



RESUMEN PILDORA: Alteración hepática por COVID-19.

Autor: Christie Perelló

La infección por el virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia en marzo del 2020. Es el tercer Coronavirus que provoca infección grave en los seres humanos. Esta pandemia, al día 14 de enero 2020, ha provocado casi 2 millones de muertes en todo el mundo. En España, se han superado los 2 millones de infectados con 53 mil fallecidos.

El SARS-CoV-2 penetra en el huésped a través de su proteína estructural de pico (proteína S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) junto a la serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral y activa la proteína S del virus, permitiendo así la entrada del coronavirus en las células huésped, afectando de esta manera a las células epiteliales nasales, bronquiales y a los neumocitos. Estos receptores ACE2 se encuentran en múltiples órganos, incluyendo el tracto digestivo e hígado, es por esto que hasta un 60% de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales (anorexia, diarrea, náuseas y vómitos) y una proporción significativa, presenta alteración de la bioquímica hepática. Durante las pandemias anteriores por SARS y MERS, se reportó que alrededor de un 60% de los pacientes desarrollaron diversos grados de daño hepático. En la pandemia actual, de manera general, la incidencia de bioquímica hepática elevada en pacientes hospitalizados con COVID-19, principalmente AST y ALT varía de un 14-53%, en particular en aquellos con enfermedad grave.

La lesión hepática asociada a COVID-19 se define como cualquier daño hepático que se produzca durante la progresión de la enfermedad y el tratamiento de COVID-19 en pacientes con o sin enfermedad hepática preexistente.



¿Cómo ocurre la alteración hepática por la COVID-19?

A día de hoy, esta alteración se puede atribuir a múltiples factores que incluyen: *Daño inmunomediado*, como consecuencia de la respuesta inflamatoria grave por COVID-19: los biomarcadores de inflamación, incluida la proteína C reactiva (PCR), ferritina sérica, LDH, dímero D, IL-6, IL-2, se han encontrado en múltiples estudios significativamente elevados en pacientes graves con COVID-19. 2) *Citotoxicidad directa*, como consecuencia de la replicación viral activa en las células hepáticas: el SARS-CoV-2 se une a las células diana a través de ACE2. Este receptor se expresa a nivel hepático particularmente en las células epiteliales biliares. 3) *Anoxia*, el sello distintivo de la COVID-19 es la insuficiencia respiratoria. La hepatitis hipóxica como consecuencia de la anoxia es, por tanto, frecuente en los casos graves. 4) *Hepatotoxicidad inducida por fármacos*, los diversos tratamientos que se han empleado y se emplean, como por ej.: Cloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir, Tocilizumab, etc, suponen un potencial riesgo de lesión hepática. Otro escenario que puede ocurrir en estos pacientes, aunque poco frecuente, pero se debe tener en cuenta es que, puede ocurrir reactivación de enfermedad hepática preexistente. Los fármacos biológicos como Tocilizumab y Baricitinib pueden provocar la reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB) y, por tanto, provocar lesiones hepáticas y deterioro de la función. La evolución de los pacientes con alteración hepática es satisfactoria, ya que suelen parecer transitorias y el daño hepático grave es raro.

En diversos estudios se ha observado que la biopsia hepática de pacientes fallecidos a consecuencia de la COVID-19, mostraron datos de esteatosis microvesicular moderada y actividad lobulillar y portal leve, lo que indica que la lesión podría haber sido causada por una infección por SARS-CoV-2 o por una lesión hepática inducida por fármacos, aunque estos hallazgos a día de hoy son inespecíficos.



¿Qué implicaciones pronósticas tiene?

Como se ha mencionado, la alteración hepática en los pacientes afectados por la COVID-19 por lo general es leve y temporal, aunque se recomienda una vigilancia estrecha en todos los pacientes. En un estudio multicéntrico en Madrid en el que se incluyó una cohorte de 373 pacientes hospitalizados por COVID-19 y 50 ambulatorios se llevó a cabo un análisis sobre el patrón, la evolución y la utilidad clínica de la alteración de las enzimas hepáticas en estos grupos. En este estudio se observó una mayor elevación del perfil hepático basal en aquellos pacientes que requirieron hospitalización en comparación con aquellos que no, y lo más interesante es que aquellos pacientes que presentaron niveles más elevados de AST>GGT>ALT requirieron mayor ingreso en la unidad de cuidados intensivos y soporte ventilatorio y esto se relacionó con un peor pronóstico.

