



*Este documento fue preparado (en Marzo/Abril, 2020) por y para profesionistas médicos de MGH (clínicos, cuidadores) y se esta poniendo a la disposición publica puramente para propósitos informacionales, en el contexto de la emergencia de salud relacionada a COVID-19 (también conocida como el coronavirus) y en conexión con el estado de emergencia declarado por el Gobernador del Estado de Massachusetts y el Presidente de los Estados Unidos. Este no es un intento de sustituir la practica medica o sustituto del ofrecimiento de cualquier servicio medico profesional. Además, el contenido no busca ser completo, exhaustivo, o un sustituto para el consejo, diagnostico, o tratamiento medico profesional. La información aquí presentada deberá ser adaptada a cada paciente especifico basado en el juicio profesional independiente del medico tratante considerando las necesidades del paciente, los recursos disponibles en la localidad donde se están ofreciendo los servicios médicos profesionales (institución de salud, clínica ambulatoria, oficina medica, etc.), y cualquier otra circunstancia única. Esta información no deberá ser usada para reemplazar, sustituir, o anular el juicio de un medico profesional calificado.*

*Este sitio de internet puede contener materiales o enlaces a terceros para su información y conveniencia. Partners no es responsable de la disponibilidad, certeza, o contenido de cualquiera de los materiales o sitios de internet de terceros y no los endosa. Antes de acceder esta información o sitios de internet de terceros, puede ser que le pidan acceder a términos o condiciones adicionales proveídas por esos terceros que gobiernan el acceso y uso a esos sitios de internet.*

1. La seguridad de las estatinas para uso en pacientes infectados con COVID-19. La atorvastatina 40 mg diarios se esta considerando para uso terapéutico en el tratamiento de COVID-19.

COVID-19 ha sido reportado como causante de la elevación de las enzimas hepáticas en 15-53% de los pacientes [1,2]. El perfil de las anomalías hepáticas bioquímicas es mas comúnmente la elevación de aminotransferasas (AST and ALT), con elevación ocasional de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total [1-3]. Solo ha habido 1 caso reportado de daño hepático severo en el contexto de infección por COVID-19, con ALT alcanzando 7590 U/L y AST 1445 U/L, pero no hay detalles sobre los diagnósticos y medicamentos adicionales del paciente [4]. El daño hepático parece ser mas común en pacientes con casos severos de COVID-19.

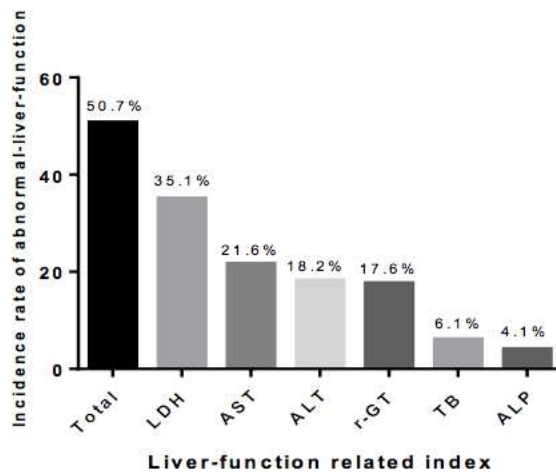


Figura de bibliografía 2.



**Table 2. Radiographic and Laboratory Findings.<sup>a</sup>**

Variable	All Patients (N = 1099)	Disease Severity		Presence of Composite Primary End Point	
		Nonsevere (N = 926)	Severe (N = 173)	Yes (N = 67)	No (N = 1032)
Aspartate aminotransferase >40 U/liter	168/757 (22.2)	112/615 (18.2)	56/142 (39.4)	26/52 (50.0)	142/705 (20.1)
Alanine aminotransferase >40 U/liter	158/741 (21.3)	120/606 (19.8)	38/135 (28.1)	20/49 (40.8)	138/692 (19.9)
Total bilirubin >17.1 μmol/liter	76/722 (10.5)	59/594 (9.9)	17/128 (13.3)	10/48 (20.8)	66/674 (9.8)

Figura adaptada de bibliografía 3.

Sabemos que el virus SARS de China en 2002 se encontró en el parénquima y el endotelio vascular del hígado. El virus SARS usó al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) para la entrada celular, y este receptor se encuentra de abundancia en el hígado [1]. Los estudios del mecanismo del daño hepático relacionado a COVID-19 son limitados, pero se sospecha que COVID-19 también utiliza el receptor ECA2 para entrar a las células [1]. El análisis postmortem de un paciente con COVID-19 reveló esteatosis microvacuolar moderada y actividad lobular y portal leve. Ya sea que estos cambios se atribuyen a COVID-19 o son el resultado de otra razón como daño hepático por medicamentos aun no se sabe [5].

