

COVID-19 y enfermedad hepática: un panorama que está siendo aclarado

COVID-19 and Liver Disease: A panorama that is being clarified

Rolando José Ortega-Quiroz.^{1*} 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Ortega-Quiroz RJ. COVID-19 y enfermedad hepática: un panorama que está siendo aclarado. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2022;37(2):131-135. <https://doi.org/10.22516/25007440.919>

¹ MD, MSc. Medicina Interna-Gastroenterología-Hepatología, Unidad de Hepatología y Fibroscan, Clínica General del Norte. Docente de Posgrado en Medicina Interna, Universidad Libre. *Fellow* de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (FAASLD). Barranquilla, Colombia.

*Correspondencia: Rolando José Ortega-Quiroz. rolandoortegaquiroz@gmail.com

Fecha recibido: 31/05/2022
Fecha aceptado: 01/06/2022



La pandemia de COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2, ha resultado ser una enorme carga para las economías y los sistemas de salud a nivel mundial. La infección tiene un curso que va desde la enfermedad asintomática, identificada por pruebas de detección rápida de antígeno, pruebas moleculares de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y anticuerpos (antes de vacunación), hasta las formas severas con disfunción orgánica múltiple y elevada mortalidad^(1,2). Quizás en pocas oportunidades hemos podido apreciar cómo la investigación por grupos multidisciplinarios ha arrojado resultados tan rápidos en el diagnóstico, el manejo y el desarrollo de una vacuna altamente eficaz para prevenir las formas graves de una enfermedad. Hasta diciembre de 2021 los informes de mortalidad por toda causa, recolectados en más de 74 países, daban cuenta de 6 millones de personas fallecidas, principalmente en la India (4,07 millones), USA (1,13 millones), Rusia (1,07 millones), México (798 000), Brasil (792 000), Indonesia (736 000) y Pakistán (664 000)⁽³⁾.

La familia de coronavirus (CoV) tiene la característica de desplegar en la superficie una estructura en forma de corona visible por microscopía electrónica. Al menos 7 tipos causan enfermedad en humanos, en 4 de ellas autolimitadas y otras 3 especies (SARS-CoV-MERS-CoV y SARS-CoV-2) son altamente patógenas, lo que ocasiona enfermedad respiratoria severa. El virus SARS-CoV-2 tiene una envoltura y posee un ARN de polaridad positiva con un genoma de 30 kbp, que codifica 16 proteínas no estructurales y 4 proteínas estructurales. Las proteínas estructurales de la superficie son la envoltura (E), nucleocápside (N), membrana (M) y la principal, la proteína *Spike* (S), que es la responsable de la interacción con el receptor primario en el huésped (ACE2), su correceptor (neurofilina-1) y una serin-proteasa de membrana (TMPRSS2). Siguiendo a la adherencia a los receptores de superficie mencionados, la envoltura del virus se pone en contacto con el citoplasma de la célula infectada, generando endosomas (tempranos o tardíos) o endolisosomas, y el genoma viral es liberado en dirección al retículo endoplásmico, donde sirve de templado para la translación de las proteínas. El ensamble de las proteínas sintetizadas ocurre en el aparato de Golgi, donde el virus es liberado infectando otras células⁽⁴⁻⁶⁾.

Se han descrito factores de riesgo para la severidad de la enfermedad, principalmente la edad, comorbilidades metabólicas, cardiopatía, cáncer e inmunosupresión. El compromiso de múltiples órganos es más evidente durante las fases agudas de la enfermedad, y las manifestaciones más comunes son las sistémicas, las respiratorias, las gastrointestinales, las cardiovasculares y las neurológicas. La severidad del COVID-19 agudo

se asocia con el síndrome pos-COVID-19, una serie de manifestaciones que persisten más de 6 meses, y son más frecuentes la fatiga, la disminución de la concentración, las alteraciones del sueño, la cefalea crónica, las palpitaciones, las mialgias, las náuseas y las alteraciones de laboratorio como neutrofilia, anemia, trombocitosis y albúmina reducida^(7,8). Es posible que exista una predisposición genética a adquirir la infección y a desarrollar formas severas de la enfermedad, lo que ha sido evaluado en estudios donde se han determinado al menos 13 locus genéticos (GWAS) que explicarían la respuesta a la infección⁽⁹⁾.

