

## Artículo de revisión

## Enfermedad hepatobiliar asociada a COVID-19

### *Hepatobiliary disease associated with COVID-19*

Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez<sup>1</sup> , Ana Isabel Toro-Montoya<sup>2</sup> 

#### Resumen

La enfermedad COVID-19, causada por el coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2), ha tenido un gran impacto en la salud a nivel mundial. A pesar de considerarse una enfermedad principalmente respiratoria, el virus SARS-CoV-2 también es responsable de otro tipo de manifestaciones extrapulmonares, como son las enfermedades hepatobiliarias. En esta revisión se describen los posibles mecanismos de patogénesis implicados en la lesión hepática causada por el SARS-CoV-2. Adicionalmente, se analiza la relación entre COVID-19 y la enfermedad hepática crónica, las implicaciones que tiene en el carcinoma hepatocelular y en el trasplante hepático, así como las recomendaciones para la vacunación contra el SARS-CoV-2 en los pacientes afectados por enfermedad hepática. Por último, se proponen algunas estrategias para superar el reto al que se enfrenta el médico en el manejo de los pacientes con enfermedades hepatobiliarias y COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, hígado, hepatopatías, vacunas.

#### Abstract

COVID-19, caused by the type 2 coronavirus (SARS-CoV-2), has had a major impact on health worldwide. Despite being mainly a respiratory disease, the SARS-CoV-2 virus is also responsible for other types of extrapulmonary manifestations, such as hepatobiliary diseases. This review describes the possible mechanisms of pathogenesis involved in liver injury caused by SARS-CoV-2, the relationship between COVID-19 and chronic liver disease, the effects that it has on hepatocellular carcinoma and liver transplantation, as well as the recommendations for vaccination against SARS-CoV-2 in patients affected by liver disease. Finally, some strategies are suggested to overcome the challenge faced by the clinician in the management of patients with hepatobiliary disease and COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, liver, liver diseases, vaccines.

<sup>1</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, MSc, PhD. Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Jefe Sección Gastrohepatología, Coordinador Especialización en Hepatología Clínica, Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Coordinador Unidad de Hepatología y Programa de Trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: jcrestrepo@hptu.org.co.

<sup>2</sup> Bacterióloga y Laboratorista Clínica, MSc en Virología. Directora Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Hepatología 2022;3:143-154. <https://doi.org/10.52784/27112330.155>.

Recibido el 4 de abril de 2022; aceptado el 13 de junio de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022®.

## Introducción

La enfermedad COVID-19, causada por el coronavirus tipo 2 (SARC-CoV-2), ha creado una de las peores crisis de salud a nivel mundial. A pesar de considerarse a COVID-19 como una enfermedad principalmente respiratoria, el virus SARS-CoV-2 también es responsable de otro tipo de manifestaciones extrapulmonares, como son las hematológicas [1,2], cardiovasculares [3-5], gastrointestinales [6-8], renales [9,10], neurológicas [11-13], dermatológicas [14-17], y las hepatobiliares [8,18,19], siendo el hígado el segundo órgano afectado por esta enfermedad [20]. Muchas de las condiciones que predisponen al desarrollo de COVID-19 se relacionan con el síndrome metabólico [21]. El hígado, como órgano esencial para el metabolismo de la glucosa y los lípidos, juega un papel importante en las anomalías metabólicas, lo cual podría explicar, en parte, la asociación de un curso severo de COVID-19 y casos de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD, del inglés, *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*). Adicionalmente, la obesidad y las enfermedades crónicas se asocian con un estado proinflamatorio y una alteración de la respuesta inmune, que podrían participar en el desarrollo de complicaciones en COVID-19, como puede ser la exacerbación de una enfermedad hepática preexistente [22].

La lesión hepática asociada a COVID-19 se define como aquella que ocurre durante la progresión de la enfermedad y durante el tratamiento, en pacientes con o sin enfermedad hepática de base [23]. La mayoría de los pacientes presentan síntomas leves y autolimitados [24]. La incidencia de enfermedad hepática en pacientes con COVID-19 severo es mayor que la de pacientes con enfermedad leve (74,4% versus 43%), en tanto que la incidencia de enfermedad hepática asociada a muerte por COVID-19 ha sido descrita del 58% [25].

