



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

MARCADORES HEPÁTICOS EN PACIENTES CONTAGIADOS CON  
COVID-19 INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO CRÍTICO  
RESPIRATORIO COVID DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO  
PATRICIO DE ALCALÁ”, CUMANÁ ESTADO SUCRE, AGOSTO 2021 –  
MARZO 2022.

(Modalidad: Tesis de Grado)

MOISÉS GREGORIO ESTRADA ROJAS

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, OCTUBRE 2023.

**MARCADORES HEPÁTICOS EN PACIENTES CONTAGIADOS CON  
COVID-19 INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADO CRÍTICO  
RESPIRATORIO COVID DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO  
PATRICIO DE ALCALÁ”, CUMANÁ ESTADO SUCRE, AGOSTO 2021 –  
MARZO 2022.**



---

**Lcda. Sorana Yegres**

**Asesora**



---

**Lcda. Maribel Rosales**

**Co-Asesora**



---

**Jurado**



---

**Jurado**

## DEDICATORIA

A

Dios y a la Virgen del Valle por darme la salud y poder llegar hasta aquí.

Mi ángel Félida Rojas que en vida fuiste mi gran y amada abuela y ahora eres el ángel que me cuida y guía mis pasos. Este logro es completamente tuyo y estés donde estés, espero sigas orgullosa de mí, gracias por tanta demostración de verdadero amor. Todo lo bueno que hago por los demás lo aprendí de ti, te amo y te extraño.

Mi madre Fanny Estrada que es mi bastón y mi guía desde que tengo memoria y sin ella no hubiera llegado hasta donde estoy, no tengo como retribuirte tanto cariño, consejos y la verdadera demostración de amor.

Mi mejor amiga y hermana Mariangel Serrano por tantos consejos y por no dejarme solo, así las circunstancias fueran las peores, tu cariño y compañía hicieron que esté donde estoy.

Mi madre del Hospital María Fermín, que desde que te conocí no has dejado de darme consejos, cuidarme y guiarme siempre por el camino del bien.

A ustedes, cada uno me enseñó el amor de diferentes formas, les dedico esta tesis acompañado del verdadero y más profundo amor y admiración.

## AGRADECIMIENTOS

A

Dios ante todas las cosas y personas.

Mis asesoras que gracias a su dedicación, motivación y cariño este proyecto que inicio como una simple idea se materializó y es un hecho. Maribel Rosales, Sorana Yegres inmensas gracias por absolutamente todo.

Todo el personal de UCI que me han demostrado tanto cariño, respeto y me han brindado su amistad. Residentes, enfermeros, especialistas. Los quiero muchísimo y gracias por enseñarme tanto. Yeligret Velásquez, Romarelis Alcalá, Yonelia Marval, Luisana Evaristo, Sebastián Contreras, Michelle Dorta, Mariel Bastardo y a muchos que le agradezco absolutamente todo lo que me enseñaron.

Todo el personal de UCI-COVID donde conocí verdaderas amistades y aprendí cosas que jamás en la vida imaginé aprender. Absolutas gracias por incluirme siempre en todo y hacerme parte de su familia, son un personal único y cada día doy gracias por conocer personas tan valiosas como ustedes. A todos sin excepción gracias; los amo y siempre podrán contar conmigo.

Todo el personal de los diferentes laboratorios del HUAPA, en donde me brindaron una sonrisa, me enseñaron y siempre están para mí. En especial a los licenciados: Alexandra Tovar, Iraivis Caspe, Mildred García, Carlos Márquez, Jeannette Frontado. Los quiero muchísimo.

# ÍNDICE

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
LISTA DE TABLAS .....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	6
GENERAL.....	6
ESPECÍFICOS .....	6
METODOLOGÍA.....	7
Muestra Poblacional.....	7
Criterios de inclusión.....	7
Criterios de exclusión.....	7
Normas de Bioética.....	7
Toma de muestra .....	8
Determinación de parámetros bioquímicos.....	9
Análisis estadístico.....	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES .....	20
RECOMENDACIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22

ANEXOS.....	26
HOJAS DE METADATOS .....	32

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
1. Distribución absoluta y porcentual de los pacientes con COVID-19 estudiados, ingresados en la Unidad de Cuidados Critico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”. Cumaná, estado Sucre.....	12
2. Resumen de la prueba estadística <i>t-Student</i> , aplicada a los valores promedio de bilirrubina total, bilirrubina directa e bilirrubina indirecta (mg/dl), medidos el primer día de ingreso y el último día de hospitalización en pacientes con COVID-19 ingresados de la Unidad de Cuidados Critico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la Ciudad de Cumaná, estado Sucre.....	14
3. Resumen de la prueba estadística <i>t-Student</i> , aplicada a los valores promedio de la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), medidos el primer día de ingreso y el último día de hospitalización en pacientes con COVID-19 provenientes de la Unidad de Cuidados Critico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.....	15
4. Resumen de la prueba estadística <i>t-Student</i> , aplicada a los valores promedio de la actividad de las enzimas fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamyl transferasa (GGT), medidos al primer día de ingreso y el último día de hospitalización en pacientes con COVID-19 provenientes de la Unidad de Cuidados Critico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.....	18

## RESUMEN

Con el fin de evaluar los marcadores hepáticos en pacientes con COVID-19, que ingresaron a la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, fueron determinadas las concentraciones séricas de bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa, en cuarenta y dos (42) pacientes, que fueron ingresados durante el periodo comprendido entre agosto 2021 y marzo 2022. La determinación de los niveles séricos de cada parámetro fue realizado el primer y último día de hospitalización. Obteniendo como resultados que al comparar los valores promedios obtenidos el primer día con los del último día de hospitalización, sólo se encontró diferencias estadísticamente significativas con los valores de la aspartato aminotransferasa; aunque, los valores promedios de los parámetros bioquímicos alanina aminotransferasa y gamma-glutamil transferasa, estaban por encima de los valores de referencia y los niveles séricos de bilirrubina total, directa e indirecta y fosfatasa alcalina estaban alterados en un porcentaje de pacientes. Asociado a estos resultados, también se encontró un elevado índice de mortalidad. Concluyendo, que los pacientes con COVID-19 severo o crítico, ingresados en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID, si presentaron alteraciones de los parámetros que evalúan la función hepática, lo cual se manifestó por las elevaciones de algunos de éstos; aunque, a excepción del caso de la AST, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los valores al inicio y final de la hospitalización.

**Palabras claves:** marcadores. Covid, bilirrubina.



## ABSTRACT

In order to evaluate liver markers in patients with COVID-19, who were admitted to the COVID Respiratory Critical Care Unit, of the "Antonio Patricio de Alcalá" University Hospital, the serum concentrations of total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin were determined. Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase, in forty-two (42) patients, who were admitted during the period between August 2021 and March 2022. The determination of the serum levels of each parameter was performed on the first and last day of hospitalization. Obtaining as results that when comparing the average values obtained on the first day with those of the last day of hospitalization, statistically significant differences were only found with the values of aspartate aminotransferase; Although, the average values of the biochemical parameters alanine aminotransferase and gamma-glutamyl transferase were above the reference values and the serum levels of total, direct and indirect bilirubin and alkaline phosphatase were altered in a percentage of patients. Associated with these results, a high mortality rate was also found. Concluding, that patients with severe or critical COVID-19, admitted to the COVID Respiratory Critical Care Unit, did present alterations in the parameters that evaluate liver function, which was manifested by elevations in some of these; although, except in the case of AST, no statistically significant differences were found between the values at the beginning and end of hospitalization.

