



Daño hepatocelular por SARS-CoV-2: elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia y estrategias terapéuticas antivirales

Hepatocellular damage caused by SARS-CoV-2: elevated transaminases, hyperbilirubinaemia, and antiviral therapeutic strategies

Eliana Camila Pudemag-Altamirano
elianapa66@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0009-8021-8272>

María Ilusión Solís-Sánchez
ua.mariass79@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0001-8290-2926>

Shirley Carolina Flores-Guillén
shirleyfg30@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0009-5588-7343>

RESUMEN

Objetivo: Analizar el daño hepático en pacientes con COVID-19, sus mecanismos fisiopatológicos y el manejo terapéutico antiviral. **Método:** Se realizó revisión sistemática siguiendo directrices PRISMA en PubMed, Scopus y Web of Science. Se incluyeron estudios originales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas publicados desde 2020 en inglés y español. **Resultados:** Entre 14-53% de pacientes hospitalizados presentan elevación de transaminasas, con patrón AST mayor que ALT. Los mecanismos incluyen infección directa vía receptores ACE2 en hepatocitos y colangiocitos, tormenta de citoquinas con elevación de IL-6 y TNF-alfa, e hipoxia por fallo respiratorio. La bilirrubina superior a 2 mg/dL indica enfermedad severa. El remdesivir puede elevar transaminasas en 2-10% de pacientes. El nirmatrelvir/ritonavir requiere ajuste de dosis en disfunción hepática moderada. **Conclusiones:** El daño hepático en COVID-19 es frecuente y multifactorial. El tratamiento requiere monitoreo de biomarcadores hepáticos y ajuste terapéutico individualizado. **Descriptores:** COVID-19; hepatopatías; antivirales. (DeCS).

ABSTRACT

Objective: To analyse liver damage in patients with COVID-19, its pathophysiological mechanisms, and antiviral therapeutic management. **Method:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines in PubMed, Scopus, and Web of Science. Original studies, clinical trials, and systematic reviews published since 2020 in English and Spanish were included. **Results:** Between 14-53% of hospitalised patients present with elevated transaminases, with a pattern of AST higher than ALT. Mechanisms include direct infection via ACE2 receptors in hepatocytes and cholangiocytes, cytokine storm with elevated IL-6 and TNF-alpha, and hypoxia due to respiratory failure. Bilirubin above 2 mg/dL indicates severe disease. Remdesivir may elevate transaminases in 2-10% of patients. Nirmatrelvir/ritonavir requires dose adjustment in moderate liver dysfunction. **Conclusions:** Liver damage in COVID-19 is common and multifactorial. Treatment requires monitoring of liver biomarkers and individualised therapeutic adjustment. **Descriptors:** COVID-19; liver diseases; antivirals. (DeCS).

Recibido: 06/09/2025. Revisado: 15/09/2025. Aprobado: 15/10/2025. Publicado: 20/10/2025.

Artículo original



INTRODUCCIÓN

Desde que apareció en Wuhan en diciembre de 2019, el COVID-19 ha demostrado ser mucho más que una enfermedad respiratoria. Lo que empezó como un brote localizado se convirtió en pandemia mundial en marzo de 2020, y con el tiempo fuimos descubriendo que el virus atacaba prácticamente todo el cuerpo (1,2).

Aunque al principio nos concentramos en los síntomas respiratorios como fiebre, tos seca y dificultad para respirar, pronto nos dimos cuenta de que el hígado también sufría las consecuencias. Las imágenes de tomografía mostraban esos característicos patrones de vidrio esmerilado en los pulmones, pero los análisis de sangre revelaban algo preocupante: hasta la mitad de los pacientes infectados presentaban alteraciones en las pruebas hepáticas (2,3).

Lo más alarmante es que cuando el daño hepático aparece, la enfermedad tiende a complicarse. Un metaanálisis reveló datos preocupantes: en el 60% de los pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente, el COVID-19 evolucionaba de forma grave, y la tasa de mortalidad alcanzaba el 18%. Estos números nos obligaron a prestar más atención al hígado en estos pacientes (4).

El mecanismo detrás del daño hepático es complejo y tiene varias aristas. No es solo que el virus infecte directamente las células del hígado, aunque eso también ocurre. Los pacientes con hígado graso, cirrosis o cáncer hepático tienen mayor riesgo de desarrollar COVID-19 severo. Y hay grupos especiales que requieren cuidados particulares: quienes tienen hepatitis B o C, carcinoma hepatocelular, hepatitis autoinmune, o han recibido un trasplante de hígado y están inmunodeprimidos (5).