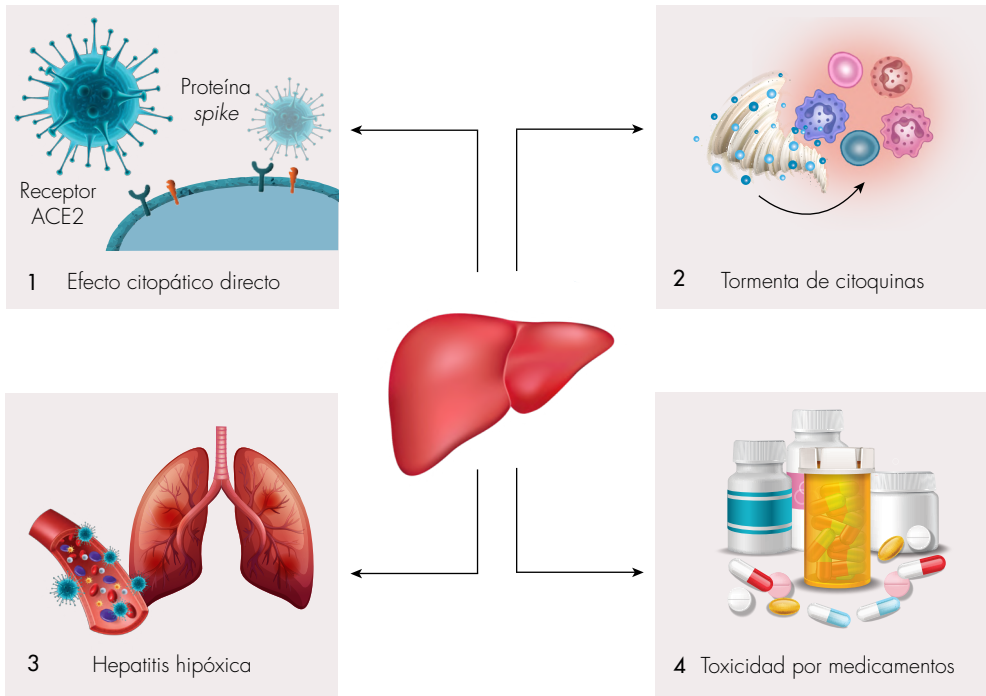
Con esta revisión se pretende discutir la fisiopatología de COVID-19 en el contexto hepatobiliar, y su impacto en las enfermedades hepatobiliares crónicas, carcinoma hepatocelular (CHC) y en el trasplante hepático. Finalmente se describen las recomendaciones para la vacunación contra el SARS-CoV-2 en los pacientes afectados por enfermedad hepática.

## Fisiopatología del daño hepático en COVID-19

Son varios los factores que se han descrito que pueden contribuir con el daño hepatobiliar en los pacientes con COVID-19. Entre ellos, el efecto citopático directo, la respuesta inmune/inflamatoria que genera la infección, los cambios inducidos por la hipoxia y el daño hepático inducido por los medicamentos [8,26,27]. El virus SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para ingresar a las células, con la ayuda de otros cofactores como son la proteasa celular TMPRSS2 y la proproteína convertasa furina, la cual se encuentra en los pulmones, hígado e intestino delgado, facilitando la entrada del virus a las células y evadiendo el sistema inmune [24,28]. Luego de la entrada del virus a la célula, se produce una desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona como resultado de la menor disponibilidad de ACE2, al igual que daño celular endotelial e inflamación, que conducen a trombosis micro y macrovasculares [24]. Por otra parte, está la desregulación inmune inducida por el virus, con la participación de citoquinas como la IL-6, que conduce a un estado hiperreactivo que puede tener como resultado una tormenta de citoquinas [23,26,27,29] (figura 1).

El hígado y la vía biliar son blancos potenciales debido a que expresan ACE2 y otros correceptores en su membrana. En el hígado, la ACE2 se expresa en los colan-





**Figura 1.** Posibles mecanismos de daño hepatobiliar inducidos por la infección con SARS-CoV-2. 1) Efecto citopático directo a través de su interacción con el receptor ACE2; 2) hepatitis inmunomediada como resultado de una respuesta inflamatoria desregulada que puede conducir a una tormenta de citoquinas; 3) anoxia como causa de hepatitis hipóxica debida a la falla respiratoria; y, 4) hepatotoxicidad inducida por medicamentos (DILI), como son los antipiréticos y antivirales. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2.

gocitos, endotelio sinusoidal hepático y en las células de Kupffer, sin embargo, la expresión de ACE2 es 20 veces mayor en los colangiocitos que en las células hepáticas [22,23,30]. El ARN del SARS-CoV-2 se puede detectar a partir del tejido hepático mediante RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa), y se puede observar directamente mediante microscopía electrónica [31]. El daño hepático y biliar como resultado de las células T citotóxicas inducidas por el virus, podría explicar, en parte, las alteraciones que se observan en los niveles de las enzimas hepáticas, lo cual se reporta en el 10% al

58% de los casos [30,31]. Los valores de las pruebas hepáticas muestran variabilidad en los diferentes estudios (16% a 78%) [23], sin embargo, se observan niveles más elevados en los pacientes con COVID-19 severo [32]. En las infecciones por SARS-CoV-2, dependiendo de la estructura del hígado que se afecte, se reporta aumento de las transaminasas hasta 3 veces el límite superior normal, aunque pueden aumentar más en algunos casos. En un estudio multicéntrico con 5.771 pacientes adultos, se encontró un aumento inicial de aspartato aminotransferasa (AST), seguida de alanina aminotransferasa (ALT), siendo la eleva-

ción de la AST la más asociada al riesgo de mortalidad [33]. La bilirrubina puede verse normal o ligeramente aumentada, al igual que la fosfatasa alcalina [24,34]. La gamma glutamil transferasa (GGT) puede estar alta hasta en el 50% de los casos e indica compromiso de los colangiocitos [22,30], y la albúmina reporta resultados variados, pero en general, su valor tiende a disminuir en COVID-19 severo [24,34]. Marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica (LDH), dímero D y ferritina, también se pueden detectar elevados [23]. Finalmente, se ha reportado linfopenia en el 63% a 70,3% de los pacientes con lesión hepática, siendo su severidad asociada a un peor desenlace [35].