Keywords: markers. Covid, bilirubin.

## INTRODUCCIÓN

La infección generada por el coronavirus, Síndrome Respiratorio Agudo Severo, producido por el Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), llamada COVID-19 que significa "corona", "virus" y *disease* (enfermedad en inglés), mientras que 19 representa el año en que surgió, comenzó a finales del año 2019 en la región de Wuhan-China, se propagó rápidamente a otras regiones y países y fue categorizada, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una pandemia (Trilla 2020; OMS, 2020).

El SARS-CoV-2 es una de las 7 especies de coronavirus que pueden generar infección en humanos y comparte información genética con otros virus altamente patogénicos, como el SARS-CoV (Síndrome Respiratorio Agudo Severo, producido por Coronavirus) y el MERS-CoV (Síndrome Respiratorio Agudo Severo del Este Medio). Estos tres virus tienen una alta infectividad sin inmunidad previa conocida y generan un síndrome respiratorio agudo severo que puede causar, además de los síntomas respiratorios, una neumonía severa (Maguiña y cols., 2020).

La tasa de letalidad del SARS-CoV-2 es más baja que la del SARS-CoV y MERS, estimándose entre el 1,00 – 2,00 % (Huang y cols., 2020). Pero ésta aumenta en pacientes de la tercera edad y con morbilidades, ya que la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 es una enfermedad sistémica que puede afectar múltiples órganos y tejidos, pudiendo ser fatal (Padilla y cols., 2020).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) 2021, reportó que la mayoría de las personas infectadas experimentaron una enfermedad respiratoria aguda de leve a moderada que no ameritaron hospitalización; mientras que, otras enfermaron gravemente y fueron ingresados a un recinto

hospitalario. Encontrándose en este último grupo, los pacientes de mayor edad y aquellos que padecieron alguna patología previa como enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer o enfermedades respiratorias crónicas.

La COVID-19 puede ser clasificada en 4 tipos: leve, común, severa y crítica. Las dos primeras suelen tener buena resolución, mientras que el cuadro severo o crítico, se presenta principalmente en aquellos pacientes admitidos en Unidades de Pacientes Críticos (UPC). Los pacientes con cuadro severo o crítico, tienen más probabilidad de presentar disfunciones multiorgánicas e involucrar largos periodos de hospitalización y/o muerte (Liang y cols., 2020).

Actualmente, se tiene conocimiento que el SARS-CoV-2 puede afectar múltiples órganos y tejidos, debido a que tiene como receptor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2), la cual está altamente expresada en las células alveolares, miocitos cardíacos, tracto gastrointestinal, hígado, riñón, células endoteliales vasculares y células musculares arteriales (Santos y cols., 2018; Zhang y cols., 2020).

En el hígado, la lesión hepática asociada con COVID-19 se define como cualquier daño hepático que ocurra durante el curso de la enfermedad y el tratamiento, con o sin enfermedad hepática preexistente. Esto incluye un amplio espectro de posibles mecanismos patogénicos, incluida la citotoxicidad directa por la replicación viral activa del SARS-CoV-2 en el hígado, causando daño hepático inmunomediado debido a la respuesta inflamatoria severa y al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); así como cambios hipóxicos inducidos por la insuficiencia respiratoria, cambios vasculares debido a coagulopatía, endopatía o congestión cardíaca derecha (Nardo y cols, 2021).

Autopsias *post mortem*, realizadas en pacientes con COVID-19 en Wuhan-China, revelaron alteraciones histopatológicas en hígado, tales como: la presencia de moderada esteatosis microvascular y leve actividad lobular,

hepatomegalia, degeneración de hepatocitos, necrosis focal, infiltrado de polimorfos nucleares, linfocitos y monocitos y congestión con micro trombosis. Sin embargo, no se identificaron hallazgos histológicos de falla hepática (Xu, Z y cols A., 2020; Liu, Q y cols., 2020).

Sarin y cols. (2020), sugirieron que la lesión hepática es un importante marcador de agravamiento de la infección en los pacientes con COVID-19, además de ser caracterizada como comorbilidad en pacientes que ya poseen enfermedades hepáticas preexistentes, como la cirrosis hepática descompensada y las hepatopatías crónicas. Ellos indican que esto se refleja directamente no solo en el daño causado en el hígado de los pacientes en el momento de la infección, sino también en el seguimiento a largo plazo.

Ruíz y cols. (2021), reportaron que la incidencia de lesión hepática asociada a la infección por SARS-CoV-2 varía entre 14,80 – 53,00%. Cualquier daño del sistema hepatobiliar pueden ser evidenciado por alteraciones de las pruebas de laboratorios que evalúan este sistema, siendo entre éstas las más solicitadas: la bilirrubina total y fraccionada, transaminasas, gamma-glutamyl transferasa y la fosfatasa alcalina (Saimán y Katz, 2023).

En un estudio multicéntrico de 552 hospitales en China (Guan y cols., 2020), se reportó que los pacientes que cursaron con COVID-19 severo presentaron niveles séricos de transaminasas más elevados en comparación con los niveles de pacientes con enfermedad leve, lo que indica que los casos de COVID-19 severo parecen tener mayores tasas de disfunción hepática.

Mientras que Huang y cols. (2020), encontraron que sólo los niveles de la enzima aspartato aminotransferasa (AST) estaba más elevada en pacientes con enfermedad severa ingresados en la UCI, en comparación con aquellos pacientes con enfermedad leve y sin requerimiento de UCI. Por otra parte, Xu, L

y cols B., (2020), sugirieron que los pacientes con COVID-19 leve presentaron alteración de la bioquímica hepática leve y transitoria, retornando los niveles de los parámetros bioquímicos alterados a rangos normales sin tratamiento específico y sin presentar morbi-mortalidad hepática relacionada. Sin embargo, según Alva y cols. (2023), la incidencia de transaminasas hepáticas elevadas (ALT Y AST) en pacientes con COVID-19, varía del 2,50 % al 76,30 %.

También se ha reportado en pacientes con COVID-19 severo, incrementos de los niveles de bilirrubina (Fang y cols., 2020) y otros marcadores de enfermedad hepática como el dímero D elevado y niveles de albúmina bajos; así como, elevación de los niveles de la enzima fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamil transferasa (GGT) en pacientes hospitalizados con COVID-19 (Xu, L y cols B., 2020; Liu y cols., 2020). Chao y cols. (2020), encontraron que la GGT estaba elevada en 54,00% y la ALP en 1,80% de los pacientes con COVID-19, durante la hospitalización.

Pacientes infectados por el virus durante la hospitalización en Wuhan-China, presentaron además de valores elevados de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT), niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), lo cual sugiere lesión relacionada a la progresión del SARS-CoV-2 (Wang y cols., 2020).

Alva y cols. (2023), sugieren que el perfil hepático en los pacientes con COVID-19 debe ser monitoreado desde el ingreso; así como también indican que se debe tener una mayor vigilancia con la elevación de bilirrubinas y las transaminasas, ya que según estos autores son marcadores predictores de mortalidad en estos pacientes.

En un metaanálisis reciente, se reportó que los valores elevados de AST y ALT pueden estar acompañados con leves incrementos de bilirrubina total (BT) hasta en un 35,00% de los casos (Kulkarni y cols., 2020).

