

# Colangiopatía post-COVID-19 grave: reporte de 6 casos

Post-COVID-19 severe cholangiopathy: report of 6 cases

Marco Tulio Santisteban Arenas<sup>1,a</sup>, Laura Marcela Osorio Castrillón<sup>2,a</sup>,  
Luis Gonzalo Guevara Casallas<sup>1,b</sup>, Sebastián Fernando Niño Ramírez<sup>1,c</sup>

<sup>1</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>a</sup> Fellow de gastroenterología, <sup>b</sup> Gastroenterólogo y hepatólogo, <sup>c</sup> Gastroenterólogo

Recibido: 12/02/22 - Aprobado: 28/03/22

## RESUMEN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es una infección predominantemente del tracto respiratorio con la capacidad de afectar otros órganos. Las alteraciones en las pruebas hepáticas son una manifestación frecuente de la COVID-19 pero suelen ser transitorias. Describimos el curso clínico y los hallazgos más relevantes de 6 pacientes que desarrollaron una colangiopatía tras una COVID-19 grave. La edad promedio de los pacientes, 4 hombres y dos mujeres, fue de 56 años y el tiempo promedio desde el diagnóstico de COVID-19 hasta el diagnóstico de la colangiopatía fue de 138 días. Las características más importantes fueron la elevación de la fosfatasa alcalina y la desestructuración y el arrosamiento de la vía biliar intrahepática en las imágenes de resonancia magnética. La colangiopatía tras una COVID-19 grave constituye una nueva entidad con características únicas con el potencial para la lesión progresiva biliar y la cirrosis biliar secundaria. Se requieren más estudios para entender esta enfermedad.

**Palabras clave:** Colangitis esclerosante; Infecciones por Coronavirus; Fosfatasa alcalina (fuente: DeCS Bireme).

## ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a predominantly respiratory tract infection with the capacity to affect other organs. Liver chemistry abnormalities are a frequent manifestation of COVID-19 but are usually transient. We describe the clinical course and most relevant findings of 6 patients who developed a cholangiopathy after severe COVID-19. The mean age of the patients, 4 men and 2 women, was 56 years and the mean time from COVID-19 diagnosis to diagnosis of cholangiopathy was 138 days. The features most important were the increase of alkaline phosphatase and destructuring and beading of the intrahepatic bile duct in magnetic resonance imaging. Cholangiopathy after severe COVID-19 constitutes a novel entity with unique features and potential for progressive biliary injury and secondary biliary cirrhosis. Further studies are required to understand this disease.

**Keywords:** Cholangitis, Sclerosing; Coronavirus Infections; Alkaline Phosphatase (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 fue identificado en la provincia de Wuhan, China, el coronavirus responsable del brote de síndrome respiratorio agudo severo que rápidamente se propagó globalmente y fue declarado pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización mundial de la salud (OMS) <sup>(1)</sup>. La enfermedad resultante de la infección por el virus fue denominada “coronavirus disease 2019” (COVID-19) en la que la neumonía es la característica de la enfermedad grave aunque se ha descrito compromiso en diversos órganos. Desde los primeros reportes de casos se advirtió la aparición de

síntomas gastrointestinales y alteraciones en las pruebas hepáticas <sup>(2)</sup>. Hoy conocemos que frecuentemente los pacientes con COVID-19 presentan alteraciones en las pruebas hepáticas entre las que sobresale la elevación de aminotransferasas: 41,1% presenta elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y un 29,1% de la alanino aminotransferasa (ALT) <sup>(3)</sup>. Elevaciones de la fosfatasa alcalina (FA) o de la bilirrubina total (BT) pueden encontrarse en el 13,5% y 4,3% de los casos respectivamente <sup>(4,5)</sup>.