El daño hepático en los pacientes infectados con SARS-CoV-2, usualmente es leve y autolimitado, con predominio aparente del patrón hepatocelular [23], y se observa con mayor frecuencia en aquellos pacientes con síntomas gastrointestinales [36]. En los pacientes con COVID-19 severo, se observa como anticipación al daño hepático, una mayor activación de las vías fibrinolíticas y de la coagulación, trombocitopenia, neutrofilia, y aumento de la ferritina y de la relación neutrófilos/linfocitos. El compromiso hepático más severo se refleja en las mayores tasas de admisión a las UCI, ventilación mecánica y mortalidad [37].

La interacción de los medicamentos para el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas y COVID-19, así como una posible hepatotoxicidad, deben tenerse presente en estos pacientes [8,38]. Se ha encontrado que la administración conjunta de lopinavir/ritonavir con tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida, puede aumentar la concentración de tenofovir hasta en un 51% y 316%, respectivamente [39]. El uso prolongado de esteroides en los casos de COVID-19 severo, puede causar esteatosis hepática y aumentar el

riesgo de reactivación de infecciones virales latentes, como una hepatitis B [40]. Adicionalmente, los antipiréticos que contienen acetaminofén, usados a dosis altas, en particular en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica, pueden causar lesión hepática [24,41].

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, en una revisión sistémica con metaanálisis de 7 países, con 116 pacientes, se encontró esteatosis hepática (55,1%), congestión de los sinusoides hepáticos (34,7%), trombosis vascular (29,4%), fibrosis (20,5%), hiperplasia de las células Kupffer (13,5%), inflamación portal (13,2%) e inflamación lobulillar (11,6%) [42]. El alto porcentaje de esteatosis hepática pudiera tener también una explicación por la alta prevalencia de esta patología en la población general.

## Enfermedad hepática crónica y COVID-19

La enfermedad hepática crónica, en particular la cirrosis, se asocia con alteraciones del sistema inmune, entre las cuales se describen la activación de macrófagos, alteraciones en la actividad de neutrófilos, linfocitos y sistema del complemento, y aumento de la permeabilidad del intestino con alteración del microbioma intestinal. Se estima que hasta el 11% de los pacientes con COVID-19 tienen enfermedad hepática crónica [30]. En una revisión sistemática con metaanálisis de 24.299 pacientes, se encontró que la presencia de enfermedad hepática crónica se asoció con una infección más severa ( $p=0,001$ ) y un mayor riesgo de mortalidad ( $p=0,02$ ), pero no con el ingreso a UCI ni con la necesidad de ventilación mecánica [43]. En una cohorte de Estados Unidos de 2.780 pacientes con COVID-19, la enfermedad hepática crónica se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (RR 2,8; IC95% 1,9-4,0). Los pacientes con cirrosis mostraron el riesgo más alto de mortalidad (RR 4,6;



IC95% 2,6-8,3), en tanto que la enfermedad hepática grasa y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) fueron las patologías más frecuentes [44].

### Cirrosis

Se ha reportado que los pacientes con cirrosis son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 severa y muerte [21], esta última hasta del 34% en los primeros 30 días, de acuerdo con un estudio multicéntrico [45], con desarrollo en la mitad de los casos de descompensación de la cirrosis y falla hepática aguda sobre crónica, por alteración del sistema inmune que conduce a una tormenta de citoquinas [22]. Adicionalmente, los sistemas de registros internacionales, SECURE-Cirrhosis y COVID-Hep, han confirmado que en estos pacientes hay una frecuencia mayor de admisión a UCI, necesidad de ventilación, terapia de reemplazo renal y mortalidad, la cual aumenta de forma paralela a la clase de Child-Pugh. Por ejemplo, la mortalidad para Child-Pugh A es del 19%, para B del 35% y para C del 51%. En un estudio, con una de las cohortes más grandes, se demostró que el estadio de la enfermedad hepática de base y la enfermedad hepática asociada al alcohol, son factores de riesgo independientes de mortalidad por COVID-19; sin embargo, la principal causa de muerte de los pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis se asoció a una falla respiratoria (71%) [46].

### Hepatitis virales

Hasta el momento no hay evidencia demostrada de que los individuos con hepatitis B o C crónica sin cirrosis o con fibrosis en diferente estadio, tengan un riesgo mayor de padecer COVID-19 más severo [21,23], y a pesar de que se ha sugerido retrasar el inicio del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los pacientes con virus de la hepatitis C (VHC) y COVID-19

[47], otros reportes sugieren un efecto positivo por parte de los AAD en estos pacientes [30]. La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) es un riesgo con cierto tipo de tratamientos para COVID-19, por lo cual se recomienda la administración de análogos de nucleósidos/nucleótidos para evitar exacerbaciones, de acuerdo con la condición clínica de cada paciente [21].

### Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica

Alrededor del 25% de la población mundial tiene MAFLD [48]. La MAFLD, también conocida como enfermedad por hígado grasa no alcohólico (EHGNA), independiente del índice de masa corporal (IMC), se asocia con un riesgo de hospitalización por COVID-19 severo hasta de cuatro a seis veces mayor, el cual aumenta con el grado de obesidad [22,23,49]. Los pacientes con MAFLD y EHNA, usualmente tienen otras comorbilidades como diabetes, hipertensión y obesidad, que son factores de riesgo independientes para COVID-19 severo [23]. El mecanismo subyacente parece ser la disfunción metabólica asociada, como puede ser la resistencia a la insulina, la hipoxia, el estado proinflamatorio, y las alteraciones en la permeabilidad del intestino y en el eje intestino-hígado [30], aunque también se ha observado el aumento en la expresión de los genes *ACE2* y *TMPRSS2* en los hígados de pacientes con obesidad y EHGNA (tabla 1) [50].

### Enfermedad hepática por alcohol

Aunque la información es limitada, se considera que los pacientes con enfermedad hepática por alcohol son un grupo susceptible de padecer COVID-19 severo, debido al compromiso en el sistema inmune, múltiples comorbilidades, salud precaria, e incluso por factores económicos y sociales durante la pandemia [21,26,51]. Los registros internacionales SECURE-Cirrhosis y COVID-Hep,

**Tabla 1.** Posibles mecanismos asociados a un curso severo de COVID-19 en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

| Aumento en la expresión de los genes <i>ACE2</i> y <i>TMPRSS2</i>   |
|---|
| Aumento crónico de la respuesta inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ IL-6</li> <li>• ↑ TNF-α</li> </ul>  |
| Aumento de la prevalencia de síndrome metabólico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Obesidad</li> </ul> |

IL-6: interleuquina-6; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

consideran que la enfermedad hepática por alcohol es un factor de riesgo para la mortalidad asociada a COVID-19 [46,52]. Se debe tener cautela con el uso de esteroides en este grupo de pacientes [51].

### Enfermedad hepática autoinmune

Hasta el momento no se ha encontrado una asociación entre el uso de inmunosupresores en los pacientes con hepatitis autoinmune y una mayor hospitalización, admisión a UCI o muerte en los pacientes con COVID-19, a pesar de excretar el virus por un tiempo más prolongado [22,24]. Por lo tanto, en los pacientes estables no se recomienda reducir la terapia inmunosupresora con el fin de disminuir el riesgo de infección por SARS-CoV-2, sin embargo, la dosis de esteroides puede requerir ajustes si hay presencia de un COVID-19 severo o insuficiencia adrenal [21,52].

A pesar de la alta expresión de ACE2 en los colangiocitos, aún no se ha podido determinar si los pacientes con colangitis biliar primaria o con colangitis esclerosante primaria, sin cirrosis, tienen un riesgo mayor de COVID-19 severo o si el virus exacerba la enfermedad colestásica crónica [23,53]. No obstante, los colangiocitos juegan un papel importante en la fisiología hepática, por lo tanto, una alteración en la

función de los colangiocitos con acumulación de ácidos biliares, puede desencadenar daño hepatobiliar, lo cual se refleja con el aumento de marcadores colestásicos, como la GGT y las fosfatasa [26,54].

### Falla hepática aguda y COVID-19

La información sobre falla hepática aguda y COVID-19 es muy limitada, sin embargo, se asocia con una alta mortalidad [24]. Un metaanálisis encontró una prevalencia acumulada de falla hepática aguda en pacientes con COVID-19 del 22,8%, una mayor probabilidad en el sexo masculino y niveles mayores de linfopenia (OR 2,70; IC95% 2,03-3,60), además, se encontró que los pacientes con COVID-19 y falla hepática aguda tenían mayor probabilidad de padecer una forma de COVID-19 severo (OR 3,61; IC95% 2,60-5,02). Los autores concluyeron que, a pesar de los resultados, el mecanismo de daño hepático aún no es claro [55].

### Carcinoma hepatocelular y COVID-19

En los pacientes con CHC, COVID-19 puede exacerbar la enfermedad hepática crónica subyacente y complicar el tratamiento [24]. Los pacientes con cáncer tienen un riesgo mayor de infección y de un peor desenla-



ce asociados a factores como sexo, edad y comorbilidades, pero no al uso en particular de quimioterapia [24,53]. Durante los años 2020 y 2021, debido a la pandemia, se reportó un retraso en la tamización de CHC, lo cual tuvo a su vez un impacto negativo en su detección temprana, llevando en ocasiones a limitar las opciones de manejo curativo; en una serie en Italia con 42 casos de pacientes con CHC, se reportó un retraso de más de 2 meses en el inicio del tratamiento en el 26% de los casos [53,56]. Actualmente, esta situación se ha normalizado en la mayoría de los centros a nivel mundial.