Cuando medimos las enzimas hepáticas en estos pacientes, encontramos elevaciones importantes de ALT, AST, fosfatasa alcalina y GGT. Los estudios histopatológicos muestran necrosis hepática, fibrosis en las zonas portales, infiltración deficiente y esteatosis. Todo esto está relacionado con niveles altos de TNF-alfa e IL-6, dos moléculas que disparan la inflamación en el cuerpo (6).



El tratamiento de estos pacientes presenta dilemas complicados. Por un lado, sabemos que hay que reducir la dosis de inmunosupresores porque se asocian con peor pronóstico. Por otro lado, el uso de antivirales no está exento de problemas: tienen efectos secundarios e interacciones que complican el manejo. Hasta ahora no tenemos respuestas definitivas sobre cuál es el mejor enfoque terapéutico (7).

MÉTODO

Realizamos una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, buscando en PubMed, Scopus y Web of Science. La búsqueda se estructuró con el formato PICO para enfocarnos en pacientes con COVID-19 y complicaciones hepáticas, evaluando las intervenciones terapéuticas disponibles y comparando resultados con pacientes sin afectación hepática.

Incluimos estudios que cumplieran los siguientes criterios:

1. Estudios originales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas sobre COVID-19 y alteraciones hepáticas
2. Publicaciones en inglés y español con texto completo de acceso libre
3. Artículos publicados desde 2020 en revistas revisadas por pares

Excluimos:

1. Artículos de opinión, editoriales y resúmenes de conferencias
2. Publicaciones que no proporcionaran datos sobre alteraciones hepáticas en COVID-19

RESULTADOS

El daño hepático por COVID-19 es más común de lo que pensábamos inicialmente. Entre el 14% y el 53% de los pacientes hospitalizados muestran elevación de transaminasas, y esta frecuencia aumenta dramáticamente en los casos graves. Lo preocupante es que cuando las enzimas hepáticas suben, el pronóstico empeora significativamente (3,25).

Un hallazgo interesante es el patrón de elevación enzimática. La AST tiende a subir más que la ALT, lo que nos dice que el daño no es exclusivamente hepático. La AST también está presente en el corazón y los músculos, así que cuando vemos una



relación AST/ALT mayor a 1, sabemos que otros órganos también están sufriendo. En hepatitis virales típicas vemos lo contrario: ALT predominantemente elevada (18,19).

La bilirrubina elevada aparece en 5-20% de los pacientes hospitalizados, pero cuando llega a niveles superiores a 2 mg/dL, es señal de alarma: indica enfermedad severa y se asocia con fallo multiorgánico. Dependiendo del patrón, podemos distinguir si hay obstrucción biliar (predomina bilirrubina directa con fosfatasa alcalina alta) o daño hepatocelular (elevación mixta de transaminasas y bilirrubina) (20,26).

¿Cómo hace el virus para dañar el hígado? Tiene varias estrategias. Primero, infecta directamente las células hepáticas porque tanto los hepatocitos como los colangiocitos tienen receptores ACE2 en su superficie. De hecho, el 2,6% de los hepatocitos y hasta el 59,7% de los colangiocitos expresan este receptor, lo que los convierte en blancos perfectos para el virus (21,23).

Segundo, la tormenta de citoquinas. Cuando el sistema inmune reacciona de forma exagerada, libera cantidades masivas de IL-6, TNF-alfa e IL-1beta. Estas moléculas inflaman todo el sistema y causan daño hepático indirecto. Los pacientes con COVID-19 grave tienen niveles disparados de proteína C reactiva y otras interleucinas, lo que se correlaciona directamente con el grado de disfunción hepática (22,24).

Tercero, la hipoxia. Cuando los pulmones fallan, todo el cuerpo sufre falta de oxígeno, y el hígado no es la excepción. La zona 3 del acino hepático, la más alejada del suministro arterial, es particularmente vulnerable a la lesión isquémica (23,25).

En cuanto al tratamiento antiviral, el remdesivir ha sido uno de los más utilizados. Es un análogo de nucleótido que bloquea la replicación viral, pero tiene un problema: puede elevar las transaminasas en 2-10% de los pacientes. Las guías recomiendan suspenderlo si las transaminasas superan 10 veces el límite normal, y hay que monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento (8,28).

El nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) presenta desafíos diferentes. En insuficiencia hepática leve no necesita ajuste de dosis, en moderada hay que reducirla, y está



contraindicado en insuficiencia severa. Asimismo, el ritonavir inhibe el citocromo P450 3A4, lo que genera múltiples interacciones con otros medicamentos. Antes de prescribirlo hay que revisar exhaustivamente todos los fármacos que está tomando el paciente (8,29).

DISCUSIÓN

El daño hepático en COVID-19 es un fenómeno complejo que va mucho más allá de una simple elevación de enzimas. Lo que hemos aprendido es que refleja tanto la afectación hepática directa como el estado general del paciente y su respuesta inflamatoria sistémica (21,22).