Las elevaciones no suelen superar 3 veces el límite superior de lo normal aunque elevaciones mayores

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Característica	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Edad (años)	55	54	62	56	73	34
Sexo	Hombre	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer	Hombre
Hipertensión arterial	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Diabetes mellitus	No	No	No	No	Sí	No
Obesidad	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Enfermedad cardiovascular	No	No	Fibrilación auricular	No	No	No
Otras	No	Trastorno de ansiedad	Hiperlipidemia	Hipotiroidismo, SAHOS	Hipotiroidismo	Hemangiomas hepáticos

están relacionadas con enfermedad grave <sup>(6)</sup>. En particular, el daño en los colangiocitos puede estar relacionado con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) expresada en la membrana de estas células <sup>(7)</sup>. Han aparecido reportes de casos en varios países sobre una afectación biliar significativa en pacientes tras infección por COVID-19 <sup>(8-10)</sup> que en algunos casos es de tal magnitud como para considerar trasplante hepático <sup>(11)</sup>. En este artículo describimos 6 casos de colangiopatía secundaria a COVID-19 severo en Colombia.

## CASO CLÍNICO

Incluimos pacientes adultos de dos clínicas de tercer nivel del departamento de Antioquia entre 1 de julio y 31 de diciembre de 2021 en quienes el servicio de hepatología fue consultado por un cuadro de colestasis y que tenían el antecedente de haber padecido una COVID-19 con un curso grave semanas o meses atrás. El diagnóstico de COVID-19 se había establecido con la técnica de reacción en cadena de polimerasa (rt-PCR) en todos los pacientes y las alteraciones colestásicas incluían elevación de la fosfatasa alcalina o alteraciones de la vía biliar intrahepática identificadas en resonancia magnética.

Analizamos los datos demográficos y clínicos de estos pacientes incluyendo resultados de laboratorio, imágenes y estudios de biopsia hepática en los casos que ésta última estuviera disponible. La información demográfica incluyó la edad, el sexo y los antecedentes personales previos a la hospitalización por COVID-19 severo y de esta última se obtuvo información sobre la estancia hospitalaria y en unidad de cuidados intensivos (UCI), el uso de vasoactivos, antimicrobianos, ventilación mecánica y complicaciones hospitalarias durante esa hospitalización. Adicionalmente, recuperamos los resultados de laboratorio, tanto de ingreso como máximos, que incluían valores de ALT, AST, BT, FA, proteína C reactiva (PCR), nitrógeno ureico (BUN) y creatinina sérica.

Durante el lapso de 6 meses identificamos 6 pacientes que, si bien se recuperaron de una COVID-19 grave, demostraron datos a favor de una alteración colestásica. Ninguno de los pacientes tenía enfermedad hepática conocida hasta entonces. Cuatro pacientes eran hombres y dos eran mujeres, la edad promedio fue de 56 años y los antecedentes más importantes eran obesidad (66,6%) e hipertensión arterial (ver Tabla 1).