Por todo lo anteriormente expuesto podemos decir, que los niveles séricos de los parámetros bioquímicos que evalúan la función hepática se elevan en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2, son de importancia en aquellos pacientes con enfermedad severa o crítica. Sin embargo, no existe aún un criterio claro de cuales de estos parámetros bioquímicos son los que se ven afectados en la infección producida por este virus.

Es por ello que se decidió realizar el presente estudio, con el fin de evaluar los niveles séricos de los parámetros bioquímicos que evalúan la función hepática en pacientes que cursan con enfermedad severa o crítica de COVID-19 y que han sido ingresados entre agosto de 2021 y marzo de 2022, en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, en la ciudad de Cumaná, estado Sucre, para contribuir de esta manera, a ampliar los conocimientos sobre las alteraciones de la bioquímica hepática que se presentan en los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 y aportar datos que permitan verificar si la lesión hepática es un importante marcador de agravamiento de la infección en los pacientes con COVID-19.

## **OBJETIVOS.**

### **GENERAL**

Evaluar los niveles séricos de los marcadores hepáticos en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID el Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, en el periodo agosto 2021 a marzo 2022.

### **ESPECÍFICOS**

- Determinar la concentración sérica de la bilirrubina total y fraccionada, de la aspartato aminotransferasa (AST/TGO), de la alamina aminotransferasa (ALT/TGP), de la gamma glutamil-transferasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina (ALP) a los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”.
- Estructurar una tabla comparativa de los resultados obtenidos entre los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná estado Sucre y los valores de referencia de las pruebas a estudiar.
- Comparar los niveles séricos de cada uno de los parámetros determinados en el primer y último día a cada paciente ingresado a la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná estado Sucre.

## **METODOLOGÍA**

### **Muestra Poblacional**

La población estudiada estuvo conformada por cuarenta y dos (42) pacientes con COVID-19 ingresados en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la Ciudad de Cumana, estado Sucre, en el periodo comprendido de agosto 2021 a marzo del 2022.

### **Criterios de inclusión**

Fueron seleccionados todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Críticos Respiratorio COVID, en el periodo agosto 2021 – marzo 2022, con diagnóstico de COVID–19 y sin antecedentes personales de enfermedad hepática, según la historia médica de cada paciente.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID, con algún tipo de patología hepática previa a la infección con COVID-19, según los antecedentes personales reportados en la historia clínica.

### **Normas de Bioética**

El presente estudio fue efectuado bajo las normas éticas establecidas por la OMS, de acuerdo con la declaración de Helsinki y las guías éticas internacionales para investigación biomédica que involucra a seres humanos (Lolas y Quezada, 2003).

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS por sus siglas en inglés) en 2016 establece que “en toda investigación biomédica realizada en seres humanos, el investigador debe obtener el consentimiento



informado voluntario del potencial sujeto o, en el caso de un individuo incapaz de dar su consentimiento informado y de forma voluntaria o la autorización de un representante legalmente calificado de acuerdo con el ordenamiento jurídico aplicable. La omisión del consentimiento informado debe considerarse inusual y excepcional y, en todos los casos, debe aprobarse por un comité de evaluación ética.” Al estar de acuerdo con lo antes mencionado y para el óptimo desempeño de las normas establecidas por el CIOMS.

### **Toma de muestra**

A cada individuo se le extrajo en ayuna una muestra de sangre al inicio (ingreso) y otra el último día de su hospitalización (egreso) en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, de aproximadamente 5 ml de la arteria radial del brazo, esto debido a que los pacientes en esta unidad se le realizó análisis de gases arteriales, por su condición de estado y cuadro clínico.

Una vez extraídas las muestras de sangre, éstas fueron vertidas en tubos de ensayos sin anticoagulante identificado con los datos de cada paciente y fueron transportadas al laboratorio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá, ubicado en el segundo piso.

Las muestras se dejaron coagular espontáneamente durante 15 min. Luego se centrifugaron a 10000 rpm durante 10 min, con el fin de obtener los sueros utilizados para la determinación de los niveles séricos de bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa y fosfatasa alcalina.

### **Determinación de parámetros bioquímicos**

Determinación de la concentración de bilirrubina total (TBIL):

El método aplicado en este ensayo fue el de ácido sulfanílico diazotado (DSA), mediante un surfactante especial para acelerar la solubilidad de la bilirrubina aglutinada: bilirrubina total con sales de diazonio en un estado ácido para formar un producto rojo de azobilirrubina. El aumento de la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina, la longitud de onda para la lectura de esta prueba es de 546 nm, se realizó en un equipo Mindray BS480 y fue controlada y calibrada diariamente por controles y calibradores de esta misma casa comercial. Valores de referencia: Hombres y mujeres de 0,1-1,2 mg/dl (Mindray bio-medical electronics 2011). (Anexo N° 4).

Determinación de la concentración de bilirrubina directa (DBIL):

Fue utilizado el método de ácido sulfanílico diazotado (DSA), la bilirrubina directa se une a las sales de diazonio en un estado ácido para formar un producto rojo de azobilirrubina. El aumento de la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina directa en el suero en estudio. Esta prueba será leída con una longitud de onda de 546 nm y fue controlada y calibrada diariamente con controles y calibradores Mindray, el equipo utilizado para la lectura de esta prueba fue y es automatizado Mindray modelo BS480. Valores de referencia: Hombres y mujeres  $\leq 0,3$  mg/dl (Mindray bio-medical electronics 2011). (Anexo N°5).

Determinación de la concentración de bilirrubina indirecta (IBIL):

Esta concentración se obtiene utilizando la fórmula matemática ya despejada bilirrubina indirecta= bilirrubina total – bilirrubina directa. Valores de referencia hombres y mujeres 0,2 – 0,8 mg/dl.

Determinación de la concentración de aspartato aminotransferasa (AST/TGO):

El método utilizado para la cuantificación de la concentración de AST/TGO fue

el método UV conforme a la federación internacional de química clínica y medicina de laboratorio (IFCC) sin activación por fosfato de piridoxal. En la reacción del ensayo, el AST/TGO cataliza la transaminación reversible de L-aspartato y  $\alpha$ -oxoglutanato en oxaloacetato y L-glutamato. El oxaloacetato se reduce entonces a malato en presencia de malato deshidrogenasa con NADH oxidado como NAD<sup>+</sup>. El índice de disminución de la NADH determinado mediante fotometría es directamente proporcional al índice de formación de oxaloacetato y, por tanto, de la actividad de AST/TGO. La absorbancia de la reacción es 340 nm y fue analizado en un equipo automatizado marca Mindray modelo BS480, el cual se controló y calibró diariamente por controles y calibradores de esta misma casa comercial. Valores de referencia hombre  $\leq 35$  U/L y mujeres  $\leq 31$  U/L. (Mindray bio-medical electronics 2011). (Anexo N° 6)

Determinación de la concentración de alanina aminotransferasa (ALT/TGP):

La alanina aminotransferasa cataliza la transaminación reversible de L-alanina y  $\alpha$ -oxoglutarato en piruvato y L-glutamato. El piruvato se reduce entonces a lactato en presencia de lactato deshidrogenasa (LDH) con la oxidación simultánea de  $\beta$ -nicotinamida adenina dinucleotida (NADH) reducida en  $\beta$ -nicotinamida adenina dinucleotida (NAD). Este cambio en la absorbancia (340 nm) es directamente proporcional a la actividad de ALT/TGP en el suero del paciente, esta prueba fue realizada en un equipo automatizado Mindray BS480 y fue calibrado y controlado diariamente con productos de esta casa comercial. Valores de referencia: hombres  $\leq 45$  U/L y mujeres  $\leq 34$  U/L. (Mindray bio-medical electronics 2011). (Anexo N° 7)

