

Enfermedad hepática en pandemia: ¿cómo sospecharla y tratarla?

Autor Romero-Sanquiz, Gisela¹; Mengual-Moreno, Edgardo²

Afiliación 1 Postgrado de Gastroenterología. Profesora Titular de la Universidad del Zulia. Coordinadora del Programa de Educación Continua de la Facultad de Medicina de LUZ. Presidenta de Sección de Hepatología de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Correo electrónico: romerogisela01@gmail.com
2 Instituto de Investigaciones Biológicas. Profesor Titular de la Universidad del Zulia. Especialista Gastroenterólogo adjunto en el Hospital Universitario de Maracaibo. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Correo electrónico: drmengual1@gmail.com

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2020; 74(3): 102-107.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 15/03/2020

Fecha de revisión: 13/04/2020

Fecha de Aprobación: 10/05/2020

Resumen

Para Diciembre de 2019, las autoridades de salud de China reportaron 27 casos de neumonía inusual, con falla respiratoria y muerte. En Enero 2020, los científicos chinos confirmaron que dichos casos era debido a un nuevo coronavirus que se denominó SARS-CoV-2. Los estudios revelaron que más del 80% del material genético de este virus presenta homología con coronavirus de murciélagos. Entre el 1% al 11% de los pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo Severo por SARS-CoV2 pueden tener enfermedad hepática crónica de base, por lo que es necesario comprender las interacciones entre la infección y enfermedad hepática subyacente para el manejo clínico. Los mecanismos responsables del daño hepático no son bien conocidos y pueden ser multifactoriales.

Palabras clave: SARS-CoV-2, enfermedad hepática, drogas, cirrosis, autoinmunidad, Hepatitis B, Hepatitis C.

PANDEMIC LIVER DISEASE: HOW TO SUSPECT AND TREAT IT?

Summary

On December 2019, health authorities in China reported 27 cases of an unusual pneumonia, respiratory failure, and death. On January 2020, Chinese scientists confirmed a novel coronavirus, SARS-CoV-2, as the causative agent. Studies revealed >80% genetic homology of SARS-CoV-2, with coronaviruses of bats, presumably the original host. Because between 1% and 11% of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection may have underlying chronic liver disease, understanding interactions between this infection and underlying hepatic disease is essential for clinical management. The cause mechanisms

responsible for hepatic manifestations are unclear at this point and may be caused by a variety of reasons.

Key words: SARS-CoV-2, liver disease, drugs, cirrhosis, autoimmunity, Hepatitis B, Hepatitis C.

Introducción

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN que comparte un 82% de similitud en la secuencia del genoma con el SARS-CoV y un 50% de homología en la secuencia del genoma con el coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), produce infección respiratoria aguda que varía desde síntomas respiratorios leves hasta enfermedad grave y potencialmente mortal, responsable de más de 35 millones de casos infectados y más de 1 millón de muertes en el mundo, representando así un grave problema de salud pública mundial⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el 11 de febrero del 2020, declaró oficialmente la pandemia como una grave emergencia sanitaria mundial sin precedentes y establece medidas para evitar el contagio, promueve protocolos relacionadas con el diagnóstico y tratamiento así como estrategias para propiciar el desarrollo de vacunas⁽²⁾.

En relación a los factores de riesgo, la evidencia científica sugiere que los individuos del sexo masculino, edad avanzada y enfermedad subyacente son propensos a evolucionar en forma grave⁽³⁾. Los factores asociados con muerte por COVID-19 son: edad >60 años, sexo masculino, obesidad, fumadores, afroamericanos, diabetes, infarto de miocardio, cáncer, asma y enfermedades hepáticas crónicas^(4,5).

Este virus es altamente contagioso, se transmite mediante inhalación directa de gotas contaminadas liberadas al medio ambiente al hablar, estornudar o toser y la transmisión directa por contacto a través de la mucosa oral, nasal y ocular⁽⁶⁾. Las partículas virales en gotas menores de 5 µm de diámetro

pueden permanecer en el aire durante horas y pueden transmitirse a distancia menor de un metro⁽⁷⁾. El SARS-CoV-2 puede transmitirse a través del contacto directo con personas infectadas o indirectamente, a través de superficies u objetos contaminados por una persona infectada⁽⁸⁾. Estudios que han demostrado aislamiento del virus en heces y sugieren transmisión fecal-oral⁽⁹⁾. El tiempo promedio desde la exposición a la aparición de los síntomas es de 5 días y el 97% de las personas que desarrollan síntomas lo hacen dentro de los 11 días⁽¹⁰⁾.