¿Cómo afecta a los pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente?

Dada la mayor expresión de los receptores ACE2 en los colangiocitos, el hígado es una diana potencial para el SARS-CoV-2. Se ha puesto de manifiesto que posiblemente los pacientes con cirrosis son más susceptibles de adquirir la infección debido a la desregulación inmune que presentan, sin embargo, esto a día de hoy no parece ser así y aun es cuestión de debate. Poco se ha descrito sobre la etiología de estos pacientes, pero si se ha relacionado que la presencia de ciertos factores de riesgo como: enfermedad cardiovascular, renal, diabetes mellitus se asocian con una mayor mortalidad y un curso más grave de COVID-19.

De manera global, en diversos estudios se ha publicado que la prevalencia de enfermedades hepáticas preexistentes en pacientes con COVID-19 es del 2-11%. En un estudio de cohorte realizado en China donde se incluyeron 1099 pacientes, mostró que un 2,1% de los casos tenían Hepatitis B preexistente. Datos de 2 registros internacionales en los que se incluyó 386 pacientes con cirrosis, se observó que la mortalidad fue mayor en los pacientes cirróticos versus no cirróticos (32% vs 8%) y que esto fue inversamente proporcional al estadio Child-Pugh. Que los factores relacionados



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

con la muerte fueron la edad, el estadio Child-Pugh, la cirrosis y la enfermedad hepática relacionada con el alcohol. En este estudio, un 46% de los pacientes presentaron descompensación hepática aguda y la mitad de estos tuvieron insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

En los pacientes trasplantados hepáticos, así como aquellos con hepatitis autoinmune se cree que pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos debido a la inmunosupresión y a la coexistencia de otras comorbilidades, pero esto no está claro. Sin embargo, algunos artículos describen el posible efecto inmunomodulador de los inmunosupresores, que provocaría una disminución en la activación de la cascada inflamatoria que presentan los pacientes infectados de coronavirus, pero podría llevar a un aumento en la carga viral y a un retraso en la recuperación de la enfermedad. Un estudio prospectivo Español, donde incluyeron 111 pacientes con trasplante hepático y COVID-19 observaron que un 86,5% requirió hospitalización, 10,8% ingresó en la UCI y 19,8% necesitó soporte ventilatorio. La tasa de mortalidad en este estudio fue del 18%. El factor predictor independiente de COVID-19 grave fue el tratamiento con Micofenolato a dosis elevadas (>1000 mg/día). Sin embargo, este efecto deletéreo no se observó en pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina o everolimus y que la retirada completa de la inmunosupresión no mostró ningún beneficio.

Referencias

- Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. July 10, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839
- Luis Téllez, Rosa María Martín Mateo. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.06.006
- COVID-19 and the liver. Journal of Hepatology 2020 vol. 73 j 1231–1240.
- Clinical insights for hepatology and liver transplant providers during the covid-19 pandemic. www.AASLD.ORG | Released April 7, 2020.
- Fix OK, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. Hepatology. 2020.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

- Jian Sun, Alessio Aghemo, Alejandro Forner. COVID-19 and Liver disease. Liver international April 2020. doi.org/10.1111/liv.14470
- E. Schaefer et al. Interrelationship between coronavirus infection and liver disease. Clinical Liver Disease, Vol: 15, May 2020.
- A. Saviano. Liver disease and COVID-19: from Pathogenesis to Clinical Care. doi.org/10.1002/HEP.31684.
- Ampuero Javier et al. Impact of liver injury on the severity of COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig 2020. doi:10.17235/reed.2020.7397/2020.
- Thomas Marjot et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. Journal of Hepatology. doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024
- Moon AM et al, Journal of Hepatology, Journal Pre-proof. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
- Jordi Colmenero. Journal of Hepatology 2021 vol. 74 j 148–155