## Trasplante hepático y COVID-19

El trasplante hepático es el estándar de oro para el tratamiento de la enfermedad hepática en estadio avanzado [57]. No se tienen aún datos concretos sobre un aumento en el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en los pacientes trasplantados [23]. La mayoría de las asociaciones a nivel mundial recomiendan que se debe proceder con los trasplantes en los pacientes con falla hepática aguda, en aquellos con puntaje alto de MELD y en los pacientes con CHC avanzado de acuerdo con los criterios de Milán, entre otros [22,58]. En un metanálisis que incluyó 1.522 pacientes trasplantados, se encontró que el 23% de ellos desarrollaron COVID-19 severo, la mortalidad fue similar en los trasplantados y en los no trasplantados (14,6% versus 14,2%), y casi al 60% se les modificó el esquema de inmunosupresión [59]. Un estudio evaluó el ingreso a UCI y la ventilación invasiva en los receptores de trasplante, y reportó que eran más frecuentes en los receptores de trasplante hepático que en los controles, sin embargo, tampoco encontraron un mayor riesgo de mortalidad [60].

La revisión sistemática llevada a cabo por Becchetti y colaboradores [61] en pacientes con trasplante de hígado, encontró que, a pesar de la heterogeneidad de los estu-

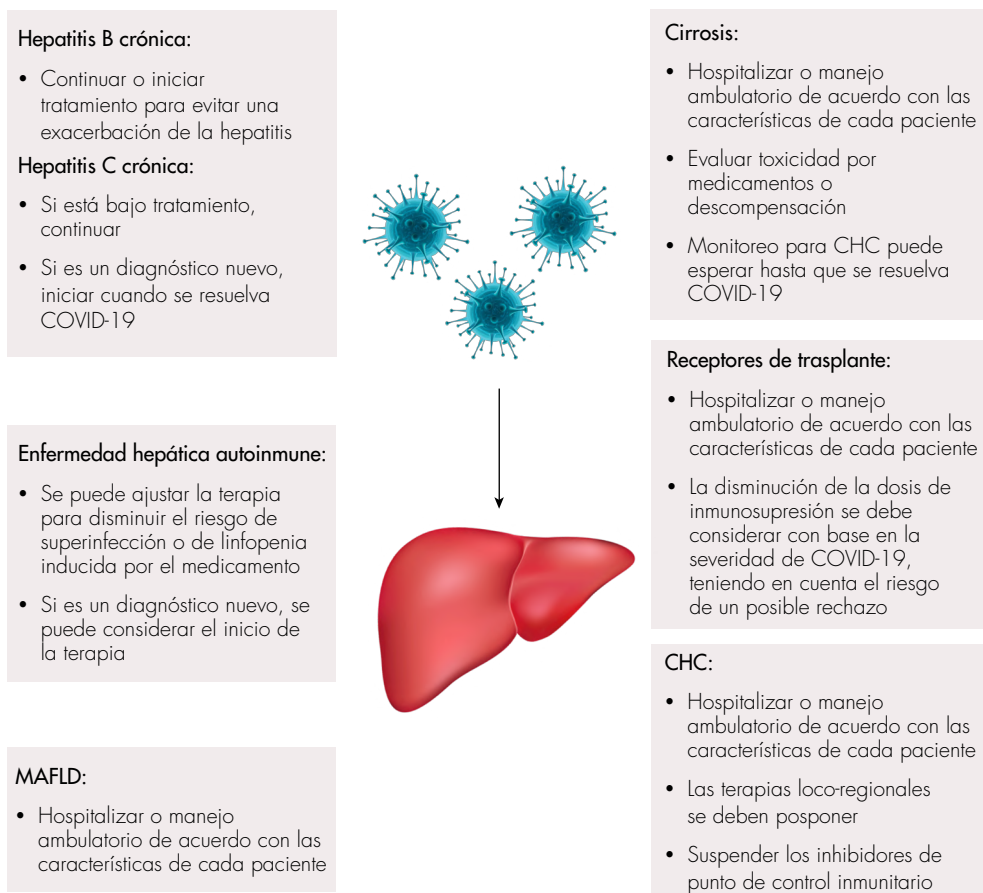
dios, el trasplante no era un factor de riesgo de COVID-19 severo, y que el uso de tacrolimus se asociaba con menor frecuencia a infección severa y mortalidad que el micofenolato de mofetilo. Por último, encontraron que los síntomas gastrointestinales fueron comunes en la población trasplantada (28%).

La respuesta inmune al virus (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) es fundamental para que se genere el daño pulmonar en COVID-19, por lo tanto, la inmunosupresión a la que son sometidos los pacientes trasplantados, podría ser protectora al reducir el riesgo de una tormenta de citoquinas. De acuerdo con la AASLD (del inglés, *American Association for the Study of Liver Diseases*), no se debe reducir ni suspender el tratamiento inmunosupresor en los pacientes trasplantados con COVID-19 asintomático [57].