Las partículas de SARS-CoV-2, son redondeadas tienen un diámetro entre 60 y 100 nm y espigas con apariencia de una corona solar, contienen nucleocapsides compuestas por ARN genómico y nucleoproteínas N así como envoltura constituida por glicoproteínas: S (Espiga), M (Membrana), HE (Hemaglutinina-Esterasas) y E (Envoltura)⁽¹¹⁾. El SARS-CoV-2 se une mediante la proteína S a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que es el receptor funcional de este virus y presente en una variedad de tejidos como pulmón, corazón, riñón e intestino⁽¹²⁾. La distribución de la ACE2 en intestino proporciona una posible explicación para el mecanismo de los síntomas gastrointestinales asociados a COVID-19 como náuseas, dolor abdominal y diarrea⁽¹³⁾.

En relación a la afectación hepática en pandemia por COVID-19⁽¹⁴⁾, se pueden producir alteraciones en las pruebas de funcionalismo hepático: 1) Por mecanismo de acción directa del COVID-19 sobre el hígado en >70% de los pacientes; 2) Por drogas utilizadas en el tratamiento del COVID-19 en >21% de los casos; y 3) Otro aspecto importante que considerar es la enfermedad hepática preexistente, los pacientes con cirrosis hepática son más susceptibles a la infección por COVID-19.

Mecanismos de acción directa del COVID-19 sobre el hígado

El virus SARS-CoV-2 se une ACE2 presente en los colangiocitos y su interacción produce un efecto citopático directa de los hepatocitos⁽¹⁵⁾. Los colangiocitos están involucrados en muchos aspectos de la fisiología hepática, la regeneración y los mecanismos de respuesta inmunitaria adaptativa y la interrupción de la función del colangiocito puede causar daño hepatobiliar⁽¹⁶⁾. En tal sentido los marcadores de colestasis hepática como la GGT o gamma-glutamil transferasa pueden elevarse en algunos casos de COVID-19⁽¹⁷⁾.

Los estudios demuestran que la elevación de las transaminasa Aspartato aminotransferasa (AST), Alanino aminotransferasa (ALT) y bilirrubinas séricas en ocurre con mayor frecuencia en casos grave de COVID-19⁽¹⁴⁾. Los niveles bajos de albúmina y elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) es un marcador de mal pronóstico⁽¹⁸⁾. Sin embargo, la elevación de LDH y AST podría por daño muscular y no necesariamente por lesión hepática. El daño hepático en casos leves de COVID-19 es a

menudo transitorio y puede volver a la normalidad sin ningún tratamiento⁽¹⁶⁾.

La tormenta de citocinas causada por una respuesta inmunitaria excesiva inducida por el virus puede ser una de las vías de daño hepático. En la mayoría de los pacientes con COVID-19 grave se produce un aumento anormal de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 e IFN- γ que originan shock y daño tisular multiorgánico⁽¹⁹⁾.

Injuria hepática por drogas usadas en el tratamiento del COVID-19

Los agentes terapéuticos utilizados para controlar COVID-19 pueden ser producir toxicidad por metabolismo directo hepático pero raramente se necesita descontinuar el tratamiento con antivirales, antibióticos, hierbas y anti-inflamatorios no esteroideos. Un estudio demostró que el uso de Lopinavir/ritonavir incrementa cuatro veces el riesgo de daño hepático en pacientes con COVID-19⁽¹⁴⁾. La hepatotoxicidad producida por medicamentos por lo general se resuelve espontáneamente en 2-6 semanas pero podría prolongar los días de hospitalización⁽²⁰⁾.

El remdesivir es un antiviral recomendado por la FDA para el tratamiento de la infección por COVID-19 pero se han reportado casos de toxicidad hepática asociada al uso en pacientes hospitalizados⁽²¹⁾.

Enfermedades hepáticas subyacentes en pacientes con SARS-CoV-2

En China se conoce una prevalencia del 3% de enfermedades hepáticas crónicas en pacientes con COVID-19 según un meta-análisis⁽²²⁾. Las manifestaciones hepáticas en los pacientes infectados pueden encontrarse hasta en un 50% de los casos. El espectro varía en un amplio rango desde pacientes asintomáticos con anomalías bioquímicas hepáticas hasta raros casos de Insuficiencia hepática aguda. Las causas de estas alteraciones pueden ser por manifestación de una enfermedad sistémica, por injuria hepática isquémica, injuria hepática inducida por drogas, injuria hepática mediada por inmunidad o el efecto citopático directo del virus^(23,24).