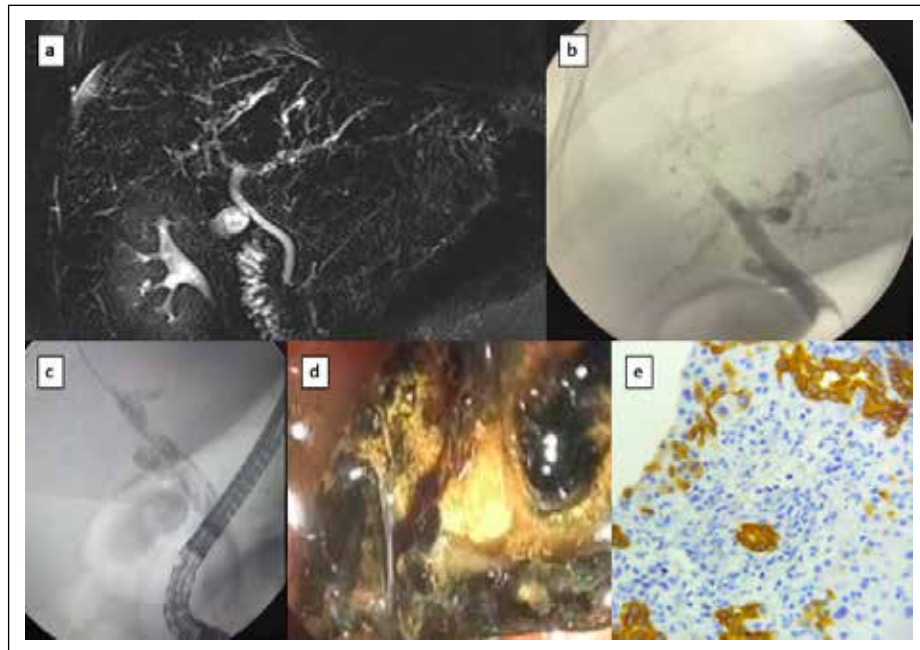
Todos los pacientes tuvieron estancias prolongadas en unidad de cuidados intensivos (UCI) con promedio de 56 días (rango de 31 a 78 días). Las complicaciones más frecuentes que presentaron fueron falla renal aguda que se presentó en 5 de los 6 pacientes (dos de ellos con necesidad de terapia de reemplazo renal), la neumonía bacteriana (5 de 6 casos) y el tromboembolismo pulmonar que se presentó en dos pacientes. Uno de los pacientes tuvo una complicación grave por isquemia intestinal con perforación de colon y se llevó a colectomía total. Todos los pacientes requirieron terapia vasopresora, en la mayoría se usó norepinefrina y en la mitad de los casos se comprobó el uso adicional de vasopresina. Los agentes de sedación más usados fueron benzodiazepinas, propofol y ketamina. Todos los pacientes recibieron corticosteroides y diferentes clases de antimicrobianos (ver Tabla 2).

Al ingreso a la hospitalización por COVID-19 los pacientes tenían niveles de AST, ALT y FA normales o levemente elevadas con incrementos durante la estancia entre 2 y 4 veces por encima del límite superior de lo normal. El diagnóstico de colestasis se hizo meses más tarde y el hallazgo más importante era la elevación de los niveles de FA (ver Tabla 2). En promedio, el tiempo desde el diagnóstico de COVID-19 hasta la alteración colestásica fue de 138 días (rango de 93 a 197 días).

Todos los pacientes fueron llevados a realización de resonancia magnética con colangiografía en donde se documentaron hallazgos como desestructuración y arrosamiento de la vía biliar intrahepática. En un paciente se encontraron defectos de llenado en vía biliar extrahepática con formas tubulares y fue llevado

**Tabla 2.** Características de la hospitalización inicial por COVID-19 grave y valores de laboratorios durante hospitalización por COVID-19 severo y en el diagnóstico de colestasis.