Ese patrón peculiar donde la AST sube más que la ALT nos está diciendo algo importante: el daño no se limita al hígado. La AST está presente en el corazón y los músculos, y cuando la vemos elevada desproporcionadamente respecto a la ALT, tenemos que pensar en rabdomiólisis, miocarditis o daño muscular asociado a enfermedad crítica. Esto cambia completamente nuestra interpretación clínica y nuestro enfoque diagnóstico (19,25).

La infección directa de hepatocitos y colangiocitos vía receptores ACE2 es real y está documentada. Los estudios histopatológicos en autopsias han encontrado partículas virales dentro de las células hepáticas. Pero lo interesante es que los colangiocitos tienen mucha más expresión de ACE2 que los hepatocitos, lo que sugiere que la colangiopatía podría ser más importante que la hepatitis viral directa. Esto explicaría por qué vemos patrones colestásicos con estasis biliar e inflamación portal en muchos pacientes (23,26).

La tormenta de citoquinas es quizás el mecanismo indirecto más devastador. Esa elevación masiva de IL-6, TNF-alfa y otras citoquinas proinflamatorias genera una inflamación que no respeta órganos. Por eso el tocilizumab, un inhibidor de IL-6, ha mostrado beneficios en pacientes críticos. Aunque todavía necesitamos más datos sobre su impacto específico en la función hepática, los resultados preliminares son prometedores (9,22,24).

La hepatotoxicidad de los antivirales nos pone en un dilema terapéutico complicado.



El remdesivir funciona contra el virus, pero puede dañar el hígado. ¿Qué hacemos entonces? La clave está en el balance riesgo-beneficio individualizado y en el monitoreo estrecho. En pacientes con enfermedad hepática preexistente, este dilema se vuelve aún más difícil de resolver (28,29).

El paxlovid presenta otro tipo de complejidad: las interacciones medicamentosas. El ritonavir inhibe múltiples isoenzimas del citocromo P450, lo que afecta el metabolismo de muchísimos fármacos. En un paciente polimedicado con enfermedad hepática crónica, la evaluación exhaustiva de interacciones no es opcional, es mandatoria. Un error aquí puede ser fatal (8,29).

El manejo integral requiere más que solo prescribir medicamentos. Necesitamos monitorizar transaminasas, bilirrubina y marcadores de síntesis hepática de forma seriada. Si vemos elevación severa o persistente, la evaluación por un hepatólogo no es sugerencia, es necesidad. Y hay que ser agresivos suspendiendo medicamentos hepatotóxicos que no sean absolutamente esenciales (27,30).

Las intervenciones no farmacológicas también juegan un rol importante. La modificación del estilo de vida, una alimentación balanceada y el control de comorbilidades metabólicas pueden optimizar el curso de la enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones hepáticas. Esto parece simple, pero en la práctica hace una diferencia real (30,31).

Las secuelas hepáticas a largo plazo son un área que apenas estamos empezando a explorar. Los estudios de seguimiento muestran que algunos pacientes con COVID prolongado mantienen alteraciones hepáticas persistentes. Necesitamos estudios prospectivos para entender la evolución natural de este daño y establecer protocolos de seguimiento apropiados (32,33).

CONCLUSIÓN

El daño hepático en COVID-19 es más frecuente de lo que inicialmente pensábamos y tiene implicaciones clínicas importantes. La elevación de transaminasas, especialmente AST, y la hiperbilirrubinemia no son hallazgos aislados: son marcadores de gravedad que nos ayudan a predecir el pronóstico del paciente.



Los mecanismos detrás de este daño son múltiples y actúan simultáneamente: infección viral directa de hepatocitos y colangiocitos, tormenta de citoquinas con inflamación sistémica, hipoxia por fallo respiratorio, y toxicidad de los medicamentos que usamos para tratar la infección. Entender esta complejidad es fundamental para manejar adecuadamente a estos pacientes.

Los antivirales que tenemos disponibles funcionan, pero vienen con sus propios desafíos. El remdesivir puede ser hepatotóxico y requiere monitoreo cuidadoso. El nirmatrelvir/ritonavir necesita ajuste de dosis en disfunción hepática moderada y está contraindicado en casos severos. Las interacciones medicamentosas del ritonavir son extensas y potencialmente peligrosas, especialmente en pacientes polimedicados.