Hepatitis B y C

No resulta infrecuente encontrar pacientes con Hepatitis B, C, HIV, como única infección o como co-infección en pacientes con SARS-CoV-2. Chen y col. encontraron en un estudio retrospectivo, un 12.2% (15/123) de pacientes infectados con VHB en un centro de Wuhan, China, así como altos niveles de bilirrubina total, un curso clínico más severo (46.7% vs 24.1%) y mayor mortalidad 13.3% vs 2.8%).^(23,24) El estudio de Richardson y col. en 12 hospitales de New York, demostró menos del 0.1% de pacientes infectados con VHC y 0.1% de

VHB con SARS-CoV-2⁽²⁵⁾. Hay casos esporádicos reportados de infección por COVID-19 y co-infectados con HIV/VHC a quienes se les debe ajustar la dosis de los anti-retrovirales por las potenciales interacciones droga-droga (DILI). Ante un diagnóstico reciente de VHC, el tratamiento debe retrasarse hasta que la infección por COVID-19 se haya resuelto, si ya el tratamiento para VHC se había iniciado, lo mejor será no suspenderlo, pero seguir muy de cerca la interacción droga-droga. Los pacientes con VHB tienen un alto riesgo de reactivar la infección por el uso de Tocilizumab y corticosteroides para el tratamiento del COVID-19, por lo que se recomienda el uso de terapia profiláctica de la reactivación. Si se trata de un nuevo diagnóstico de Hepatitis B crónica o bien el paciente ya la había iniciado, en ambos casos deben recibir el tratamiento específico para VHB⁽²⁵⁾.

Hígado y alcohol en pacientes con infección por COVID-19

En esta Pandemia se ha demostrado un mayor consumo de alcohol en el mundo, dado el aumento de estresores psicosociales. Los pacientes con algún Desorden en el Uso de Alcohol (DUA), con Hepatitis Alcohólica, Cirrosis relacionada con el uso de Alcohol, tienen otras morbilidades asociadas como Diabetes Mellitus, Obesidad, Hiperlipidemias, Enfermedad Renal Crónica todo lo cual incrementa los riesgos de complicaciones de la infección por COVID-19. El uso de Corticoesteroides tipo Prednisolona en Hepatitis Alcohólica y el Alcohol per se, están implicados en un curso más severo de la infección. Por otra parte, la Pandemia se ha constituido en una barrera que dificulta aún más la posibilidad de Trasplante Hepático en pacientes con Enfermedad Hepática relacionada con el uso del Alcohol, aumentando la progresión de la enfermedad, posibilidad de Hepatocarcinoma y Mortalidad^(25,26). Desafortunadamente, el consumo de alcohol se ha incrementado en la población con la falsa creencia de que protegería contra la infección por coronavirus y ha conducido a un mayor número de casos de Hepatitis Alcohólica y muertes por envenenamiento agudo por Metanol.

La automedicación con Acetaminofén se ha asociado a hepatotoxicidad, especialmente cuando se combina con Alcohol, ya que se metaboliza en el hepatocito y altas dosis depletan el glutatión, lo cual se acelera si existe daño hepático previo. Se ha hecho necesario recomendar la dosis apropiada y hacer los ajustes en pacientes con enfermedad hepática crónica^(16,17).

Enfermedad hepática autoinmune y COVID-19

Los efectos de la terapia inmunosupresora en pacientes con Hepatitis Autoinmune sobre el COVID-19 así como los efectos de la infección en un paciente con Enfermedad Hepática Crónica inmunocomprometido, son poco comprendidos^(19,25). Una evaluación preliminar de pacientes que recibieron Trasplante de Órganos Sólidos con COVID-19, demostró mayor frecuencia con significancia estadística de enfermedad crítica, necesidad de ventilación mecánica y muertes. En enfermedades reumatológicas, el uso de terapia

inmunomoduladora, no ha resultado en mayor riesgo de infección SARS-CoV-2 más severa.