## Abordaje del paciente

Es importante tener claro cuáles pacientes requieren pruebas hepáticas. La Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) afirma que, en ausencia de enfermedad hepática de base, los pacientes que ingresan por consulta externa no requieren pruebas hepáticas de rutina. Sin embargo, todo paciente hospitalizado por COVID-19, con enfermedad hepática descompensada o no, debe tener pruebas que incluyan ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Los pacientes con infección por VHB y VHC deben continuar su tratamiento antiviral sin interrupción, al igual que los pacientes con hepatitis autoinmune y su tratamiento inmunosupresor, ya que puede exacerbarse la enfermedad de base. A los pacientes con pronóstico pobre a corto plazo, si son candidatos óptimos, en lo posible se les debe realizar el trasplante hepático [22].

En la **figura 2** se presenta una propuesta para el abordaje del paciente con enfermedad hepática crónica y COVID-19.



**Figura 2.** Posible abordaje del paciente con enfermedad hepática crónica y COVID-19. MAFLD: enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica; CHC: carcinoma hepatocelular.

## Hepatopatías y vacunación para COVID-19

Como respuesta a la situación mundial por la pandemia debida al SARS-CoV-2, más de 200 vacunas se están desarrollando y más de 60 están en la fase de ensayo clínico, y se estima que se aplican alrededor de 36 millones de dosis por día en 178 países [62]. La información disponible no permite aún determinar la seguridad y eficacia de las vacunas en los pacientes con enfermedad hepática, ya que muchos de los ensayos clínicos evitan incluir individuos

con enfermedad hepática preexistente. No obstante, algunos reportes han mostrado que la respuesta inmune a las vacunas no disminuye en los pacientes con enfermedad hepática leve o moderada de cualquier etiología, a diferencia de lo que ocurre en los trasplantados debido al esquema inmunosupresor. Un análisis sistemático encontró tasas de seroconversión entre 29% y 50% [61]. Se recomienda la vacunación contra el SARS-CoV-2 en todos los pacientes con enfermedad hepática, incluidos aquellos que reciben terapia inmunosupresora y en los receptores de trasplante he-



pático, ya que los beneficios son mayores que los riesgos potenciales [51,63].

## Conclusiones

A medida que la pandemia avanza, aumenta la información disponible de cómo la infección por el virus SARS-CoV-2 afecta a los individuos. El daño hepático, en particular, es posiblemente multifactorial, con la participación directa del virus causando efecto citopático, daño inmunomediado y favoreciendo la aparición de complicaciones como hipoxia/isquemia, trombosis micro y macrovascular, y DILI; sin embargo, la mayoría de los pacientes, fallecen por las complicaciones respiratorias.

El manejo de los pacientes con enfermedad hepatobiliar y COVID-19 va a depender de muchos factores, entre ellos, de la fase local de la pandemia y de los recursos que se tengan disponibles. Los pacientes con enfermedad hepática severa, ictericia, transaminasas ALT o AST de 500 U/L o con descompensación son prioritarios, y los pacientes con enfermedad hepática crónica deben ser vacunados lo más tempranamente posible, con dosis de refuerzo, en particular para aquellos candidatos a un trasplante hepático. Cada centro o institución deberá evaluar su situación particular y la de los pacientes para determinar quiénes deben acceder a un trasplante hepático con mayor prioridad [64].

## Referencias

1. Chen AT, Wang CY, Zhu WL, Chen W. Coagulation disorders and thrombosis in COVID-19 patients and a possible mechanism involving endothelial cells: A review. *Aging Dis* 2022;13:144-156. <https://doi.org/10.14336/ad.2021.0704>.
2. Al-Saadi E, Abdalnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal* 2022;36:e24064. <https://doi.org/10.1002/jcla.24064>.
3. Forero-Saldarriaga S, Puerta-Rojas JD, Estupiñán-Paredes RN, Coy-Pedraza LC, Moreno-Ruiz NL, Castellanos-Parada J. Infección por SARS-CoV-2 y miocarditis. *Med Lab* 2022;26:35-46. <https://doi.org/10.36384/01232576.558>.
4. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *European Heart Journal* 2021;43:1033-1058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab696>.
5. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J* 2022;43:1059-1103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab697>.
6. Chen F, Dai Z, Huang C, Chen H, Wang X, Li X. Gastrointestinal disease and COVID-19: A review of current evidence. *Dig Dis* 2021;1-9. <https://doi.org/10.1159/000519412>.
7. Hunt RH, East JE, Lanas A, Malfertheiner P, Satsangi J, Scarpignato C, et al. COVID-19 and gastrointestinal disease: Implications for the gastroenterologist. *Dig Dis* 2021;39:119-139. <https://doi.org/10.1159/000512152>.
8. Ozkurt Z, Çınar-Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases* 2022;10:1140-1163. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i4.1140>.
9. Singh J, Malik P, Patel N, Pothuru S, Israni A, Chakinala RC, et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2022;22:125-135. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00715-x>.
10. Jdiaa SS, Mansour R, El Alayli A, Gautam A, Thomas P, Mustafa RA. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol* 2022;35:69-85. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01206-8>.
11. Hingorani KS, Bhadola S, Cervantes-Arslanian AM. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.04.004>.