Aun cuando el aparato respiratorio representa el principal punto de entrada del virus, el aparato digestivo tiene una importante expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) fundamentalmente en el intestino delgado y colon. La presencia de ARNm del SARS-CoV-2 ha sido documentada principalmente en el esófago, el estómago, el duodeno y el recto. Un 64 % de los pacientes pueden permanecer positivos para ARN en la materia fecal durante varias semanas por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa), después de que las pruebas rinofaríngeas han sido negativas. Hallazgos histopatológicos evidencian inflamación endotelial de los vasos submucosos de la pared intestinal, con edema intersticial, infiltrado de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia del estómago, el duodeno y el recto de los pacientes con enfermedad severa⁽¹⁰⁾.

Un estudio que incluyó 2036 pacientes hospitalizados con COVID-19 puso de manifiesto que los síntomas gastrointestinales ocurren en un 59,7 %, siendo las náuseas, la diarrea, las heces blandas y urgencias las más importantes; las náuseas pueden persistir incluso después de la resolución de la infección⁽¹¹⁾.

A nivel del hígado sano, los receptores ACE2 se expresan a bajos niveles principalmente en los colangiocitos, las células endoteliales sinusoidales y con menos frecuencia en los hepatocitos. Sin embargo, en pacientes con cirrosis los niveles de ARNm de ACE2 están aumentados 34 veces y se expresa por inmunotinción en el 80 % de los hepatocitos, lo que explicaría una alta susceptibilidad a la infección de este órgano⁽¹²⁾.

El compromiso hepático durante el COVID-19 se ha asociado con una mayor severidad, una estancia hospitalaria prolongada, el soporte ventilatorio y la mortalidad. Estudios en pacientes hospitalizados dan cuenta de una elevación de 3-5 veces las aminotransferasas en el 20 %-67 % al ingreso y 61 %-83 % durante la hospitalización. La aspartato-aminotransferasa (AST) suele estar más elevada que la alanina-aminotransferasa (ALT), lo que pone de relieve el daño microcirculatorio en el COVID-19. La elevación de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total ocurre en 20 %-30 % y 4 %-16 %, respectivamente, y se des-

cribe la presencia de colestasis en el 15 % de los pacientes hospitalizados en promedio; esto establece un patrón de daño de tipo hepatocelular. Es incierto si estos cambios son previos a la infección, ocasionados por el virus o están relacionados con eventos dentro de la enfermedad^(13,14).

Hasta la fecha solo la etiología por alcohol influye en la severidad del resultado, y su consumo aumentó significativamente durante la pandemia^(15,16). No se ha demostrado claramente el mismo papel en los pacientes con hígado graso metabólico (en los que predominan factores de riesgo como obesidad y diabetes), hepatitis viral, hepatitis autoinmune o enfermedades colestásicas. Las terapias antivirales pueden iniciarse y continuarse teniendo en cuenta el riesgo de reactivación con medicamentos inmunosupresores^(17,18,19).

En pacientes con hepatitis autoinmune, el curso de la enfermedad no tiene riesgo de un peor resultado y la inmunosupresión no se asocia con una mayor severidad, por lo que se recomienda mantener. La presencia de cirrosis es el principal predictor de complicaciones en estos pacientes⁽²⁰⁾.

Sin embargo, hacen falta estudios para definir las consecuencias a corto y largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad hepática crónica de base, dadas las alteraciones previamente descritas⁽²¹⁾.

Pocas series de casos han sido publicadas con respecto a los cambios histopatológicos en el hígado durante el COVID-19. Los cambios van desde esteatosis hepática (55 %), dilatación y congestión sinusoidal (34,7 %), microtrombosis (29,4 %), fibrosis (20 %), infiltrado inflamatorio portal (13,2 %) e infiltrado lobulillar mixto (11,6 %). El ARN del SARS-CoV-2 ha sido detectado en el tejido hepático en estudios *post mortem* hasta en un 55 % de los casos, y por microscopía electrónica se observan partículas virales, edema mitocondrial, dilatación de retículo endoplásmico y apoptosis⁽²²⁾.

El mecanismo por el cual se genera el daño hepático puede estar relacionado con un efecto citopático directo del virus (poco probable a la fecha), daño inmunomediado relacionado con la tormenta de citocinas desencadenada por el reconocimiento del virus debido a la inmunidad innata, lesión hipóxica en pacientes con compromiso hemodinámico severo y, finalmente, daño hepático inducido por medicamentos (azitromicina, hidroxiclороquina, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], lopinavir/ritonavir, remdesivir, tocilizumab, tofacinib y dexametasona)^(23,24). También es posible la reactivación de enfermedades preexistentes con el uso de inmunosupresores (hepatitis B), y se ha descrito la relación de la hepatitis autoinmune *de novo* con las diferentes vacunas aprobadas⁽²⁵⁾. Asimismo, es posible una lesión de los colangiocitos en forma de colangiopatía asociada con el síndrome de coronavirus-2, un tipo de colangitis esclerosante secundaria⁽²⁶⁾.