Ante estas imprecisiones tanto la Asociación Americana como la Europea para el Estudio del Hígado (AASLD y EASL) han desarrollado una guía para el uso de terapia inmunomoduladora durante la pandemia por COVID-19^(25,26,27) (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Guía para el manejo de la enfermedad hepática autoinmune durante la pandemia por COVID-19⁽²⁶⁾

Riesgo para complicaciones de HAI	Manejo sugerido
Leve con HAI estable con terapia IMS	Comunicación frecuente para evaluar problemas potenciales. Evaluación por teléfono o Web. Recarga de drogas en forma organizada.
Moderada con síntomas agudos sin cirrosis, manejo crónico de cirrosis descompensada	Evitar biopsia hepática. Iniciar terapia empírica vía Web basada en la consulta.
Alto con elevación de ALT en HAI, ictericia obstructiva, hemorragia variceal.	Limitar el uso de procedimientos invasivos. En caso de infección, reducir los antimetabolitos si hay linfopenia y esteroides tan pronto como se pueda.
Todas	Minimizar el contacto personal con el sistema médico. Interacción con el sistema de Cuidado de Salud a través de una vía libre de COVID-19. Aplicar la prueba para SARS-CoV-2 en caso de descompensación aguda o insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

HAI: Hepatitis Autoinmune IMS: Inmunosupresor ALT: Alanino aminotransferasa.

Enfermedad hepática grasa por disfunción metabólica (EHGDH)/esteatohepatitis no alcohólica (NASH)

Debido a la alta asociación entre infección por COVID-19 severa y trastornos metabólicos, se han realizado varias investigaciones. Un estudio de más de 5000 pacientes con COVID-19 en centros de New York, encontró que las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, obesidad y diabetes y la diabetes se relacionó con más alto riesgo de requerimiento de ventilación mecánica. En un estudio de 324 pacientes con COVID-19 en China, el 21.6% presentaban Hígado Graso por TAC y con respecto a la población con EHGDH sin COVID-19, estos, presentaban un mayor porcentaje de infección severa^(25,26). Otro estudio realizado en China, demostró que los pacientes con EHGDH desarrollan infección por COVID-19 progresiva con distres respiratorio o hallazgos topográficos pulmonares, así como

pruebas bioquímicas hepáticas alteradas durante el momento de la admisión y en el curso de la enfermedad. El aumento del Índice de Masa Corporal (IMC), también fue asociado con progresión de la infección. Debido a que el SARS-CoV-2, usa el receptor 2 de la Enzima Convertidora de la Angiotensina o ECA2 para entrar a las células, en pacientes con EHGD se ha demostrado una mayor expresión del receptor ECA2 en los hepatocitos y mayor deterioro del sistema Inmune Innato, mecanismos potenciales para incrementar el riesgo de la infección por COVID-19^(24,25).

Tabla 2. Guía sobre la inmunosupresión en enfermedades hepáticas en infección por COVID-19⁽²⁶⁾

Condición	AASLD	EASL/ESCMID
Enfermedad Hepática con Inmunosupresión s/COVID-19.	No anticipar cambios en el tratamiento.	Evitar reducir dosis.
Enfermedad Hepática con Inmunosupresión c/COVID-19.	-Minimizar Glucocorticoides. -Considerar reducir dosis de AZT, Ciclosporinas, Micofenolato, especialmente en casos de linfopenia o enfermedad severa.	Reducir solo en condiciones especiales: linfopenia por drogas, superinfección severa bacteriana o fúngica.
Enfermedad Hepática con fuerte indicación para IMS.	Iniciar tratamiento independientemente del SARS-CoV-2.	Sin dirección específica.
Todos los pacientes con enfermedad hepática y COVID-19.	Evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio al iniciar esteroides o IMS.	Sin dirección específica.

IMS: Inmunosupresor AASLD: Asociación Americana para el estudio del Hígado EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado c/: con s/: sin.

Cirrosis compensada

En el mundo se está realizando un gran esfuerzo para determinar la severidad, mortalidad e incidencia de complicaciones en pacientes con COVID-19 y Cirrosis Hepática. De los casos reportados, el 24% requiere al momento de ser admitidos, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, el 16% requiere ventilación mecánica y un 40% muere. Se considera que los pacientes con la infección, produce y liberan más citoquinas inflamatorias que a nivel hepático inducen apoptosis y necrosis hepatocelular, para mayor descompensación dado el compromiso de la reserva funcional hepática^(24,25). Esto lleva a inferir que si un paciente con cirrosis se descompensa, se deben realizar las pruebas para investigar la infección por COVID-19. El screening de varices esofágicas y de hepatocarcinoma son consideradas hoy día, como no urgentes. Las guías de AASLD indican que es apropiado diferir unos 2 meses, la vigilancia del hepatocarcinoma (HCC). Estos cambios incrementan el riesgo de sangrado variceal y de ocurrencia de HCC en estadios más avanzados, igualmente procedimientos tan importantes como Trasplante Hepático y terapia locoregional del HCC han sido diferidos en muchos centros, aumentando con ello, la progresión de la enfermedad y la mortalidad.^(25,28,29)