Según el recurso NIH Liver Tox y su bibliografía, la atorvastatina (por ejemplo) se asocia con una elevación leve y transitoria de ALT y/o AST en 1-3% de los pacientes. Las elevaciones de transaminasa más de 3 veces del límite superior de lo normal ocurren en 0.7% de los casos aunque es más alta (2.3%) con dosis más elevadas de atorvastatina como 80 mg diarios. La mayoría de las elevaciones de enzimas hepáticas se solucionan solas sin la necesidad de ajustar la dosis. La atorvastatina lleva al daño hepático en un 1:3000-1:5000 de los casos. La presentación de la hepatotoxicidad por atorvastatina puede ser colestatica (más común), hepatocelular, o mixta. La atorvastatina muy raramente puede inducir hepatitis autoinmune. El daño típicamente ocurre dentro de los primeros 5 meses de iniciar o aumentar la dosis de estatina.

El riesgo de Daño Hepático Inducido por medicamentos relacionado a las estatinas no es más alto en pacientes con anomalías hepáticas de base en comparación con pacientes sin anomalías. Un estudio comparó 342 pacientes con anomalías en enzimas hepáticas de base versus 1437 sin problemas quienes fueron iniciados en terapia con estatinas. No se demostró una diferencia entre el desarrollo de elevación severa de enzimas hepáticas entre los grupos, y esto ocurrió en 0.6% de los casos [6]. El grupo con enzimas hepáticas anormales tuvo más probabilidades de presentar elevaciones leves a moderadas de enzimas hepáticas al comenzar la estatina, en una tasa de 4.7%. La elevación severa se define aquí como BT > 3 mg/dL o ALT o AST 10 veces más del límite superior normal o de la base del paciente. Personas con hepatitis B o C fueron excluidas del grupo de enzimas hepáticas anormales.

Proponemos la siguiente estrategia de monitoreo hepático para pacientes que comienzan estatinas para tratar COVID-19: no inicie terapia de estatinas en pacientes ya presentan elevación de AST y ALT 3 veces del límite superior normal (por ejemplo, ALT > 165 U/L, AST 120



U/L) o ALP y BT 3 veces arriba del limite superior normal (ALP > 345 U/L, or BT > 3.0 mg/dL) a menos que aprobado por un hepatólogo. Monitoree las enzimas hepáticas diariamente mientras se administre terapia de estatina para pacientes con COVID y discontinúe la estatina si la AST y ALT exceden 5 veces sobre el limite superior normal (por ejemplo, ALT > 275 U/L, AST 200 U/L) o ALP y BT exceden 3 veces sobre el limite alto de lo normal (ALP > 345 U/L, o TB > 3.0 mg/dL). La terapia de estatinas se debe interrumpir hasta que las enzimas hepáticas regresen por debajo de estos valores.

2. Propuesta para monitoreo hepático para pacientes que comienzan Remdesivir:

Proponemos la siguiente estrategia de monitoreo hepático para pacientes que inician terapia con Remdesivir para COVID-19: no comience Remdesivir en pacientes ya con elevaciones de AST y ALT 5 veces arriba del limite superior normal (por ejemplo, ALT > 275 U/L, AST 200 U/L) o ALP y BT 3 arriba del limite superior normal (ALP > 345 U/L, o TB > 3.0 mg/dL). Monitoree las enzimas hepáticas a diario mientras administra terapia con Remdesivir terapia para COVID y detenga la terapia si las enzimas hepáticas superan los valores normales. La terapia de Remdesivir debe detenerse hasta que las enzimas hepáticas han bajado mas allá de estos valores y su reinicio debe ser decidido caso por caso.

3. Evaluación de enzimas hepáticas anormales en personas con COVID-19 probable o confirmado.

- COVID-19 se asocia con elevación de enzimas hepáticas en 15-53% de pacientes
- Los patrones son usualmente elevaciones leves de AST y ALT
- El daño hepático severo parece ser raro
- La prueba de PCR para hepatitis B y C debe ser evitada a menos que haya factores de riesgo o que sea necesario para el protocolo de tratamiento COVID
- El ultrasonido hepático NO debe hacerse a menos que haya sospecha por obstrucción biliar, colangitis, o trombosis venosa
- Considere los medicamentos que podrian causar elevación de enzimas hepáticas
- Monitoree las enzimas hepáticas a diario y consulte a hepatología si tiene elevación 5 veces sobre el nivel superior normal o si hay una elevación rápida

Bibliografía:

1: Xu et al, Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver International, 2020.

2: Fan Z, Chen L, Li Jun et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage[J]. medRxiv 2020.02.26.20026971; in press. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>

3: Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020.

**Versión 1.0, 4/6/2020**

© Copyright 2020 The General Hospital Corporation. All Rights Reserved.



4: Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*,2020,395(10223):507-513.

5: Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020. [Feb 24]; [13]. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

6. Chalasani et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*, 2004.