El tratamiento debe ser integral y personalizado. No basta con dar antivirales; hay que monitorizar biomarcadores hepáticos regularmente, ajustar terapias según la función hepática, suspender medicamentos hepatotóxicos innecesarios, y proporcionar tratamiento de soporte. En casos complicados, la evaluación por hepatología es esencial.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Ochani RK, Ochani RK, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20–36.
2. 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. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
3. Ekpanyapong S, Reddy KR. Liver and biliary tract disease in patients with coronavirus disease 2019 infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2023;52(1):13–36.
4. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(2):80.
5. Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. COVID-19 and the liver: lessons learnt from the East and the West, a year later. *J Viral Hepat*. 2022;29(1):4–20.



6. Naeem M, Bano N, Manzoor S, Ahmad A, Munawar N, Razak SIA, et al. Pathogenetic mechanisms of liver-associated injuries, management, and current challenges in COVID-19 patients. *Biomolecules*. 2023;13(2):280.
7. Téllez L, Martín Mateos RM. COVID-19 and liver disease: an update. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(8):472–80.
8. Iglesias JRC. Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid), a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Jun;35(3):236–40.
9. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May;55(5):105954.
10. Zamarrón E, Carpio C, Villamañán E, Álvarez-Sala R, Borobia AM, Gómez-Carrera L, et al. Impact of systemic corticosteroids on hospital length of stay among patients with COVID-19. *Farm Hosp*. 2023 Mar;47(2):55–63.
11. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 1;71(15):732–9.
12. Salom-Macaya F. Nuevos tratamientos para el manejo de la hepatitis B. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(Supl 1):S25–30.
13. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2327–36.
14. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, Pape S, Biewenga M, Tushuizen ME, et al. An open-label randomised controlled trial of azathioprine versus mycophenolate mofetil for induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2024 Apr;80(4):576–85.
15. Téllez-Ávila F. El uso de betabloqueadores en cirrosis: un cambio de paradigma. *Endoscopia*. 2014 Apr;26(2):70–1.
16. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis: a review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021 Jan 15;172:112752.
17. He Z, Ren L, Yang J, Guo L, Feng L, Ma C, et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal population-level study. *Lancet*. 2021;397(10279):1075–84.
18. Enrique A, Bruce A, Trujillo Pérez Y, Chiong Quesada M, Simoni A, et al. Practical use of the laboratory in hepatic diseases. *Rev Med Clin Condes*. 2019;30(3):215–24.
19. Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology*. 2012 Feb;55(2):447–54.
20. Guerra-Ruiz AR, Crespo J, López Martínez RM, Iruzubieta P, Casals Mercadal G, Lalana Garcés M, et al. Bilirrubina: medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. *Adv Lab Med*. 2021;2(4):362–72.
21. Coutiño-Rodríguez EMDR. Sistema inmune innato e infección por SARS-CoV-2: revisión sistemática. *Rev Alerg Mex*. 2023 Sep;70(4):129–45.
22. López LE. Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2. *Virología*. 2020;23(2):45–52.
23. Ortega-Quiroz RJ. COVID-19 and liver disease: a panorama that is being clarified. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2022;37(2):131–5.
24. Páramo JA. Inflammatory response in relation to COVID-19 and other prothrombotic phenotypes. *Reumatol Clin*. 2022 Jan;18(1):1–4.
25. Alva NV, Méndez OR, Gasca JC, Salvador I, Hernández N, Valdez M. Liver injury due to COVID-19 in critically ill adult patients: a retrospective study. *Rev Gastroenterol Mex*. 2024 Jan;89(1):57–63.
26. Gómez JL, Aldana AJG, Mantilla MLT. Liver implications during the COVID-19 pandemic. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(1):30–6.



27. Carrión JA, Navasa M, Buti M, Torras X, Xiol X, Vergara M, et al. Elastografía hepática: documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;34(7):504–10.
28. Meregildo-Rodriguez ED, Guzmán-Aguilar WM, Vásquez-Tirado GA, Peña-Quipe C. Effect of parenteral corticosteroids on mortality from severe COVID-19. *Rev Cuerpo Med HNAAA*. 2020;13(4):386–94.
29. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Desarrollo de antivirales contra el coronavirus SARS-CoV-2. Trabajo Fin de Grado. Santander: Universidad de Cantabria; 2020.
30. Ciencias de la Salud. Artículo de investigación. *Dominio Cienc*. 2021;7:2217–38. Available from: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
31. Organización Panamericana de la Salud. La COVID-19 y la prestación de servicios de salud esenciales en el primer nivel de atención: síntesis de evidencia. Washington (DC): OPS; 2020.
32. Gómez NFP, Lobo IM, Cremades IG, Tejerina AF, Rueda FR, Teleki A von W, et al. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the emergency department. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(4):267–73.
33. Gómez JL, Aldana AJG, Mantilla MLT. Liver implications during the COVID-19 pandemic. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(1):30–6.

Derechos de autor: 2025 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>