Los principales argumentos para reducir los trasplantes hepáticos durante este periodo de pandemia por COVID-19, son: 1) Alta morbilidad y mortalidad de un 20.5% de pacientes que van a cirugía selectiva en periodo de incubación de COVID-19. 2) La necesidad de reservar camas en UCI para el paciente trasplantado hepático, ambiente donde se encuentran ingresados pacientes en estado crítico con COVID-19. 3) Al trasplantarse, el paciente recibirá terapia inmunosupresora lo cual, incrementará el riesgo de infección severa por COVID-19.

Los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, bien sea para evitar el rechazo del injerto o para tratar la enfermedad hepática autoinmune, son considerados de alto riesgo para adquirir infección SARS-Cov-2 más severa. Un estudio de Italia, demuestra que la mortalidad posterior a trasplante hepático es mayor en individuos mayores de 65 años y aquellos con más de 10 años de trasplantados.

Potenciales tratamientos para COVID-19 e implicaciones hepáticas

Para el tratamiento de la infección por COVID-19, no existe terapia con drogas específicas, aprobadas. En la medida de lo posible, los pacientes deben recibir terapias experimentales en el contexto de estudios clínicos. Aun no se explican del todo, los efectos colaterales de los medicamentos lo cual es objeto de numerosas investigaciones. Los blancos de acción para el control de la hiperinflamación sistémica producida por la infección por COVID-19 se basan en la respuesta inmune del huésped, en la liberación de citocinas en casos de pacientes que progresan a estadios severos^(11,24).

Remdesivir (GS-5734): es una pro droga tipo análogo nucleótido con una estructura química similar al Tenofovir. Si bien no se ha demostrado toxicidad hepática, se observa con frecuencia enzimas hepáticas alteradas. Un reporte demostró mejoría clínica de los pacientes con cuadros severos en un 68% de los casos y mortalidad del 18%, excluyeron pacientes con AST y ALT > 5 veces por encima de sus límites normales. Los pacientes tratados no elevaron la bilirrubina. El Remdesivir se administra por vía endovenosa durante 5 a 10 días, sin ajustes hepáticos o renales, aunque en los estudios se prefiere usar con una depuración de creatinina > 30 ml/min^(21,24,26). En la molécula del Remdesivir, el grupo ciano evita la inhibición de la DNA polimerasa mitocondrial del huésped, así se reducen efectos como acidosis láctica y toxicidad mitocondrial. En pacientes con Enfermedad Hepática Crónica/Cirrosis se considera una droga con buen perfil de seguridad y se recomienda el control de enzimas hepáticas regularmente.

Otros análogos nucleosidos/nucleótidos

Favipravir: análogo de guanina aprobado en Japón para tratar la Influenza pero con resultados inconclusos en SARS-Cov-2.

Galidesivir: en fase 1 para tratar COVID-19 en Brasil.

Sofosbuvir y Ribavirina se están re-planteando^(28,29).

Inhibidores de Proteasas

Lopinavir/Ritonavir: aprobados para HIV, no parecen ofrecer beneficios en pacientes SARS-CoV-2, se describe hepatotoxicidad en un 2-10%, con numerosas interacciones droga-droga especialmente con inmunosupresoras tales como mTOR e inhibidores de la Calcineurina.

Cloroquina/Hidroxiclороquina

Son drogas utilizadas para la malaria e inmunomoduladoras, que in vitro han demostrado actividad contra SARS-CoV-2. No está claro su mecanismo de acción, quizá la inhibición de la glicosilación de receptores del huésped y la prevención de la acidificación de endosomas así como mecanismos inmunomoduladores pueden jugar un rol. Se asocia su uso con arritmias cardiacas al prolongar el segmento QT, No se ha demostrado hepatotoxicidad. Se observa mayor mortalidad durante su uso y numerosas interacciones droga-droga sobre todo con drogas inmunosupresoras anti-rechazo de órganos trasplantados^(24,25).