12. Sarubbo F, El Haji K, Vidal-Balle A, Bargay Lleornart J. Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: A new challenge for neuroscience. *Brain Behav Immun Health* 2022;19:100399. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100399>.
13. Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, Del Duca F, La Russa R, Frati P, et al. SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19. *Brain Pathol* 2021;31:e13013. <https://doi.org/10.1111/bpa.13013>.
14. García-Rueda JE, Caicedo-Bolaños AM, Bermúdez-Flórez AM, Baena-Gallego F, Gómez-Ramírez LA, Correa-Ángel AL, et al. Pityriasis rosada como manifestación dermatológica de infección por SARS-CoV-2: a propósito de un caso. *Med Lab* 2022;26:177-186. <https://doi.org/10.36384/01232576.575>.
15. Polly S, Fernandez AP. Common skin signs of COVID-19 in adults: An update. *Cleve Clin J Med* 2022;89:161-167. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21126>.
16. Seque CA, Enokihara M, Porro AM, Tomimori J. Skin manifestations associated with COVID-19. *An Bras Dermatol* 2022;97:75-88. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.08.002>.
17. Akl J, El-Kehdy J, Salloum A, Benedetto A, Karam P. Skin disorders associated with the COVID-19 pandemic: A review. *J Cosmet Dermatol* 2021;20:3105-3115. <https://doi.org/10.1111/jocd.14266>.
18. Rao A, Puertolas M, Runde J. COVID-19 and gastrointestinal and hepatobiliary diseases. *Pediatr Ann* 2021;50:e315-e319. <https://doi.org/10.3928/19382359-20210721-02>.
19. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020;128:104386. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104386>.
20. Idalsoaga F, Ayares G, Arab JP, Díaz LA. COVID-19 and indirect liver injury: A narrative synthesis of the evidence. *J Clin Transl Hepatol* 2021;9:760-768. <https://doi.org/10.14218/jcth.2020.00140>.
21. Mani I, Alexopoulou A. Recent challenges facing patients with preexisting chronic liver disease in the era of the COVID-19 pandemic. *Ann Gastroenterol* 2021;34:625-633. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0628>.
22. Łykowska-Szuber L, Wołodźko K, Rychter AM, Szymczak-Tomczak A, Kreła-Każmierczak I, Dobrowolska A. Liver injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A narrative review. *J Clin Med* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10215048>.
23. Shousha HI, Ramadan A, Lathy R, El-Kassas M. Patterns of liver profile disturbance in patients with COVID-19. *World J Clin Cases* 2022;10:2063-2071. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i7.2063>.
24. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Abeyesuriya V, Riza R, Seneviratne SL. Involvement of the liver in COVID-19: A systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2022;106:1026-1041. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-1240>.
25. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* 2020;73:1231-1240. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>.
26. Dawood RM, Salum GM, El-Meguid MA. The impact of COVID-19 on liver injury. *Am J Med Sci* 2022;363:94-103. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.11.001>.
27. de Sousa-Moreira JL, Barbosa SMB, Gonçalves Júnior J. Pathophysiology and molecular mechanisms of liver injury in severe forms of COVID-19: An integrative review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101752. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101752>.
28. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab* 2020;24:183-205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>.
29. Anirvan P, Narain S, Hajizadeh N, Aloor FZ, Singh SP, Satapathy SK. Cytokine-induced liver injury in coronavirus disease-2019 (COVID-19): untangling the knots. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33:e42-e49. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002034>.
30. Spearman CW, Aghemo A, Valenti L, Sonderup MW. COVID-19 and the liver: A 2021 update. *Liver Int* 2021;41:1988-1998. <https://doi.org/10.1111/liv.14984>.
31. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contri-