Determinación de la concentración de fosfatasa alcalina (ALP):

El método utilizado por el equipo automatizado Mindray modelo BS480 es; Método modificado de la federación internacional de química clínica y medicina de laboratorio (IFCC), este consiste en que mediante la acción de la ALP y los iones de magnesio, *p*-nitrofenilfosfato se cataliza en *p*-nitrofenol y el aumento de

la absorbancia es directamente proporcional a la actividad de la ALP. La longitud de onda de esta prueba es 405 nm y fue analizado en un equipo automatizado marca Mindray modelo BS480, diariamente fue controlada y calibrada con controles y calibradores de la misma casa comercial del equipo utilizado en la lectura. Valores de referencia: Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad: 30 - 120 U/L. (Mindray bio-medical electronics 2011). (Anexo N° 8).

Determinación de la concentración de la gamma-glutamil transferasa (GGT):  
La gamma-glutamil transferasa transfiere el grupo gamma glutamil de gammaglutamil-3-carboxil-4-nitroanilida a la glicilglicina con la producción de *p*-nitroanilina. La cantidad de 5-amino-2-nitrobenzoato produce una elevada absorbancia que es directamente proporcional a la actividad de la GGT en el suero de estudio. El método utilizado en esta prueba es el ensayo UV según Szasz y la longitud de onda para la lectura es de 405 nm y fue analizado en un equipo automatizado marca Mindray modelo BS480, los resultados fueron vigilados y monitoreados diariamente por controles y calibradores de la misma casa comercial del equipo. Valores de referencia: Hombres de < 49 U/L, mujeres de < 32 U/L (Mindray bio-medical electronics 2011). (Anexo N° 9).

### **Análisis estadístico**

Una vez recolectada la información, se elaboró una hoja de cálculo en función de las variables estudiadas. Para el análisis de los mismos se empleó el método estadístico t-Student, para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las medidas de los valores de los marcadores hepáticos evaluados al inicio y al final de la hospitalización.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En la tabla 1 se presenta la distribución absoluta y porcentual, por edad y sexo, de los 42 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Críticos Respiratorios COVID, durante el periodo comprendido entre agosto 2021 - marzo del 2022, observándose que la distribución de los pacientes fue homogénea según el sexo (50,00% masculino y 50,00% femenino), mientras que según la edad se obtuvo que el 66,67% (28) de los pacientes pertenecían al grupo etario > 55 años en el caso de las mujeres y > 65 años en el caso de los hombres (grupo denominado tercera edad), el 26,19% (11) correspondiente al grupo con edades de 30 – 55/65 años y un 7,14% (3) los cuales pertenecían al grupo de 18 – 30 años de edad.

**Tabla 1.** Distribución absoluta y porcentual de los pacientes con COVID-19 estudiados, ingresados en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”. Cumaná, estado Sucre.

SEXO	EDAD (AÑOS)						TOTAL
	18 – 30		30 - 55/65*		> 55/65*		
	n	%	n	%	n	%	
<b>FEMENINO</b>	3	7,14	2	4,76	16	38,10	21
<b>MASCULINO</b>	0	0,00	9	21,43	12	28,57	21
<b>TOTAL</b>	3	7,14	11	26,19	28	66,67	42

n: número de paciente; \*: 55 años en el caso del sexo femenino y 65 años en el caso del sexo masculino.

Los resultados obtenidos en este estudio indican que la infección severa o crítica por COVID-19 afectó a ambos sexos de manera similar. Estos resultados difieren de los reportados por Martín y cols. (2020), quienes sugieren que el sexo masculino es el más afectado por el COVID-19, lo cual probablemente se debe a que este trabajo fue realizado en pacientes con infección severa o crítica y no en pacientes infectados por COVID-19.

En cuanto a la edad, en este estudio se evidenció que el grupo etario más afectado fue el de la tercera edad (> 55 años en mujeres y > 65 años en hombres), lo cual sugiere que la edad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de una infección severa o crítica por COVID-19.

López (2020), indica que las personas de 70 años o más, son más vulnerables de contraer COVID-19 y enfermar severamente. Mientras que la OMS (2021), reportó que los pacientes con mayor edad tienen mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad respiratoria aguda severa y ameritan la hospitalización en unidades de pacientes críticos. Por lo que estos resultados concuerdan con los de López (2020) y la OMS (2021) y sugieren, que la edad es un factor muy importante en la infección severa por COVID-19.

En la tabla 2 se comparan los valores promedios de los parámetros bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta obtenidos al momento de ingresar los pacientes a la unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID, con los valores al ser egresados de dicha unidad, observando que estos no arrojaron diferencias estadísticamente significativas ( $t=0,14$ ,  $t=0,43$  y  $t=0,12$ , respectivamente), lo que indica que los niveles séricos de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta en estos pacientes no se alteraron durante su hospitalización. Es decir, los niveles séricos de estos parámetros se mantuvieron con valores similares desde el inicio hasta el final de la hospitalización y, por tanto, no hubo una elevación significativa de éstos.

Los resultados obtenidos son similares a los de Alva y cols. (2022), quienes reportan que al comparar los niveles de bilirrubina total obtenidos durante el transcurso de la infección en pacientes con COVID-19, estratificados por edad, no hubo cambios estadísticamente significativos.

**Tabla 2.** Resumen de la prueba estadística *t-Student*, aplicada a los valores promedio de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta (mg/dl), medidos el primer día de ingreso y el último día de hospitalización en pacientes con COVID-19 ingresados de la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Grupos	N°	Intervalo	$\bar{X}$	DE	P
<b>Bilirrubina Total</b>					
TBILI	42	0,10 – 1,50	0,56	0,35	
TBILF	42	0,10 – 1,80	0,59	0,41	0,14 ns
<b>Bilirrubina Directa</b>					
DBILI	42	0,10 – 1,00	0,32	0,21	
DBILF	42	0,10 – 1,60	0,36	0,31	0,43 ns
<b>Bilirrubina Indirecta</b>					
IBILI	42	0,00 – 1,10	0,24	0,23	
IBILF	42	0,00 – 1,00	0,23	0,22	0,12 ns

TBILI: Bilirrubina total al ser ingresados; TBILF: Bilirrubina total ultima toma en la unidad, DBILI: Bilirrubina directa al ser ingresados; DBILF: Bilirrubina directa ultima toma en la unidad, IBILI: Bilirrubina indirecta al ser ingresados; IBILF: bilirrubina indirecta ultima toma en la unidad; n: número de muestras;  $\bar{X}$ : media; DE: desviación estándar; P: Probabilidad; ns: diferencias no significativas ( $p > 0,05$ ).

Contrario a los resultados obtenidos en este estudio Hunt y cols. (2020), observaron un aumento significativo al comparar los niveles séricos de la bilirrubina total obtenidos al momento de ingresar con los del pico de hospitalización (el valor máximo de los niveles durante la hospitalización), en pacientes con COVID-19 grave admitidos en la Unidad de Cuidados intensivos.

