



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



CARTA CIENTÍFICA

Afectación hepática asociada a SARS-CoV-2: a propósito de un caso



Liver injury associated with SARS-CoV-2: A case report

El SARS-CoV-2 es el protagonista de la actual pandemia declarada por la OMS en marzo de 2020. En la actualidad se han alcanzado más de 165 millones de casos notificados en todo el mundo y más de 3 millones de casos en España¹.

La enfermedad por coronavirus, denominada COVID-19, puede afectar a múltiples órganos. Se ha descrito la internalización del virus en las células a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, que presenta una alta expresión en las células hepáticas, especialmente en los colangiocitos, con una alta afinidad por la proteína espiga del SARS-CoV-2. La elevación de las enzimas hepáticas en la COVID-19 puede estar relacionada con la respuesta inflamatoria, con la existencia de una hepatopatía crónica subyacente o con la toxicidad producida por los fármacos empleados habitualmente².

Se han observado alteraciones hepáticas y una mayor gravedad de la infección en pacientes con hepatopatía crónica previa. La *metabolic-associated fatty liver disease* (MAFLD, «enfermedad hepática grasa de origen metabólico») representa una de las etiologías más prevalentes de hepatopatía crónica, y se han descrito casos de mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave, mayores alteraciones hepáticas durante el ingreso, y un tiempo de eliminación del virus más prolongado en estos pacientes, en comparación con personas sin MAFLD³. Asimismo, se han evaluado recientemente varios métodos no invasivos para determinar el grado de fibrosis en pacientes con COVID-19 y MAFLD, observando que aquellos pacientes con MAFLD y datos de fibrosis en las escalas de FIB-4 o *NAFLD fibrosis score* tienen una COVID-19 más grave, independientemente de otras comorbilidades asociadas al síndrome metabólico⁴.

Presentamos el caso de una paciente mujer de 60 años, con antecedentes médicos de tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, psoriasis, sobrepeso (IMC 25,4) y esteatohepatitis no alcohólica (hipertransaminasemia estable en los últimos 10 años, con serologías, autoinmunidad, metabolismo del hierro y ceruloplasmina normales, y ecografía compatible con esteatosis) sin datos de fibrosis avanzada en último control en 2017 (FIB-4: F2; *NAFLD fibrosis score*: indeterminado). La paciente presenta un cuadro

de astenia y fiebre en relación con infección por coronavirus (PCR para SARS-CoV-2 positiva), ingresando ante la aparición de ictericia mucocutánea de origen intrahepático (ecografía abdominal sin dilatación de la vía biliar) y empeoramiento del estado general a los 10 días del inicio de los síntomas.

Se observaron datos clínicos y analíticos de insuficiencia hepática aguda con hiperbilirrubinemia de hasta 20 mg/dl e hipertransaminasemia con predominio de colestasis, asociada a coagulopatía. Por este motivo se amplió el estudio con tomografía computarizada –sin hallazgos relevantes–, serologías de virus hepatotropos y autoinmunidad hepática, que fueron negativas. La causa tóxica (*Drug-Induced Liver Injury*) resultaba poco probable, dado que la paciente había estado en tratamiento sintomático con metemizol y paracetamol a dosis no hepatotóxicas (3 g/día). Asimismo, se evidenció insuficiencia renal aguda (creatinina sérica de hasta 2,5 mg/dl, con aumento mayor de 2 veces respecto al valor basal), con mejoría escasa en las primeras 48 h pese a la instauración de fluidoterapia (1.000 cc/día), y se inició tratamiento expansor con albúmina a dosis de 1 g/kg/día. A los 17 días del inicio de los síntomas, la paciente presentó un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que motivó ingreso en la unidad de cuidados intensivos con intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva durante una semana. En el estudio de imagen por tomografía computarizada se observaron infiltrados pulmonares periféricos con cultivos negativos, incluidos los tomados en broncoscopia, si bien la paciente había sido tratada con piperacilina-tazobactam ante la sospecha de sobreinfección bacteriana. Se asoció, en el momento del ingreso en la unidad de cuidados intensivos, remdesivir (100 mg/día durante 5 días), dexametasona (20 mg/día) y plasma hiperinmune (dosis única). La paciente desarrolló una alteración del nivel de consciencia fluctuante, con bradipsiquia, desorientación y asterixis, descartando alteraciones metabólicas y enfermedad intracraneal (mediante tomografía computarizada y resonancia magnética cerebrales) y siendo valorada por neurología; destacaba únicamente un aumento de los valores de amonio. La paciente presentó una mejoría clínica progresiva tanto del cuadro respiratorio como del hepático, cerebral y renal, siendo posible el alta a los 12 días del ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

La COVID-19 severa se ha asociado a una disregulación de la respuesta inmune, con una reacción tipo síndrome de activación macrófaga y una liberación excesiva de citocinas que pueden llevar a un fallo multiorgánico. El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2 en adultos es

una complicación rara y grave de la COVID-19 que carece de un manejo y tratamiento estandarizados. Se caracteriza por un aumento de los biomarcadores de inflamación en las pruebas de laboratorio (tales como proteína C reactiva, LDH, ferritina sérica, dímero-D e IL-6), fallo de varios órganos e infección por SARS-CoV-2 activa o reciente, en ausencia de una afectación pulmonar grave⁵.