Un mecanismo alternativo al daño hepático descrito podría ser la lesión endotelial mediada por la inflamación y

la trombosis, ocasionada por una respuesta inflamatoria al virus y expresada por una elevación del dímero D, el fibrinógeno, el factor de Von Willebrand, trombosmodulina y el factor VIII. Por este mecanismo en pacientes cirróticos puede presentarse una descompensación aguda, asociada con el fallo de múltiples órganos, y una mortalidad elevada a corto plazo, lo que define una insuficiencia hepática crónica agudizada⁽²⁷⁾.

La cirrosis representa un factor de riesgo para mortalidad, y el Child es el determinante más importante del resultado. La mortalidad en pacientes con enfermedad hepática crónica no cirróticos es de 8 % en la hospitalización, 20 % en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y 21 % con ventilación mecánica. En Child A es de 22 %, 40 % y 52 %; Child B es 39 %, 62 % y 74 %, y Child C es 54 %, 79 % y 90 %, respectivamente⁽²⁸⁾. Un estudio colaborativo que incluyó 8941 pacientes cirróticos con infección por el virus SARS-CoV-2 confirmó un riesgo de mortalidad con un *Hazard ratio* (HR) de 3,31 a 30 días⁽²⁹⁾. La cohorte más importante de pacientes con COVID-19 hospitalizados en Latinoamérica, que incluyó 1611 pacientes, demostró una alteración de la analítica hepática al ingreso en 45,2 %, con una mayor mortalidad de 18 % frente a 12 % ($P < 0,001$), respecto a los que tenían un perfil normal⁽³⁰⁾. Un aspecto importante para resaltar es el diagnóstico tardío del hepatocarcinoma en la cirrosis dada la disminución de las consultas presenciales durante la pandemia, lo que dificultó la aplicación de protocolos de seguimiento y detección de nuevos casos⁽³¹⁾. Se informaron cambios en los programas de detección en los centros de referencia en un 80 % y las terapias fueron modificadas o canceladas en un 65 % de los casos⁽³²⁾.

Los trasplantes de hígado se vieron afectados a nivel mundial debido a una disminución significativa de los donantes⁽³³⁾. El curso de la enfermedad por COVID-19 no es diferente en trasplantados y no deben hacerse modificaciones en la inmunosupresión⁽³⁴⁾. Un estudio multicéntrico europeo reciente que evaluó el resultado en 243 pacientes trasplantados con COVID-19, demostró un 25 % de mortalidad, y el riesgo fue más significativo en mayores de 70 años con comorbilidades como diabetes e insuficiencia renal crónica. El uso de tacrolimus se asoció con una sobrevida mayor, por lo que se recomienda mantener las dosis usuales, y no hubo recomendaciones respecto a otros inmunosupresores como el micofenolato mofetil⁽³⁵⁾.

La rápida producción y el desarrollo clínico de vacunas altamente eficaces para prevenir las formas severas de COVID-19 son un reflejo de décadas de investigación en inmunología y biología. La seguridad de las vacunas representa uno de los retos más importantes, sobre todo en gru-

pos especiales no incluidos, específicamente en los ensayos de aprobación. Otro aspecto importante es el relacionado con la respuesta humoral a la vacunación en pacientes inmunocomprometidos en relación con los inmunocompetentes. Las vacunas de ARNm (Pfizer, Moderna) y vectores de adenovirus (AstraZeneca, Johnson & Johnson) han acaparado la mayor atención por su perfil de seguridad y alta efectividad⁽³⁶⁾. Las recomendaciones del Centro para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC) priorizaron a los pacientes con enfermedad hepática crónica y a los pacientes en lista de trasplante (incluso con una dosis se debe proceder al trasplante con una segunda dosis a las 6 semanas)⁽³⁷⁾.

La seroconversión en pacientes en lista de espera en un estudio alcanzó un 94,4 %; no se evidenciaron eventos adversos serios ni se documentó enfermedad en los dos primeros meses⁽³⁸⁾. De igual manera, la respuesta humoral a las vacunas de ARNm en trasplantados de órgano sólido es solo ligeramente inferior a los inmunocompetentes⁽³⁹⁾. La protección se manifiesta por una disminución del 64 % en la infección, el 58 % en COVID-19 sintomático y 87 % en la mortalidad⁽⁴⁰⁾. Las recomendaciones apuntan a los refuerzos de la vacuna para alcanzar una inmunidad similar.