Característica	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	
Total de hospitalización (días)	74	34	88	39	82	95	
Total de estancia en UCI (días)	64	29	65	31	73	78	
Ventilación mecánica y traqueostomía	Sí/Sí, a los 16 días tras la intubación orotraqueal	Sí/Sí, a los 16 días tras la intubación orotraqueal	Sí/Sí, a los 14 días tras la intubación orotraqueal	Sí/Sí, a los 17 días tras la intubación orotraqueal	Sí/Sí, a los 20 días tras la intubación orotraqueal	Sí/Sí, a los 19 días tras la intubación orotraqueal	
Necesidad de pronación	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	
ECMO	No	No	No	No	No	Sí	
Soporte vasopresor e inotrópico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Falla renal aguda/ Reemplazo renal	No	Sí/No	Sí/Sí, requirió hemodiálisis y continuo de manera indefinida	Sí/No	Sí/No	Sí/Sí, requirió hemodiálisis por 5 semanas	
Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar	No	No	No	Sí (TEP)	Sí (TEP)	No	
Otras complicaciones	Neumonía bacteriana, infección diseminada por citomegalovirus	Neumonía bacteriana, Síndrome de Ogilvie,	Isquemia intestinal, perforación intestinal, colectomía total	Neumonía bacteriana,	Hemorragia cerebral, neumonía bacteriana, estenosis traqueal, úlceras por presión	Hemotórax espontáneo, neumonía bacteriana	
Medicamentos vasoactivos usados	Norepinefrina	Adrenalina, vasopresina	Norepinefrina, vasopresina, dobutamina	Norepinefrina	Norepinefrina, vasopresina	Norepinefrina	
Medicamentos para sedación usados	Fentanil, propofol, midazolam, vecuronio, ketamina, dexmedetomidina	Fentanil, propofol, rocuronio, ketamina, morfina, dexmedetomidina	Midazolam, fentanil, ketamina, morfina	Fentanilo, ketamina, clonazepam, cisatracurio, dexmedetomidina	Midazolam, fentanil, propofol, rocuronio, dexmedetomidina	Fentanil, ketamina, propofol, dexmedetomidina, cisatracurio	
Corticosteroides recibidos	Metilprednisolona	Dexametasona, metilprednisolona	Dexametasona	Dexametasona	Dexametasona	Dexametasona	
Antimicrobianos recibidos	Ampicilina-sulbactam, oxacilina, vancomicina, cefepime, meropenem, caspofungina, ganciclovir	Ceftriaxona, azitromicina, cefepime, vancomicina, meropenem, linezolid, caspofungina	Ciprofloxacina, meropenem, vancomicina, caspofungina, cefepime, clindamicina, aztreonam, linezolid, metronidazol, anidulafungina	Ampicilina-sulbactam, cefazolina, vancomicina, clindamicina	Piperacilina-tazobactam, ceftazidima-avibactam, ciprofloxacina, caspofungina, trimetoprim-sulfametaxazol, meropenem, vancomicina	Cefepime, vancomicina, meropenem, levofloxacina	
Laboratorios de ingreso y valor máximo (valor inicial/valor máximo) durante la hospitalización por COVID-19:							
ALT (U/L)	12/109		34/85	22/228	72/121	86/114	43/206
AST (U/L)	20/84		71/82	23/202	55/100	93/151	39/92
Fosfatasa alcalina (U/L)	133/154		93/179	114/2212	121/327	136/256	141/384
Bilirrubina total (mg/dL)	0,4/1,3		0,3/1,45	0,73/1,8	0,4/0,8	0,75	0,19/0,65
PCR (mg/dL)	25,4/368		29/34	11,6/53	3/10,2	13,3/18,7	4,6/40,4
BUN (mg/dL)	16,9/42,8		22/70	20/120	9,3/23	5,3/8,4	24/104
Creatinina sérica (mg/dL)	0,85/1,13		0,97/1,4	1,07/4,65	0,4/1,9	0,3/0,54	0,95/2,7
Laboratorios en el momento del diagnóstico de colangiopatía post-COVID-19 grave:							
ALT (U/L)	110		80	48	80	50	196
AST (U/L)	70		40	20	113	41	86
Fosfatasa alcalina (U/L)	723		699	1840	1820	456	678
Bilirrubina total (mg/dL)	5,7		0,91	7,7	1,36	0,14	0,79
PCR (mg/dL)	10		2,85	15	3,14	8,8	1,2
BUN (mg/dL)	14		23	71	19	16	12
Creatinina sérica (mg/dL)	0,68		1,24	9,3	0,54	0,53	0,9
Tiempo desde el diagnóstico de COVID-19 hasta el diagnóstico de colangiopatía (días)	131		197	149	93	122	139



**Figura 1.** a) Reconstrucción de colangiografía por resonancia magnética en donde se observa desestructuración y arrosariamiento. b) Imagen de colangiografía por CPRE observando marcada desestructuración de la vía biliar intrahepática y defectos de llenado tubulares (c) que se correspondían con moldes biliares (d). e) Inmunohistoquímica CK7 de biopsia hepática demostrando la presencia de conductos conservados y proliferación colangiolos (40X).

a colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) en donde le fueron extraídos moldes biliares. En tres de los seis pacientes se realizó biopsia hepática, los hallazgos más frecuentes eran la presencia de reacción ductular, proliferación de colangiolos, infiltrado inflamatorio asociado al epitelio biliar con componente linfoplasmocitario y de polimorfonucleares neutrófilos. Adicionalmente, colestasis citoplasmática en hepatocitos en dos de las tres biopsias realizadas (ver Figura 1). Uno de los pacientes falleció como consecuencia de una sepsis de origen gastrointestinal a los 9 meses del diagnóstico de la colangiopatía post-COVID-19 grave.

## DISCUSIÓN

En esta serie describimos 6 casos de colangiopatía post COVID-19, una entidad clínica diferente a la alteración en la bioquímica hepática más prevalente durante el curso agudo. En nuestra serie hubo un predominio de pacientes hombres, algo también observado en otras series<sup>(10,11)</sup>; sin embargo, el tamaño de nuestra muestra impide realizar conclusiones definitivas acerca de la susceptibilidad de los hombres para desarrollar esta complicación. Los hallazgos imagenológicos de desestructuración y arrosariamiento de las vías biliares vistos en la resonancia magnética fueron comunes en los pacientes evaluados. Otros reportes de casos también informan hallazgos semejantes y la aparición de esta complicación en promedio a los 4 meses de la enfermedad por COVID-19 grave<sup>(8-10)</sup>.

La lesión hepatobiliar descrita se ha planteado posiblemente secundaria a una lesión isquémica relacionada con la coagulopatía microvascular o a la hipotensión durante una enfermedad grave o sepsis<sup>(10)</sup>. Sin embargo, se considera también que existe una lesión directa causada por el virus al epitelio biliar y que está implicada en la fisiopatología de esta complicación<sup>(12)</sup>. Un estudio realizado por Chai *et al.*<sup>(13)</sup> evaluó la expresión específica del tipo de célula con receptor ACE2 en tejidos hepáticos sanos. La expresión de ACE2 en colangiocitos fue del 59,7% y en los hepatocitos solo del 2,6%. En estudios *in vitro* en organoides hepáticos humanos se ha demostrado que los colangiocitos son especialmente susceptibles a la infección por SARS-CoV2<sup>(7)</sup>. Estos hallazgos sugieren la posibilidad que la colestasis presentada en estos pacientes puede estar relacionada con lesión directa de las células epiteliales por SARS-CoV2.

La colangitis esclerosante secundaria en pacientes críticamente enfermos es una forma recientemente descrita de colestasis que se presenta en pacientes sin antecedente de enfermedad hepatobiliar y con estancias prolongadas en UCI por politraumatismo, infecciones, quemaduras, falla respiratoria o cirugía mayor<sup>(11,14)</sup>. El diagnóstico se realiza mediante CPRE o resonancia magnética donde se evidencia estenosis y dilataciones en los conductos biliares intrahepáticos, en algunos casos con demostración de defectos de llenado causados por la presencia de moldes biliares<sup>(14)</sup>. En esta serie encontramos resultados que podrían sugerir esta posibilidad; sólo hubo un paciente con defectos

de llenado en quien se extrajeron moldes biliares. En cuanto a la fisiopatología de esta entidad, se ha encontrado que la isquemia biliar juega un papel determinante en la colangitis esclerosante secundaria en pacientes críticamente enfermos. Mientras la irrigación hepática está dada por la vena porta y la arteria hepática, la irrigación del epitelio de la vía biliar esta dada solamente por el plexo peribiliar, y es por esta razón que los colangiocitos son más susceptibles a lesión por isquemia en comparación con los hepatocitos<sup>(15)</sup>. Otro dato fisiopatológico relevante que comparte la colangitis esclerosante secundaria con la colangiopatía post COVID-19 es la tormenta de citoquinas que se presenta en los dos escenarios y que puede inducir una lesión inmunológicamente mediada<sup>(16)</sup>. Existe la posibilidad de que el epitelio biliar sea particularmente sensible a este daño inmune producido por la tormenta de citoquinas como se ha documentado en algunos reportes y que esto genere una lesión colestásica grave<sup>(10)</sup>.