Por lo tanto, planteamos el diagnóstico de insuficiencia hepática en el contexto de un trastorno

multiorgánico (hepático, renal y neurológico) en una paciente con COVID-19 y un síndrome inflamatorio multisistémico. Los datos clínicos y analíticos son concordantes (tabla 1) y lo es también la respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor. Se trata de una complicación grave con escasa literatura actualmente, que necesita futuras investigaciones para optimizar el manejo diagnóstico y terapéutico de este síndrome.

Tabla 1 Evolución clínica y analítica

	Basal	Día 1 Inicio de síntomas en domicilio	Día 10 Ingreso en planta hospitalaria	Día 15	Día 17 Ingreso en UCI	Día 37 Al alta	Día 67 Control ambulatorio
Clínica		Fiebre y astenia PCR SARS-CoV-2 +	Ictericia	Oliguria	Alteración del nivel de consciencia Insuficiencia respiratoria aguda	Asintomática	
Laboratorio							
Bilirrubina (0,2-1,1) mg/dl	0,44		7	12,02	20,49	1,17	0,41
AST (0-31)/ALT (0-33) U/l	42/55		159/90	68/38	55/25	23/32	37/22
GGT (0-40)/FA (35-104) U/l	49/71		858/268	574/223	579/228	262/122	62/81
Albúmina (3,5-5,2) g/dl	4,04			1,35		2,52	3,49
Ion amonio (10-82) µg/dl					114		
LDH (135-225) U/l			268	382	364	153	
Triglicéridos (< 200) mg/dl			243			345	
Urea (0,21-0,43) g/l	0,35		0,58	0,77	0,61	0,34	0,23
Creatinina (0,5-0,9) mg/dl	0,86		1,05	2,07	1,86	0,89	0,81
Hemoglobina (13-17,4) g/dl			13,7	11,9	10,4	9	10,7
Neutrófilos (1,6-7) mil/mm ³			3,8	2,3	6,5	3,4	2,2
Plaquetas (150-400) mil/mm ³	122		129	89	48	165	202
INR (0,8-1,2)	0,97		1,43	1,5	1,44	1,07	0,95
Fibrinógeno (200-400) mg/dl			938	624	697	471	365
Dímero D (< 500) ng/ml			2.746		14.423	1.499	
IL-6 (0-5) pg/ml			> 120		> 120	< 3,75	
Ferritina (30-400) ng/ml			2.384	1.688	1.827	869	645
VSG 1.ª hora (0-15) mm			76				
PCR (0,2-6,1) mg/l			240	314	235	56	13
Sedimento de orina							
Proteínas (análisis cualitativo)					Indicios		Negativo
Tratamiento recibido		Paracetamol Metamizol	Piperacilina- tazobactam		Remdesivir Dexametasona Plasma hiperinmune		

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Enfermedad por nuevo coronavirus, COVID-19. Situación actual. Madrid: MSCBS; 2021. [consultado 31 May 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>.
2. Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, Fracanzani A. MAFLD in COVID-19 patients: An insidious enemy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14:867–72, <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2020.1801417>.
3. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73:451–3.
4. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, Wang XB, Yan HD, Sun QF, et al. Detrimental effects of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio on severity of COVID-19. *Diabetes Metab*. 2020;46:505–7.
5. Davogusto GE, Clark DE, Hardison E, Yanis AH, Lowery BD, Halasa NB, et al. Characteristics associated with multisystem inflammatory syndrome among adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.10323>, e2110323.

Nuria Saura^{a,*}, María Hernández^a, Raúl Velamazán^a, Sandra García^a, Gonzalo Hijos^a, Daniel Abad^a, Enrique Alfaro^a, Pablo Cañamares^b, Samuel Jesús Martínez-Domínguez^a, Viviana Laredo^a, Cristina Borao^a y Luis Cortés^a

^a *Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España*

^b *Hospital San Jorge, Huesca, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nsaura@salud.aragon.es (N. Saura).