto debido a que al ser este país el epicentro de la infección por COVID-19 fue en donde se comenzaron a realizar las primeras exploraciones en relación de las características de los pacientes, de igual manera se pudo evidenciar que a pesar que en los análisis se expusieran los valores de funcionalidad hepática, el reporte de función alterada como tal fue restringido a pocos artículos, así mismo no en todos los análisis se compararon los sujetos según severidad, mientras que aún no se cuenta con un reporte que compare el tratamiento recibido y el perfil funcional del hígado, ya que es reconocido el papel deletéreo que ciertos medicamentos utilizados en el manejo del COVID-19 pueden tener sobre el hepatocito, en este mismo orden de ideas los artículos representaron pequeñas muestras por lo cual los resultados obtenidos se deben abordar con cuidado y se recomienda la ejecución de modelos de estudios más completos, en los cuales se incluyan descripciones de cohorte, casos y controles, entre otros que permitan reportar hallazgos certeros en relación a esta problemática.

CONCLUSIÓN

Luego de la revisión de los artículos científicos publicados en el contexto de la enfermedad hepática y el COVID-19 se pudo evidenciar que, a pesar de lo limitado de las muestras, en la mayoría de los estudios se observó que existía una alteración de los niveles de funcionalidad hepática, del mismo modo en aquellos en los cuales se indicó la frecuencia, esta fue mayor al 20%, sin embargo algunos de los descubrimientos refieren que la relación se encuentra determinada por los medicamentos que son administrados a los individuos y al daño hepático que estos pueden inferir, dicho esto se necesitan más investigaciones que permitan valorar dichos descubrimientos y se recomienda efectuar un estudio de cohorte en el cual se comparen a los sujetos, según severidad, días de estadía, hospitalización, unidad de cuidados intensivos, tratamiento recibido y evolución, lo que permitirá de forma clara verificar si el vínculo de la enfermedad hepática y COVID-19 es debido al proceso fisiopatológico viral o depende de otros factores, con esto posteriormente se podrán hacer modificaciones en el manejo del paciente acordes a los hallazgos que se obtengan.

FINANCIAMIENTO

Esta revisión bibliográfica no tuvo financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. OMS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. 2020.
3. Fehr A, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Coronaviruses [Internet]. 12 de febrero de 2015]; 1282:1-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369385/>
4. Noy I, Shields S. The 2003 Severe Acute Respiratory Syndrome Epidemic A Retroactive Examination of Economic Costs [Internet]. Asian Development Bank; 2019 oct. 21. Disponible en: <https://www.adb.org/publications/sars-epidemic-2003-examination-economic-costs>
5. Modjarrad K. Treatment strategies for Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Virus Erad [Internet].;2(1):1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745090/>
6. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. J Med Virol. 24 de abril de 2020;
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
8. Chan J, Yuan S, Kok K, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet [Internet]. 15 de febrero de 2020;395(10223):514-23. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/abstract)

9. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis*. 11 de 2020;221(11):1770-4.
10. Baggett T, Keyes H, Sporn N, Gaeta J. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston. *JAMA* [Internet]. 2 de junio de 2020;323(21):2191-2. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765378>
11. Arons M, Hatfield K, Reddy S, Kimball A, James A, Jacobs J, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de mayo de 2020;382(22):2081-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
12. Gandhi R, Lynch J, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. [Internet]. 24 de abril de 2020;0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>
13. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de marzo de 2020];25(10):2000180. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
14. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 26 de marzo de 2020.
15. Goyal P, Choi J, Pinheiro L, Schenck E, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* [Internet]. 17 de abril de 2020;0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
16. 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* [Internet]. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract)

17. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet]. mayo de 2020;27(5):1451-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41418-020-0530-3>
18. Siddiqi H, Mehra M. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 20 de marzo de 2020; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118652/>
19. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int.* junio de 2020;40(6):1321-6.
20. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet* [Internet]. 1 de mayo de 2020;5(5):428-30. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(20\)30057-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(20)30057-1/abstract)
21. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004.
22. Morgan K, Samuel K, Vandeputte M, Hayes P, Plevris J. SARS-CoV-2 Infection and the Liver. *Pathogens.* 2020;1(9):1-10.
23. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports* [Internet]. junio de 2020;2(3):100113. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555920300471>
24. Samada M. Daño hepático por la COVID-19. *CIMEQ.* [Internet]. junio de 2020;1(10):7. Disponible en: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
25. León J. Implicaciones hepáticas en la pandemia por COVID-19. *Rev Col Gastroenterol.* [Internet]. 2020;35(1):30-16. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572020000500030&lng=en. <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.535>.
26. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-

- 19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* [Internet]. junio de 2020;69(6):1002-9. Disponible en: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-320926>
27. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de abril de 2020;20(4):425-34. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30086-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30086-4/abstract)
28. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin Infect Dis*. 29 de febrero de 2020;
29. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, 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*. 19 de febrero de 2020;368:m606.
30. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Resp Med* [Internet]. 1 de mayo de 2020;8(5):475-81. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/abstract)
31. 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* [Internet]. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/abstract)
32. 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* [Internet]. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
33. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, Zhang HG, Yue HM, Chen ZH, et al. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Bing Za Zhi*. 20 de febrero de 2020;28(2):107-11.

34. 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* [Internet]. 15 de febrero de 2020;395(10223):507-13. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/abstract)
35. Boeckmans J, Rodrigues R, Demuyser T, Piérard D, Vanhaecke T, Rogiers V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol* [Internet]. abril de 2020;94(4):1367-9. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00204-020-02734-1>
36. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol.* [Internet]. abril de 2020; S016882782030218X. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882782030218X>
37. Iglesias S, Aroca G, Velez M, Cadena A, Cadena A, Correa M, et al. Reporte de 4 casos COVID-19 hospitalizados en unidad de cuidados intensivos en una institución hospitalaria en Barranquilla, Colombia. *Rev. Colomb. Nefrol.* [Internet]. abril de 2020; 7 (2). Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/420>
38. Ruan, Q, Yang, K, Wang, W. et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020: 46; 1294–1297. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06028-z>

GLOSARIO

Coronavirus: familia de virus con capacidad de transmitirse de los animales a las personas. Producen cuadros clínicos que van desde el resfriado común hasta enfermedades más graves.

Covid-19: enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto recientemente.

Alanina aminotransferasa: enzima que se encuentra principalmente en el hígado. Se libera frente al daño de células hepáticas en el torrente sanguíneo.

Gamma-glutamyl-transferasa: enzima que se encuentra en muchos órganos del cuerpo. Forma parte de las pruebas de función hepática. Es indicador de enfermedad hepática como hepatitis o cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes o pancreatitis.

Lactato deshidrogenasa: es una enzima que se encuentra en prácticamente todos los tejidos del cuerpo humano. Incrementa sus valores en sangre consecuente a daño de tejidos por una lesión o una enfermedad.

Albumina: proteína producida por el hígado. Mantiene el líquido dentro del torrente sanguíneo sin que se filtre a otros tejidos; y transporta sustancias por el cuerpo, como hormonas, vitaminas y enzimas.

Tiempo de protrombina: es un examen de sangre que mide el tiempo que tarda el plasma en coagularse.

Bilirrubina: pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la degradación de la hemoglobina.

Creatinina: producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.

AUTORIZACIÓN PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **SAMANTHA DEL ROCÍO CALLE BUESTÁN**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No.0105674311**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR COVID-19”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de Julio de 2020



SAMANTHA DEL ROCÍO CALLE BUESTÁN
C.I.0105674311