En la bibliografía consultada, no se encontraron estudios en los cuales se haya comparado, cómo se comportan los niveles de bilirrubina total, bilirrubina directa

y bilirrubina indirecta en pacientes con COVID-19 severo o crítico, durante la hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos.

En la tabla 3 se presentan los resultados de la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), medidos el primer día de ingreso y el último día de hospitalización en pacientes con COVID-19. Los resultados indican que existen diferencias altamente significativas ( $p < 0,001$ ) al comparar los valores de actividad enzimática aspartato aminotransferasa obtenidos al inicio y último día de la hospitalización. Es importante resaltar que desde el inicio de la hospitalización los niveles de esta enzima se encontraban elevados (respecto a los valores de referencia) con una media de 51,83 U/L y al egreso de la hospitalización los niveles se elevaron aún más, siendo el valor promedio de 91,55 U/L. Esto sugiere que a medida que la infección por COVID-19 progresa, los niveles de esta enzima se elevan.

**Tabla 3.** Resumen de la prueba estadística t-Student, aplicada a los valores promedio de la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) (U/L), medidos el primer día de ingreso y el último día de hospitalización en pacientes con COVID-19 provenientes de la unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID-19 del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Grupos	N°	Intervalo	$\bar{X}$	DE	P
<b>Alanina Aminotransferasa</b>					
ALTI	42	9,00 – 418,00	54,86	72,48	1,47 ns
ALTF	42	8,00 – 1000,00	89,90	170,20	
<b>Aspartato Aminotransferasa</b>					
ASTI	42	7,00 – 230,00	51,83	48,70	1,70 s****
ASTF	42	17,00-1220,00	91,55	88,74	

ALTI: alanina aminotransferasa al ingreso ALTF; alanina aminotransferasa al último día de hospitalización; ASTI: Aspartato aminotransferasa al ingreso; ASTF: Aspartato aminotransferasa al último día de hospitalización n: número de muestras;  $\bar{X}$ : media; DE: desviación estándar; t: prueba de t-Student; ns: diferencias no significativas ( $p > 0,05$ ); \*\*\*\*: diferencias altamente significativas ( $p < 0,001$ ).



Al comparar los niveles de la actividad enzimática de la alanina aminotransferasa, obtenidos al inicio y final de la hospitalización de los pacientes, no se halló diferencias estadísticamente significativas. Lo que indica que los niveles de la ALT no se ven afectados durante la hospitalización en los pacientes con COVID-19 severo o crítico. Sin embargo, al comparar los valores promedios al inicio y al egreso con los valores de referencia se observó que estos estaban elevados.

Los resultados obtenidos indican que solo los niveles séricos de AST se ven afectados en pacientes con COVID-19 severo o crítico, durante la hospitalización y que la elevación de los niveles de AST al egreso fue  $\geq 3$  x el valor de referencia.

Estos resultados son muy similares a los reportados por Marjot y cols. (2021) y por Ekpanyapong y cols. (2022), quienes reportaron que en pacientes hospitalizados con COVID-19 la enzima aspartato aminotransferasa (AST) suele estar más elevada que la alanina aminotransferasa (ALT), lo que pone de relieve el daño microcirculatorio en el COVID-19 y que, esta elevación puede ser de 3 - 5 veces los valores de referencia.

El compromiso hepático durante el COVID-19 se ha asociado con una mayor severidad, una estancia hospitalaria prolongada, soporte ventilatorio y la mortalidad. Goel y cols. (2020), encontraron en su estudio que, de los marcadores bioquímicos que evalúan la función hepática, sólo los niveles elevados de AST se asociaron con el COVID severo y un riesgo elevado de mortalidad y que, la incapacidad de aumentar los niveles de ALT a medida que avanza la enfermedad, indica un aumento en el riesgo de mortalidad. Es decir, el riesgo de mortalidad aumenta en los pacientes con COVID-19 severo, cuando los niveles de AST aumentan y los niveles de ALT se mantienen casi constantes, a medida que avanza la infección.

Por su parte Alva y cols. (2023), sugirieron que el perfil hepático se debe estar monitorizando desde el ingreso, y vigilar especialmente la elevación de bilirrubinas, AST y ALT ya que son marcadores predictores de mortalidad en infección por COVID-19.

En el presente estudio se encontró que el nivel de mortalidad fue muy elevado. De los 42 pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Critico Respiratorio COVID, durante el periodo comprendido entre agosto 2021 y marzo 2022, solo 6 pacientes (14,29 %) fueron dados de alta y los 36 restantes (85,71 %) fallecieron durante la hospitalización en esta unidad. Es de resaltar que de los 6 pacientes dados de alta de la Unidad de Cuidado Critico Respiratorio COVID y trasladados a otros servicios, 5 presentaron valores normales de AST al momento del egreso y un paciente valores elevados, pero este valor era más bajo que el obtenido al momento del ingreso. Mientras que los pacientes que fallecieron, fueron los que presentaron los niveles de AST más elevados, tanto al inicio como al final de la hospitalización. Por lo que se podría sugerir que los niveles de AST si parecen ser un marcador de la mortalidad en la población estudiada.

En la tabla 4 se comparan los valores promedios de los parámetros fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamil transferasa (GGT) obtenidos al momento de ingresar los pacientes a la unidad de Cuidado Critico Respiratorio COVID, con los valores al ser egresados de dicha unidad, observando que estos no arrojaron diferencias estadísticamente significativas ( $t=1,45$  y  $t=0,60$  respectivamente), lo que indica que los niveles séricos de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa en estos pacientes no tuvieron elevaciones significativas durante su hospitalización. Sin embargo, en el caso de la GGT, al comparar los valores promedios (ingreso y egreso) con los de referencia para este parámetro, se observó que estaban por encima del rango de referencia.

Los resultados obtenidos son similares a los de Alva y cols. (2022), quienes reportan que al comparar los niveles de GGT y ALP obtenidos durante el transcurso de la infección en pacientes con COVID-19 críticos, estratificados por edad, no hubo cambios estadísticamente significativos, es decir los valores de ALP y GGT se mantuvieron estables durante el transcurso de la infección.

**Tabla 4.** Resumen de la prueba estadística *t-Student*, aplicada a los valores promedio de la actividad de las enzimas fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamil transferasa (GGT), medidos al primer día de ingreso y el último día de hospitalización en pacientes con COVID-19 provenientes de la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre

Grupos	N°	Intervalo	$\bar{X}$	DE	P
<b>Fosfatasa Alcalina</b>					
ALPI	42	47,00–273,00	73,64	70,00	1,45 ns
ALPF	42	6,00 – 185,00	103,69	40,48	
<b>Gamma-Glutamil transferasa</b>					
GGTI	42	17,00–985,00	94,67	59,51	0,60 ns
GGTF	42	13,00–425,00	73,64	70,00	

ALPI: fosfatasa alcalina al ingreso; ALPF: fosfatasa alcalina último día de hospitalización; GGTI: gamma-glutamil transferasa al ingreso; GGTF: gamma-glutamil transferasa último día de hospitalización; n: número de muestras X: media; DE: desviación estándar; t: prueba de *t-Student*; ns: diferencias no significativas ( $p > 0,05$ ).

Los resultados obtenidos en este estudio difieren de los reportados por Gutiérrez y cols. (2021), quienes sugirieron que en pacientes con COVID-19 severo hay incrementos en los niveles de los marcadores colestásicos (gama glutamil transferasa y fosfatasa alcalina), indicando que esto corrobora que el SARS-CoV-2 no solo infecta y daña las células hepáticas, sino que causa disfunción del conducto biliar.