La colangiopatía post COVID-19 podría compartir aspectos fisiopatológicos con la colangitis esclerosante secundaria en pacientes críticamente enfermos que a su vez se ve empeorada por efectos citopáticos del virus en las células del epitelio biliar, los fenómenos microtrombóticos y la magnitud de la tormenta de citoquinas en la COVID-19. Esto podría explicar el porqué ahora se han dado casos como los descritos en esta serie a pesar de que la colangitis esclerosante secundaria en pacientes críticamente es aún mucho menos frecuente<sup>(15)</sup>.

En conclusión, la colangiopatía post COVID-19 es un hallazgo que se ha encontrado en los pacientes con COVID-19 con un curso clínico grave, particularmente en pacientes con requerimiento de UCI, ventilación mecánica invasiva y soporte vasopresor. Esta es una complicación tardía, que se presenta en promedio de 4 meses después del diagnóstico de COVID-19 y se caracteriza por una elevación de fosfatasa alcalina y hallazgos descritos en la resonancia magnética con colangiografía. Es importante considerar este diagnóstico en los pacientes luego de una infección grave por COVID-19.

**Conflictos de interés:** Declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Mol Basel Switz.* 2020;26(1):E39. doi:10.3390/molecules26010039
2. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2323-2332. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2323

3. Sharma A, Jaiswal P, Kerakhan Y, et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients - A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2021;21:100273. doi:10.1016/j.aohp.2020.10.001
4. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatol Baltim Md.* 2020;72(4):1169-1176. doi:10.1002/hep.31487
5. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatol Baltim Md.* 2020;72(3):807-817. doi:10.1002/hep.31404
6. Wang Q, Zhao H, Liu LG, et al. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: a retrospective analysis of 105 patients. *Mil Med Res.* 2020;7(1):28. doi:10.1186/s40779-020-00256-6
7. Zhao B, Ni C, Gao R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell.* 2020;11(10):771-775. doi:10.1007/s13238-020-00718-6
8. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, et al. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):1077-1082. doi:10.14309/ajg.0000000000001154
9. Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Hernández JC, Anaya JM. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100116. doi:10.1016/j.jtauto.2021.100116
10. Faruqui S, Okoli FC, Olsen SK, et al. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(7):1414-1425. doi:10.14309/ajg.0000000000001264
11. Durazo FA, Nicholas AA, Mahaffey JJ, et al. Post-Covid-19 Cholangiopathy-A New Indication for Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2021;53(4):1132-1137. doi:10.1016/j.transproceed.2021.03.007
12. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
13. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-NCoV Infection. *Genomics.* 2020. doi:10.1101/2020.02.03.931766
14. Laurent L, Lemaitre C, Minello A, et al. Cholangiopathy in critically ill patients surviving beyond the intensive care period: a multicentre survey in liver units. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(11-12):1070-1076. doi:10.1111/apt.14367
15. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care.* 2015;19(1):131. doi:10.1186/s13054-015-0861-5
16. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021;41(1):20-32. doi:10.1111/liv.14730

### Correspondencia:

Marco Tulio Santisteban Arenas

Dirección de correspondencia: Carrera 45ª #80 sur – 155. Torre 2, apartamento 1209. Sabaneta, Antioquia. Colombia.

Teléfono celular: +57 3013525697

E-mail: marcosantisteban@gmail.com, gimarco.ces@gmail.com