Tratamientos mediados por Huésped

Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la Interleucina 6. Parece ofrecer beneficios en la infección por COVID-19. Se ha demostrado elevación de enzimas hepáticas pero es rara la insuficiencia hepática severa. Tocilizumab incrementa el riesgo de reactivación de la Hepatitis B^(24,25).

Conclusiones

Los pacientes con COVID-19, presenta a menudo enzimas hepáticas elevadas, indicando daño hepático. La hepatotoxicidad es más frecuente en pacientes con infección severa por COVID-19 y los mecanismos implicados son inflamación sistémica, injuria hepática inducida por drogas o bien, enfermedad hepática co-existente.

A los pacientes con COVID-19 se les debe evaluar las enzimas bioquímicas hepáticas para realizar un diagnóstico temprano de hepatitis, injuria hepática y falla hepática. Igualmente considerar que los fármacos para tratar la infección por COVID-19, como Lopinavir/Ritonavir, Ribavirina, Fosfato de Cloroquina y Sulfato de Hidroxiclороquina son metabolizados en el hígado.

Se requieren más estudios para conocer los mecanismos de enfermedad hepática producidos por la infección por Covid-19 y el impacto de enfermedades hepáticas pre-existentes sobre el tratamiento de la infección viral.

Referencias

- 1 Ahn D, Shin H, Kim M, Lee S, Kim H, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics,

- and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020;30(3):313-324.
- 2 Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(6):1011-1019.
- 3 Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-1720.
- 4 Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton C, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430-436.
- 5 Harrison S, Fazio E, Lane D, Underhill P, Lip G. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003321.
- 6 Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(3):105924.
- 7 Riou J, Althaus C. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill* 2020;25(4):2000058.
- 8 Lotfi M, Hamblin M, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* 2020;508:254-266.
- 9 Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020;158(6):1518-1519.
- 10 Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324(8):782-793.
- 11 Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12(4):372.
- 12 Bourgonje A, Abdulle A, Timens W, Hillebrands J, Navis G, Gordijn S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020;251(3):228-248.
- 13 Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2020;26(31):4579-4588.
- 14 Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73(3):566-574.
- 15 Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020 Jun;8(5):509-519.
- 16 Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May;5(5):428-430.

- 17 Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020;40(5):998-1004.
- 18 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-513.
- 19 Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762-768.
- 20 Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(7):1561-1566.
- 21 Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic Disorders With the Use of Remdesivir for Coronavirus 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020:S1542-3565(20)31060-0.
- 22 Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int*.
- 23 Chen X, Jiang Q, Ma Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 and hepatitis B virus co- infection. medRxiv Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20040733>
- 24 Jian Wu, Shu Song, Hong-Cui Cao, Lan-Juan Li. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World Journal of Gastroenterology*. May 21, 2020 Volume 26 Issue 19
- 25 K. Rajender Reddy, M.D. SARS-CoV-2 and the liver: Considerations in Hepatitis B and Hepatitis C infections. | *Clinical liver Disease*, vol 15, No 5, May 2020.
- 26 Tatyana Kushner, M.D., M.S.C.E., * and John Cafardi, M.D. Chronic liver Disease and COviD-19: alcohol Use Disorder/ alcohol-associated liver Disease, nonalcoholic Fatty liver Disease/ nonalcoholic steatohepatitis, autoimmune liver Disease, and Compensated Cirrhosis. *Clinical liver Disease*, vol 15, No 5, May 2020
- 27 Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Australia*.
- 28 Atit Ghoda , Manoj Ghoda. Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Cureus* 12(7): e9487. DOI 10.7759/cureus.9487
- 29 Farshidpour1 & David Kim2 & Shilpa Junna2 & Juanita Merchant2. A brief review of liver injury in patients with CoronaVirus Disease-19 during the pandemic. *Indian Journal of Gastroenterology*. Jule 2020
- 30 Balla M, Merugu GP, Patel M, et al. COVID-19, Modern pandemic: a systematic review from front-line health care providers' perspective. *J Clin Med Res*. 2020;12:215–29.
- 31 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382:727–33.
- 32 Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *LiverInt*.2020;40:998–1004.
- 33 Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020.
- 34 Wang D,Hu B,Hu C,et al.Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323:1061–9.
- 35 Huang C,Wang Y,Li X,et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China. Lancet*. 2020;395: 497–506.