

## Casos Clínicos

### Elevación de enzimas hepáticas inducida por COVID-19 en embarazada

### Elevated liver enzymes induced by COVID-19 in pregnancy

Scherezade Sabat V<sup>1</sup>, Sofía von Bischoffshausen P<sup>1</sup>, Felipe Jordán U<sup>2</sup>, Rodrigo Latorre R<sup>2</sup>, Fernando Troncoso R<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Becada de Ginecología y Obstetricia, Hospital Padre Hurtado, Universidad del Desarrollo-CAS, Santiago de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Padre Hurtado, Santiago de Chile.

Correspondencia: Scherezade Sabat V.

Email del autor: ssabatv@udd.cl

#### RESUMEN

**Introducción:** Las alteraciones del perfil hepático durante el embarazo ocurren en 3-5% de las gestantes. Una nueva etiología que se ha presentado en el contexto de pandemia actual es el síndrome respiratorio agudo severo relacionado con el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Éste es responsable de alteraciones hepáticas en 2 a 11% de la población general infectada por este virus, y de hasta un 30% en las embarazadas que se infectan con SARS-CoV-2. Con el objetivo de mostrar una presentación poco frecuente del SARS-CoV-2 se expone un caso clínico de elevación de transaminasas en embarazada inducida por este nuevo virus.

**Caso clínico:** Paciente de 36 años, cursando embarazo de 20+6 semanas, consulta por dolor abdominal asociado a ictericia y coluria. Se solicita estudio donde destaca elevación de transaminasas. Ecografía abdominal con vía biliar fina. Se descartan diferentes etiologías de hepatitis aguda y crónica (dada la falta de antecedentes). Finalmente se solicita PCR para COVID-19 que resulta positiva.

**Conclusión:** Luego de un estudio exhaustivo de diferentes etiologías de elevación de transaminasas, se atribuye esta alteración enzimática a SARS-CoV-2. Se decide seguimiento ambulatorio estricto con pruebas hepáticas cada dos semanas. La paciente evoluciona estable con exámenes normales luego de un mes desde que se indica el alta hospitalaria. Después de descartar etiologías frecuentes de elevación de transaminasas durante el embarazo, sugerimos solicitar el estudio de este virus con PCR para COVID-19, ya que podría ser una presentación poco frecuente de SARS-CoV-2.

**Palabras claves:** Embarazo, SARS-CoV-2, elevación de enzimas hepáticas, enfermedad hepática.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Approximately 3-5% of women present alterations of hepatic enzymes during pregnancy. Under the new circumstances that the world is facing with the SARS-COV2 pandemic, a new etiology for hepatic enzyme alterations has risen. The severe acute respiratory syndrome that the novel coronavirus causes is responsible for hepatic enzyme alterations in 2 to 11% of the sick population that did not have a previous underlying hepatic condition. Furthermore, hepatic enzyme alterations in pregnant women infected with SARS-

COV2 presents in up to 30% of the cases. An infrequent presentation of SARS-COV2 is presented as our clinical case.

**Clinical Case:** A 36-year-old patient with a 20+6 week pregnancy presents abdominal pain, jaundice and choluria. General blood workup shows elevated transaminases. The abdominal ultrasound revealed a thin bile duct. Acute and chronic hepatitis etiologies were discarded. Finally, a PCR of COVID-19 was solicited, which turned out to be positive.

**Conclusion:** After an exhaustive study to determine the etiology of the elevated transaminases, the hepatic alterations were attributed to SARS-COV2 infection. A conservative management was adopted, with outpatient follow-up with liver testing every two weeks. The patient progresses with a stable steady decline in hepatic enzyme levels, and one-month post hospital discharge, her transaminases had reached normal values. Based on this clinical case, after ruling out frequent etiologies for elevated transaminases during pregnancy, it seems reasonable to request a PCR for COVID-19, since it could be a rare presentation of SARS-CoV-2.

**Keywords:** Pregnancy, SARS-CoV-2, elevated liver enzymes, liver disease.

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en las pruebas hepática durante el embarazo se presentan en el 3-5% de las gestantes sin hepatopatía previa<sup>(1)</sup>. Gran parte de estas etiologías corresponden a patologías propias del embarazo o enfermedades concomitantes a éste. Una nueva etiología de elevación de transaminasas que se ha presentado en el contexto de pandemia actual es el síndrome respiratorio agudo severo relacionado con el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), el cual se ha convertido en una emergencia de salud pública a nivel mundial <sup>(2)</sup>. El SARS-CoV-2 es responsable de alteraciones de las pruebas hepáticas en 2 a 11% en la población general sin hepatopatía previa<sup>(3)</sup>. Y específicamente, en embarazadas, la alteración de pruebas hepáticas puede ser una manifestación de este virus en hasta un 30% de las pacientes infectadas <sup>(4)</sup>.