En la bibliografía consultada, no se encontraron otros estudios en donde se investigara cómo se comportan los niveles de la aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma glutamil transferasa y fosfatasa alcalina en

pacientes con COVID severo o crítico durante la hospitalización en una Unidad de Cuidados Intensivos, con los cuales poder establecer comparaciones con los resultados aquí obtenidos.

## **CONCLUSIONES**

Los niveles séricos de la enzima AST aumentaron significativamente durante la hospitalización en los pacientes con COVID-19 severo ingresados a la Unidad de Cuidados Críticos Respiratorio COVID, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”.

Los valores promedios obtenidos, al ingreso y egreso, de los parámetros bioquímicos ALT, AST y GGT estaban por encima de los valores de referencia para éstos, en los pacientes con COVID-19 severo estudiados.

Los pacientes con COVID-19 severo o crítico, ingresados en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID, presentaron un elevado índice de mortalidad.

## RECOMENDACIONES

Realizar un seguimiento de los pacientes, no solo de los ingresados en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID sino también de los pacientes desde el inicio de la infección con la finalidad de observar y prevenir el daño hepático.

Evaluar los niveles séricos de las enzimas hepáticas, especialmente de AST y ALT, como pruebas para determinar cualquier anomalías, con el fin de diagnosticar oportunamente algún daño hepático en pacientes con COVID-19, en casos severos y moderados.

Vigilancia post-COVID-19 de los pacientes egresados de la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID como del Triage Respiratorio COVID, con el fin de llevar un registro de las futuras secuelas que pudiera generar la enfermedad y que pudiera influir directamente en su estado de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

Alva, N.; Méndez, O.; Gasca, J.; Salvador, I.; Hernández, N. y Valdez, M. 2023. "Lesión hepática por COVID-19 en pacientes adultos críticamente enfermos. Estudio retrospectivo". "Revista de Gastroenterología de México". <<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.08.003>> (20/10/2023).

Chao, Z.; Wang, F. y Wang, F. 2020. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterology Hepatology*, 5(5): 428 – 430.

Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). 2016. *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*. Cuarta edición, Ginebra

Ekpanyapong, S.; Bunchorntavakul, C. y Reddy, K. 2022. COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later. *Journal Viral Hepatitis*, 29(1): 4 - 20.

Fang, D.; Ma, J.; Guan, J.; Wang, M.; Song, Y.; Tian, D. y Li, P. 2020. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chinese Journal of Digestion*, 12: 151 – 156.

Goel, H.; Harmouch F.; Garg, K., Saraiya, P.; Daly, T.; Kumar, A. y Hippen, J. 2020. The liver in COVID-19: Prevalence, patterns, predictors, and impact on outcomes of liver test abnormalities. *European Journal Gastroenterology Hepatology*, 1(33): e274 - e281.

Guan, W.; Ni, z.; Hu, y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.; Du, B. y Li L. 2020. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *New England Journal Medicine*, 382: 1708 – 1720.

Gutiérrez, J.; Almonacid, C.; Hernández, E. y Mendieta, H. 2021. Valor pronóstico de los marcadores bioquímicos en pacientes con COVID-19. *Nova*, 18(35): 51 – 58.

Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; Cheng, Z.; Yu, T.; Xia, J.; Wei, Y.; Wu, W.; Xie. X.; Yin, W.; Li, H.; Liu M.; Xiao, Y.; Gao, H.; Gao L.; Xie, J.; Wang, G.; Jiang, R.; Gao, Z.; Jin, Q.; Wang, J. y Cao;B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395: 497 – 506.

Hundt, M.; Deng, Y.; Ciarleglio, M.; Nathanson, M. y Lim, J. 2020. Pruebas hepáticas anormales en COVID-19: un estudio de cohorte observacional retrospectivo de 1.827 pacientes en una importante res hospitalaria de EE.UU. *Hepatology*, 72(4): 1169 – 1176.

Kulkarni, A.; Kumar, P.; Tevethia, D.; Premkumar, M.; Arab, J.; Candía, R.; Talukdar, R.; Sharma, M.; Oi, X.; Nagaraja, P. y Reddy, D. 2020. Systematic review with meta-analysis: Liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 52(4): 584 – 599.

Liang, W.; Liang, H.; Ou, L.; Chen, B.; Chen, A.; Li, C.; Li, Y.; Guan, W.; Sang, L.; Lu, J.; Xu, Y.; Chen, G.; Guo, H.; Guo, J.; Chen, Z.; Zhao, Y.; Li, S.; Zhang, N.; Zhong, N. y He, J. 2020. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *Jama International Medicine*, 180(8): 18081 – 1089.

Liu, Q.; Wang, R.; Qu, G.; Wang, Y.; Liu, P.; Zhu, Y.; Fei, G.; Ren, L.; Zhou, Y. y Liu, L. 2020. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia patients. *Journal of Forensic Medicine*, 36(1): 21 - 23.

Liu, W.; Tao, Z.; Lei, W.; Ming, Y.; Kui, L. y Ling, Z.; 2020. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus. *Chinese Medicine Journal*, 133(9): 1032 – 1038.

Lolas, F. y Quezada, A. (ed). 2003. *Bioética. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos. Nuevas perspectivas*. Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial de la Salud, Chile. Págs. 15 – 50.

López, P. 2020. “Estudios de la función hepática”. “MayoClinic”. <<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/liver-function-tests/about/pac -20394595>> (15/03/2022)

Maguiña, C.; Gastelo, R. y Tequen, A. 2020. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Revista Médica Herediana*, 31(2): 125-131.

Marjot. T.; Webb, G.; Barritt, A.; Moon, A.; Stamataki, Z; Wong, V. y Barnes, L. 2021 COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*, 18(5): 348 - 364.

Martín, G.; Caballero, J.; Bobillo, J. y Díaz, J. 2020. “Contribuciones analíticas para el estudio de pacientes con infección COVID-19”. “Sociedad Andaluza de Analíticas para el estudio de pacientes con infección COVID-19”. <[https://www.sanac.org/images/site/covid2019/2020\\_Callejon\\_y\\_cols\\_Contribuciones\\_analiticas.pdf](https://www.sanac.org/images/site/covid2019/2020_Callejon_y_cols_Contribuciones_analiticas.pdf)>



Mindray Bio-Medical Electronics 2011. Inserto de Bilirrubina Total N° 046-000444-00(5.0).

Mindray Bio-Medical Electronics 2011. Inserto de Bilirrubina Directa N° 046-000443-00(5.0).

Mindray Bio-Medical Electronics 2011. Inserto de Aspartato Aminotransferasa N° 0040-20-32482(8.0).

Mindray Bio-Medical Electronics 2011. Inserto de Alanina Aminotransferasa N° 0040-20-32481(8.0).

Mindray Bio-Medical Electronics 2011. Inserto de Fosfatasa Alcalina N° 046000441-00(5.0).

Mindray Bio-Medical Electronics 2011. Inserto de Gamma-Glutamil Transferasa N° 0040-20-32483(7.0).

Nardo, A.; Schneeweiss, M.; Bakail, M.; Dixon, E.; Lax, S. y Trauner, M. 2021. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID 19. *Liver International*, 41(1): 20 – 32.

OMS. 2020. “COVID-19”. <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19> > (27/11/2021).