- butes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:807-816. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>.
32. Liu C, Yang J, Wang W, Zheng P, Tang Y. Liver injury could be associated with severe disease in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:237-238. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001953>.
  33. Lei F, Liu YM, Zhou F, Qin JJ, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020;72:389-398. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>.
  34. Bansal A, Prasad JB. Liver profile in COVID-19: a meta-analysis. *Z Gesundh Wiss* 2022;30:253-258. <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01309-9>.
  35. Gato S, Lucena-Valera A, Muñoz-Hernández R, Sousa JM, Romero-Gómez M, Ampuero J. Impact of COVID-19 on liver disease: From the experimental to the clinic perspective. *World J Virol* 2021;10:301-311. <https://doi.org/10.5501/wjv.v10.i6.301>.
  36. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, Abey-suriya V, Seneviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2021;115:1362-1388. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tra042>.
  37. Choudhary NS, Dhampalwar S, Saraf N, Soin AS. Outcomes of COVID-19 in patients with cirrhosis or liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol* 2021;11:713-719. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.05.003>.
  38. Ortiz GX, Lenhart G, Becker MW, Schwambach KH, Tovo CV, Blatt CR. Drug-induced liver injury and COVID-19: A review for clinical practice. *World J Hepatol* 2021;13:1143-1153. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i9.1143>.
  39. Wong GL, Wong VW, Thompson A, Jia J, Hou J, Lesmana CRA, et al. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:776-787. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30190-4](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30190-4).
  40. Bhurwal A, Minacapelli CD, Orosz E, Gupta K, Tait C, Dalal I, et al. COVID-19 status quo: Emphasis on gastrointestinal and liver manifestations. *World J Gastroenterol* 2021;27:7969-7981. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i46.7969>.
  41. Gabrielli M, Franza L, Esperide A, Gasparri I, Gasbarrini A, Franceschi F, et al. Liver injury in patients hospitalized for COVID-19: Possible role of therapy. *Vaccines (Basel)* 2022;10:192. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020192>.
  42. Díaz LA, Idalsoaga F, Cannistra M, Candia R, Cabrera D, Barrera F, et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of autopsy data. *World J Gastroenterol* 2020;26:7693-7706. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i48.7693>.
  43. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14:612-620. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10078-2>.
  44. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 among patients with preexisting liver disease in the United States: A multicenter research network study. *Gastroenterology* 2020;159:768-771.e763. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>.
  45. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:1063-1071. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.001>.
  46. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-El Salam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2021;74:567-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>.
  47. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep* 2020;2:100169. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100169>.
  48. Anirvan P, Singh SP, Giammarino A, Satapathy SK. Association of non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: A literature review of current

- evidence. *World J Hepatol* 2021;13:916-925. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i8.916>.
49. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020;108:154244. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154244>.
  50. Holly JMP, Biernacka K, Maskell N, Perks CM. Obesity, diabetes and COVID-19: An infectious disease spreading from the east collides with the consequences of an unhealthy western lifestyle. *Front Endocrinol* 2020;11:582870. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.582870>.
  51. Hu X, Sun L, Guo Z, Wu C, Yu X, Li J. Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants. *Ann Hepatol* 2022;27:100653. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2021.100653>.
  52. Gaspar R, Castelo-Branco C, Macedo G. Liver and COVID-19: From care of patients with liver diseases to liver injury. *World J Hepatol* 2021;13:1367-1377. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i10.1367>.
  53. Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. COVID-19 and the liver: lessons learnt from the EAST and the WEST, a year later. *J Viral Hepat* 2022;29:4-20. <https://doi.org/10.1111/jvh.13590>.
  54. Du M, Yang S, Liu M, Liu J. COVID-19 and liver dysfunction: Epidemiology, association and potential mechanisms. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46:101793. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101793>.
  55. Harapan H, Fajar JK, Supriyono S, Soegiarto G, Wulandari L, Seratin F, et al. The prevalence, predictors and outcomes of acute liver injury among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021:e2304. <https://doi.org/10.1002/rmv.2304>.
  56. Chan SL, Kudo M. Impacts of COVID-19 on liver cancers: During and after the pandemic. *Liver Cancer* 2020;9:491-502. <https://doi.org/10.1159/000510765>.
  57. Alfishawy M, Nso N, Nassar M, Ariyaratnam J, Bhuiyan S, Siddiqui RS, et al. Liver transplantation during global COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases* 2021;9:6608-6623. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i23.6608>.
  58. Nickerson AM, Sobotka LA, Kelly SG. PRO: liver transplantation in the times of COVID-19: "To transplant or not to transplant". *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021;18:230-232. <https://doi.org/10.1002/cld.1131>.
  59. Kulkarni AV, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Kumar K, et al. Impact of COVID-19 on liver transplant recipients-A systematic review and meta-analysis. *Eclinical Medicine* 2021;38:101025. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101025>.
  60. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1008-1016. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30271-5).
  61. Becchetti C, Gschwend SG, Dufour J-F, Banz V. COVID-19 in liver transplant recipients: A systematic review. *J Clin Med* 2021;10:4015. <https://doi.org/10.3390/jcm10174015>.
  62. Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimed N, et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med* 2022;26:636-653. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17137>.
  63. Global Hepatology Society Statement. Vaccination for SARS-CoV-2 in patients with liver disease; 2021. Acceso 11 de mayo de 2022. Disponible en <https://www.aasld.org/sites/default/files/2021-05/2021-05-Joint%20Society%20Statement%20-%20COVID-19%20Vaccination%20May%202021.pdf?fbclid=IwAR3TTUuwTpmHVernEZj8oBDRja0Le7qbpPmlt4JUQi1pwguR8Un3JYCj0wk>.
  64. Salinas MA, Arias YR, Plazas-Sierra DC. Lineamiento técnico para la Red de Donación y Trasplantes relacionado con el coronavirus SARS-CoV-2, responsable de ocasionar la enfermedad infecciosa por coronavirus (COVID-19). Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Salud (INS); 2022. Acceso 19 de mayo de 2022.