El enfrentamiento inicial de la elevación de transaminasas que se pesquisa por primera vez en el embarazo, debe incluir tanto las hepatopatías pre existentes a éste como las patologías inducidas por el embarazo que se manifiestan exclusivamente durante la gestación <sup>(5)</sup>. Es así, que debemos descartar dentro de los diagnósticos diferenciales la patología biliar, hepatitis infecciosa, medicamentosa, autoinmune, entre otras, además de las patologías propias del embarazo, entre ellas, pre eclampsia, HELLP, hígado graso agudo del embarazo, hiperémesis gravídica y colestasia intra-hepática del embarazo. Además de causas menos frecuentes, pero no menos importantes, como el Lupus Eritematoso Sistémico,

Púrpura Trombótico Trombocitopénico, sepsis, entre otras <sup>(6)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es exponer una forma poco frecuente de presentación del virus SARS-CoV-2 a través de un caso clínico de elevación de transaminasas en una paciente embarazada.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años de nacionalidad venezolana, con antecedente de colecistectomía y obesidad (IMC 38.5 kg/m<sup>2</sup>), multipara de uno con cicatriz de cesárea anterior. Cursando embarazo de 20+6 semanas, sin complicaciones del embarazo, acude al servicio de urgencia de maternidad por cuadro 72 horas de evolución caracterizado por dolor en hipocondrio derecho tipo cólico de inicio insidioso, intermitente, EVA 7/10 sin irradiación, que no cede de forma espontánea y sin asociación a transgresión alimentaria. Además, la paciente refiere piel con tinte ictérico y orina oscura, sin otros síntomas asociados.

Al ingreso al servicio de urgencias, paciente con presiones arteriales 116/70 mm Hg, frecuencia cardíaca 113 lpm, temperatura de 36.0°C, saturando 97% ambiental. Al examen físico paciente consciente, orientada, llene capilar <3 segundos, pulsos conservados y anictérica. En examen dirigido, abdomen con ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, indoloro, signo de Murphy negativo y sin signos de irritación peritoneal. Al examen obstétrico destaca tono uterino normal, latidos cardiorfetales 150 lpm, altura uterina de 20 cm con presencia de movimientos fetales, sin dinámica uterina

cuantificable. Resto del examen físico sin alteraciones. Ecografía obstétrica al ingreso con estimación de peso fetal adecuada para la edad gestacional, líquido amniótico con bolsillo mayor a 2 cm, placenta anterior alta y movimientos fetales presentes.

Se solicitan exámenes de laboratorio dentro de los que destacan aspartato aminotransferasa (GOT) 139, alaninoamino transferasa (GPT) 186, gamma glutamil transferasa (GGT) 59, fosfatasas alcalinas (FA) 144, bilirrubina total 1.77 de predominio directo, amilasa 52. Paciente ingresa con diagnóstico de dolor abdominal en estudio, con sospecha de patología biliar.

Durante la hospitalización, la paciente evoluciona asintomática y con buena tolerancia oral. Presiones arteriales dentro de rangos normales, se solicita albuminuria cualitativa que resulta negativa. Hemograma y pruebas de coagulación sin alteraciones. Destaca hipoalbuminemia y transaminasas al alza. Se solicita ecografía abdominal que informa vía biliar de 6 mm, colecistectomizada y signos de hígado graso. Se realiza seguimiento de exámenes de laboratorio descritos en la Tabla 1.

Se interroga dirigidamente a la paciente, por sospecha de hepatopatía pre existente, quien refiere no tener antecedentes de consumo de alcohol ni drogas, fármacos recientes, viajes (desde Marzo de 2019 en Chile), tatuajes, transfusiones ni antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. Dado que la paciente no refiere ningún antecedente de relevancia, se decide realizar interconsulta a equipo de gastroenterología, quienes sugieren estudio de daño hepático agudo y crónico.

Se amplía estudio con anticuerpos antinucleares (+) 1/160, Inmunoglobulina A 210 mg/dl, Inmunoglobulina M 83 mg/dl, Inmunoglobulina G total 1084 mg/dl, anticuerpos anti-musculo liso y anti-mitocondrial negativos, Virus hepatitis B y Virus hepatitis C negativo, Reagina plasmática rápida (RPR) no reactivo, Virus de inmunodeficiencia humana negativo. Debido al alza enzimática persistente, se solicita examen de reacción de cadena de polimerasa (PCR) para COVID-19 que resulta positivo, sin antecedentes de contacto estrecho con personas infectadas ni presencia de sintomatología respiratoria.

Habiendo descartado múltiples etiología de hepatopatía aguda y crónica, se atribuye alza de enzimas hepáticas a SARS-CoV-2. Dado que la paciente evoluciona estable y asintomática, se decide manejo expectante ya que no se beneficiaría de hospitalización prolongada ni de la interrupción del embarazo. Se decide junto a comité perinatal y equipo de Gastroenterología seguimiento estricto con pruebas hepáticas de forma ambulatoria cada dos semanas, y en caso de sintomatología nueva se indicaría re-hospitalizar. Dos semanas posteriores al alta la paciente no acude a control médico. Asiste a control un mes posterior al alta hospitalaria ocasión en que persiste asintomática y con pruebas hepáticas normales por lo que se decide mantener control habitual en atención primaria.