OMS. 2021. “Nueva guía de la OMS sobre el manejo clínico de la COVID-19”. <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>> (27/11/2021).

Padilla, P.; Cárdenas, B. y Cabrera M. 2020. Impacto del COVID-19 en las enfermedades hepáticas y la salud pública en el Perú. *Revista de gastroenterología del Perú*, 40(2): 162 - 172.

Ruiz, J.; García, E. y Tholey, J. 2021. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de COVID- 19. *Revista de Gastroenterología de México*, 85(3): 303 – 311.

Saimán, Y. y Katz, L. 2023. “Pruebas de laboratorio para el hígado y vesícula biliar”. “Manual MSD, versión para profesionales”. <<https://www.msmanuals.com/es /professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-paratrastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-de-laboratorio-para-el-h%C3%ADgado-y-la-ves%C3%ADcula-biliar>> (20/03/2023)

Santos, R.; Sampaio, W.; Alzamora, A.; Motta, D.; Alenina, N.; Bader, M. y Campagnole, M. 2018. The ACE2/angiotensina-(1-7)/MAS axis of the resin-

angiotensin system: focus on angiotensina-(1-7). *Physiological Reviews*, 98: 505-553.

Sarin, S.; Choudhury, A.; Lau, G.; Zheng, M.; Ji, D.; Abd, S.; Hwang, J.; Qi, X.; Cua, I.; Suh, J.; Park, J.; Putcharoen, O.; Kaewdech, A.; Piratvisuth, T.; Treeprasertsuk, S.; Park, S.; Wejnaruemarn, S.; Payawal, D.; Baatarkhuu, O.; Ahn, S.; Yeo, C.; Alonzo, U.; Chinbayar, T.; Loho, I.; Yokosuka, O.; Jafri, W.; Tan, S.; Soo, L.; Tanwandee, T.; Gani, R.; Anand, L.; Esmail, E.; Khalaf, M.; Alam, S.; Lin, C.; Chuang, W.; Soin, A.; Garg, H.; Kalista, K.; Batsukh, B.; Purnomo, H.; Dara, V.; Rathi, P.; Al, M.; Shukla, A.; Sharma, M. y Omata, M. 2020. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID 19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatology International*, 14(5): 690 - 700.

Trilla, A. 2020. “¿Qué es el coronavirus SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19?” “Portal Clínico IDIBAPS – Hospital Clínico de Barcelona”. <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/covid-19/definicion> (27/11/2021).

Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Binbin, W.; Xiang, H.; Zhenshun, C.; Xiong, Y.; Yan, Z.; Li, Y.; Wang, X. y Peng, Z. 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11): 1061 - 1069.

Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C.; Liu, S.; Zhao, P.; Liu, H.; Zhu, L.; Tai, Y.; Bai, C.; Gao, T.; Sons, J.; Xia, P.; Dang, J.; Zhao, J.; Wang, F. 2020. Pathological findings of COVID19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*, 8(4): 420 - 422.

Xu, L.; Liu, J.; Lu, M.; Yang, D. y Zheng, X. 2020. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*, 40(5): 998 - 1004.

Zhang, H.; Penninger, J.; Li, Y.; Zhong, N. y Slutsky, A. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46(4): 586 – 590.

## ANEXOS

**Anexo N° 1** Distribución de frecuencias relativas de la muestra poblacional.

La muestra poblacional que conformó el estudio quedó integrada por Cuarenta y Dos (42) pacientes, de los cuales el Cincuenta por ciento (50 %), correspondiente a Veinte y Uno (21) pacientes son del sexo femenino y Cincuenta por ciento (50 %), correspondiente a Veinte y Uno (21) pacientes del sexo masculino. Tal como se muestra en el cuadro siguiente:

VARIABLE: SEXO

SEXO	CANTIDAD	%
FEMENINO	21	50
MASCULINO	21	50
TOTAL	42	100

En relación al variable egreso la misma se estructuró tomando en consideración a las posibles causales que pudiesen dar criterio de salida de la unidad, siendo las idóneas al estudio las siguientes altas a su recinto domiciliario, traslado o movilidad intrahospitalaria o fallecimiento. Evidenciándose entonces, que Seis (6) pacientes que representaron un Catorce por ciento (14 %) tuvieron movilidad intrahospitalaria mientras que un Ochenta y Seis por ciento (86 %), que representa a Treinta y Seis (36) pacientes fallecieron por COVID 19. Tal como se muestra a continuación

VARIABLE: EGRESO

EGRESO	CANTIDAD	%
ALTA	0	0
TRASLADO	6	14
FALLECIMIENTO	36	86
SE DESCONOCE	0	0
TOTALES	42	100

**Anexo N° 2** Criterios de inclusión lapso Agosto 20201 a Marzo 2022. discriminados por distribución en frecuencias según variables: sexo, edad, duración de hospitalización, egresos pruebas de laboratorio completas en registro inicial y final.

Los criterios de inclusión estipulados para el estudio fueron:

- Pruebas de laboratorios completas en el registro inicial y final
- Estar ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID 19.
- No tener enfermedades hepáticas preexistentes.

En función de establecer la porción de inclusión por las limitaciones o criterios preestablecidos para formar parte de la muestra y la muestra poblacional del estudio, se puede apreciar que para los valores iniciales y finales Cuarenta y Dos (42) pacientes contaban con exámenes de bilirrubina total, directa e indirecta, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa y fosfatasa alcalina completos, representando el Treinta y Dos por ciento (32 %).

Anexo N° 3 Criterios de exclusión lapso Agosto 20201 a Marzo 2022. discriminados por distribución en frecuencias según variables: sexo, edad, duración de hospitalización y egresos.

Un Sesenta y Ocho por ciento (68 %) no contaba con la biometría hepática completa por faltarle uno que otra prueba o marcador hepático, de Noventa (90) pacientes, tal como se muestra a continuación:

EXAMENES COMPLETOS		PACIENTES	%
INICIALES	SI	42	32
	NO	90	68
TOTALES		132	100
FINALES	SI	42	32
	NO	90	68
TOTALES		132	100

La porción poblacional del estudio que quedó excluida por no contar con las condicionantes de inclusión, quedó integrada por Noventa (90) pacientes, de los cuales el Cuarenta y Tres por ciento (43 %), correspondiente a Treinta y Nueve (39) pacientes son del sexo femenino y Cincuenta y Siete por ciento (57 %), correspondiente a Cincuenta y Uno (51) pacientes del sexo masculino. Tal como se muestra en el cuadro siguiente:

Sexo	Cantidad	%
Femenino	39	43
Masculino	51	57
Total	90	100

Con relación a la variable edad quedo distribuido de la siguiente manera Un (1) paciente que representa un Uno por ciento (1%) en edades que oscilan entre los Dieciocho (18) años y Treinta (30) años (18 – 30), Diez (10) pacientes que representa un Once por ciento (11%) en edades comprendidas entre Treinta y un año y Cincuenta años (31 – 50 años) y encontrándose que Setenta

y Nueve pacientes (79) que representa el Ochenta y Ocho por ciento (88%) de la muestra poblacional mayores a 50 años. Es decir que el mayor número de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos COVID 19, se ubican en el tercer segmento de lo antes expuesto, tal como se muestra en el siguiente cuadro:

EDAD	CANTIDAD	%
18-30	1	1
31-50	10	11
MAS DE 50	79	88
TOTALES	90	100

En relación al variable egreso la misma se estructuró tomando en consideración a las posibles causales que pudiesen dar criterio de salida de la unidad, siendo las idóneas al estudio las siguientes altas a su recinto domiciliario, traslado o movilidad intrahospitalaria y fallecimiento. Con relación a la primera causal se registró que un (1) paciente fue dado de alta a su recinto domiciliario, representando este un Uno por ciento (1 %). Evidenciándose entonces, que Nueve (9) pacientes que representaron un Diez por ciento (10 %) tuvieron movilidad intrahospitalaria mientras que un Ochenta y Nueve por ciento (89 %), que representa a Ochenta (80) pacientes fallecieron por COVID 19. Tal como se muestra a continuación

EGRESO	CANTIDAD	%
ALTA	1	1
TRASLADO	9	10
FALLECIMIENTO	80	89
TOTALES	90	100

Así mismo, se destaca que con relación a la variable duración de hospitalización, es decir, el periodo o lapso de tiempo que estuvieron recibiendo la atención médica, terapéutica, profiláctica y asistencial, en función de

restablecer su condición de salud (batallando por la vida), se registró que Cuarenta y Ocho (48) pacientes que representa un Cincuenta y Tres por ciento (53 %), permaneció en el recinto desde horas de su ingreso a Tres (3) días, un Veinte y Cuatro por ciento (24 %) que representa Veinte y Dos (22) pacientes en un lapso que oscila entre Cuatro (4) días y Siete (7) días (4 – 7 días) y Veinte (20) pacientes que permanecieron más de siete (7) días, representando un veinte y Dos por ciento (22 %) de la porción poblacional excluida. Como se muestra a continuación:

HOSPITALIZACIÓN	CANTIDAD	%
HORAS A 3 DIAS	48	53
4 A 7 DIAS	22	24
MAS DE 7 DIAS	20	22
TOTALES	90	100

**Anexo N° 10** Distribución de la variable Edad en frecuencias relativas de la muestra poblacional

Con relación a la variable edad quedo distribuido de la siguiente manera Cuatro (4) pacientes que representa un Diez por ciento (10%) en edades que oscilan entre los Dieciocho (18) años y Treinta (30) años (18 – 30), un Diez y Siete por ciento (17%) en edades comprendidas entre Treinta y un año y Cincuenta años (31 – 50 años) y encontrándose que Treinta y uno de los pacientes (31) que representa el Setenta y Cuatro por ciento (74%) de la muestra poblacional mayores a 50 años. Es decir que el mayor número de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos COVID 19, se ubican en el tercer segmento de lo antes expuesto, tal como se muestra en el siguiente cuadro:

## VARIABLE: EDAD

EDAD	CANTIDAD	%
18-30	4	10
31-50	7	17
MAS DE 50	31	74
TOTALES	42	100

**Anexo N° 11** Distribución de la variable Tiempo de hospitalización en frecuencias relativas de la muestra poblacional

Con relación a la variable duración o Tiempo de hospitalización, es decir, el periodo o lapso de tiempo que estuvieron recibiendo la atención médica, terapéutica, profiláctica y asistencial, en función de restablecer su condición de salud (batallando por la vida), se registró que Siete (7) pacientes que representa un Diecisiete por ciento (17 %), permaneció en el recinto desde horas de su ingreso a Tres (3) días, un Cuarenta y Tres por ciento (43 %) que representa Dieciocho (18) pacientes en un lapso que oscila entre Cuatro (4) días y Siete (7) días (4 – 7 días) y Diecisiete (17) pacientes que permanecieron más de siete (7) días, representando un Cuarenta por ciento (40 %) de la muestra poblacional. Datos que se muestra a continuación:

## VARIABLE: DURACION DE HOSPITALIZACIÓN

HOSPITALIZACIÓN	CANTIDAD	%
HORAS A 3 DIAS	7	17
4 A 7 DIAS	18	43
MAS DE 7 DIAS	17	40
SE DESCONOCE	0	0
TOTALES	42	100



## HOJAS DE METADATOS

### Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

<b>Título</b>	Marcadores Hepáticos en Pacientes Contagiados con Covid-19 Ingresados en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio Covid del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá”, Cumaná Estado Sucre, Agosto 2021 – Marzo 2022.
<b>Subtítulo</b>	

Autor(es)

<b>Apellidos y Nombres</b>	<b>Código CVLAC / e-mail</b>	
Estrada R. Moises G.	<b>CVLAC</b>	<b>25528029</b>
	<b>e-mail</b>	Mger.2309@gmail.com
	<b>e-mail</b>	

Palabras claves: marcadores, covid, billirrubina.

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias de la Salud	Bioanálisis

### RESUMEN

Con el fin de evaluar los marcadores hepáticos en pacientes con COVID-19, que ingresaron a la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, fueron determinadas las concentraciones séricas de bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa, en cuarenta y dos (42) pacientes, que fueron ingresados durante el periodo comprendido entre agosto 2021 y marzo 2022. La determinación de los niveles séricos de cada parámetro fue realizado el primer y último día de hospitalización. Obteniendo como resultados que al comparar los valores promedios obtenidos el primer día con los del último día de hospitalización, sólo se encontró diferencias estadísticamente significativas con los valores de la aspartato aminotransferasa; aunque, los valores promedios de los parámetros bioquímicos alanina aminotransferasa y gamma-glutamil transferasa, estaban por encima de los valores de referencia y los niveles séricos de bilirrubina total, directa e indirecta y fosfatasa alcalina estaban alterados en un porcentaje de pacientes. Asociado a estos resultados, también se encontró un elevado índice de mortalidad. Concluyendo, que los pacientes con COVID-19 severo o crítico, ingresados en la Unidad de Cuidado Crítico Respiratorio COVID, si presentaron alteraciones de los parámetros que evalúan la función hepática, lo cual se manifestó por las elevaciones de algunos de éstos; aunque, a excepción del caso de la AST, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los valores al inicio y final de la hospitalización.

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

### Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Lic. Sorana Yegres.	ROL	A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>
	CVLAC	9975641
	e-mail	soryeg@gmail.com
	e-mail	
Lic. Yusulbeth Ponce Tatá	ROL	A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>
	CVLAC	11829822
	e-mail	yusulbeth@yahoo.com
	e-mail	
Dr. Antonio Maldonado	ROL	A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/>
	CVLAC	3.518.862
	e-mail	mcheo@yahoo.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2023	12	15

Lenguaje: SPA

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
TG Lic. Moisés Estrada.	Application/word

Alcance:

Espacial: (Opcional)

Temporal: (Opcional)

**Título o Grado asociado con el trabajo:** Licenciatura en bioanálisis.

**Nivel Asociado con el Trabajo:** licenciatura

**Área de Estudio:** Bioanálisis.

**Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:** Universidad de Oriente

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
CONSEJO UNIVERSITARIO  
RECTORADO

CU Nº 0975

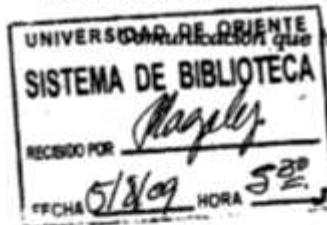
Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano  
**Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ**  
Vicerrector Académico  
Universidad de Oriente  
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC Nº 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

**JUAN A. BOLAÑOS CUNPELO**  
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JARC/YOC/manqjs

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6

**Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) :**  
“los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.



**FIRMA DEL AUTOR**



---

**Lcda. Sorana Yegres**  
**Asesora**