## DISCUSIÓN

Según la evidencia, el SARS-CoV-2 tiene múltiples formas de presentación en la población general. Las embarazadas infectadas por este virus pueden presentar fiebre moderada hasta en un 78% de los casos, tos en un 45%, mialgias en un 30%, un 20% puede referir odinofagia y finalmente, un 10% síntomas gastrointestinales, y más raramente, disnea como síntoma único o como cuadro clínico típico de pre eclampsia<sup>(4)</sup>. En cuanto a los exámenes de laboratorio, en la población general infectada destaca que entre un 2 y 11% de los pacientes con SARS-CoV-2 pueden desarrollar alteraciones de las pruebas hepáticas durante la evolución de la enfermedad, mientras que la elevación específica de las enzimas hepáticas puede ocurrir hasta en un 54% de los infectados e insuficiencia hepática hasta en el 60% de los casos<sup>(7)</sup>. En embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 destaca además la presencia de linfopenia junto con proteína C reactiva elevada en un 60% de los casos, trombocitopenia leve en un 13%, LDH y elevación de pruebas hepáticas en un 30% de las embarazadas que adquieren la infección sin alteración hepática previa<sup>(4)</sup>.

Existen casos reportados en población general donde se ha complementado el estudio con biopsia hepática evidenciando un aumento de mitosis, apoptosis e infiltración linfocitaria moderada a severa por destrucción celular de forma directa por el mismo virus<sup>(8)</sup>. A pesar de que no existe una evidencia sólida que explique estos hallazgos, se cree que el daño se

debe a la expresión del mismo receptor que se expresa en el sistema respiratorio, la enzima convertidora de angiotensina 2 que se encuentra en los colangiocitos, pero no en los hepatocitos, además de la respuesta inflamatoria sistémica que desencadena el mismo virus de forma indirecta<sup>(9)</sup>.

Respecto al caso presentado, se mantuvo una conducta expectante una vez descartadas las etiologías que podrían presentar compromiso materno y/o fetal en una paciente embarazada en el segundo trimestre. Se descartaron tanto las causas más prevalentes previas al embarazo como las propias de éste y se complementó el estudio en búsqueda de etiologías menos frecuentes. Dada la evolución clínica favorable de la paciente se decide mantener un manejo expectante. La conducta tomada en esta paciente, parece ser la adecuada en pacientes embarazadas que evolucionan clínicamente estables, a pesar de la elevación de las enzimas hepáticas. Sin embargo, en casos de una evolución clínica tórpida, se sugiere un manejo con un equipo multidisciplinario con seguimiento clínico y de laboratorio estricto, evaluando riesgos y beneficios de la interrupción del embarazo.

En embarazos de término, se podría considerar una conducta más activa teniendo en cuenta que la interrupción del embarazo no va a generar una mejoría en la sintomatología clínica ni de los exámenes de laboratorio, pero sí podría existir un beneficio clínico en el manejo de la madre, en caso de requerir estadía en una Unidad de Paciente Crítico.

## CONCLUSIÓN

Debido a que el SARS-CoV-2 es una enfermedad sumamente nueva, existen aún incógnitas acerca de su forma de presentación, etiopatogenia, estudio y manejo. Para lograr comprender este virus es fundamental informarse acerca de experiencias y reporte de casos en otros centros, extrapolando las experiencias vividas a cada realidad local.

El SARS-CoV-2 es una etiología probable de elevación de enzimas hepáticas en la población general y en embarazadas. Creemos importante solicitar hoy en día el estudio de este virus con PCR para COVID-19 a toda embarazada que presente

alteración de pruebas hepáticas de forma persistente y por el contrario, sugerimos realizar evaluación de transaminasas a toda embarazada que se presente con sintomatología típica y atípica de COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. marzo de 2008;47(3):1067–76.
2. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp*. 20 de marzo de 2020;
3. Zippi M, Fiorino S, Occhigrossi G, Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: Incidence and pathogenetic hypothesis. *World J Clin Cases*. 26 de abril de 2020;8(8):1385–90.
4. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10226):809–15.
5. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *The Lancet*. febrero de 2010;375(9714):594–605.
6. Sibai BM. Imitators of Severe Pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. junio de 2009;33(3):196–205.
7. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2020;5(5):428–30.
8. Chau T-N, Lee K-C, Yao H, Tsang T-Y, Chow T-C, Yeung Y-C, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: Report of three cases. *Hepatology*. febrero de 2004;39(2):302–10.
9. Xiaoqiang Chai,. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1>

## TABLA

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio

Parámetro bioquímico	Ingreso	Durante hospitalización		Egreso	Al mes del egreso
Aspartato aminotransferasa (U/l)	139	246	303	381	15
Alanine aminotransferase (U/l)	186	278	329	420	13
Gamma glutamil transferasa (U/l)	59	56	58	60	28
Bilirrubina total (mg/dl)	1.77	1.56		1.07	0.31
Fosfatasas alcalinas (U/l)	144	145	121	119	119
Lactato deshidrogenasa (U/l)	290	305	320	348	131
Tiempo de protrombina (segundos)		10.7		10.9	
Albúmina (g/dl)		2.7			
Creatinina (mg/dl)	0.58				