En cuanto a los medicamentos antivirales para COVID-19, hay poca experiencia en pacientes con cirrosis dada la posibilidad de daño inducido por medicamentos; esto ha quedado en evidencia con la toxicidad por lopinavir/ritonavir y remdesivir⁽⁴¹⁾.

Un avance importante aplicable durante la pandemia hace referencia a las guías de Baveno VII, las cuales recomiendan diferir la endoscopia en pacientes cirróticos con elastografía transitoria < 20 kPa y más de 150 000 plaquetas, e iniciar la administración de carvedilol en aquellos con un resultado > 25 kPa, dada la correlación con la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión venosa hepática [GPVH] > 10 mm Hg). Los cuidados en las unidades de endoscopia deberán mantenerse debido al riesgo de transmisión por microgotas de aerosoles suspendidas en el ambiente⁽⁴²⁾.

El estudio publicado en este número de la revista, a pesar de estar basado en una cohorte retrospectiva ambulatoria, brinda un importante aporte sobre la epidemiología, el comportamiento de la enfermedad hepática crónica y las alteraciones de la analítica hepática, y confirma al menos en este grupo una baja tasa de mortalidad. Sin embargo, estos resultados no son aplicables a la población de pacientes cirróticos y trasplantados dado su bajo número, por lo que continúa siendo de vital importancia la vacunación y el seguimiento de complicaciones como el hepatocarcinoma.

REFERENCIAS

1. Boyton RJ, Altmann DM. The immunology of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: what are the key questions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(12):762-768. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00631-x>
2. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022;399(10326):757-768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02346-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02346-1)
3. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet.* 2022;399(10334):1513-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
4. Wong L, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses-are we our own worst enemy? *Nat Rev Immunol.* 2021;22(1):47-56. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00656-2>
5. Majdoul S, Compton AA. Lessons in self-defence: inhibition of virus entry by intrinsic immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(6):339-352. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00626-8>
6. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
7. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194-202. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>
8. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(1):C1-C11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
9. Niemi MEK, Daly MJ, Ganna A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nat Rev Genet.* 2022:1-14. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00478-5>
10. Levy E, Stintzi A, Cohen A, Desjardins Y, Murette A, Spahis S. Critical appraisal of the mechanisms of gastrointestinal and hepatobiliary infection by COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(2):G99-G112. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00106.2021>
11. Marasco G, Cremon C, Barbaro M, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: Results of the prospective controlled multinational GI-COVID-19 study. *Am J Gastroenterol.* 2021;117(1):147-157. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001541>
12. Sansoè G, Aragno M, Wong F. COVID-19 and Liver Cirrhosis: Focus on the Nonclassical Renin-Angiotensin System and Implications for Therapy. *Hepatology.* 2021;74(2):1074-1080. <https://doi.org/10.1002/hep.31728>
13. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS 4th, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5):348-364. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>
14. 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(1):4-20. <https://doi.org/10.1111/jvh.13590>
15. Julien J, Ayer T, Tapper EB, Barbosa C, Dowd WN, Chhatwal J. Effect of increased alcohol consumption during COVID-19 pandemic on alcohol-associated liver disease: A modeling study. *Hepatology.* 2022;75(6):1480-1490. <https://doi.org/10.1002/hep.32272>
16. Gonzalez HC, Zhou Y, Nimri FM, Rupp LB, Trudeau S, Gordon SC. Alcohol-related hepatitis admissions increased 50% in the first months of the COVID-19 pandemic in the USA. *Liver Int.* 2022;42(4):762-764. <https://doi.org/10.1111/liv.15172>
17. Spearman CW, Aghemo A, Valenti L, Sonderup MW. COVID-19 and the liver: A 2021 update. *Liver Int.* 2021;41(9):1988-1998. <https://doi.org/10.1111/liv.14984>
18. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021;74(1):168-184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>
19. Asemota J, Aduli F. The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Infection. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;19(1):29-31. <https://doi.org/10.1002/cld.1169>
20. Efe C, Dhanasekaran R, Lammert C, Ebik B, Higuera-de la Tijera F, Aloman C, et al. Outcome of COVID-19 in Patients With Autoimmune Hepatitis: An International Multicenter Study. *Hepatology.* 2021;73(6):2099-2109. <https://doi.org/10.1002/hep.31797>
21. Martinez MA, Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression. *Hepatol Commun.* 2021;5(7):1138-1150. <https://doi.org/10.1002/hep4.1745>
22. Moreira JLS, Barbosa SMB, Vieira JG, Chaves NCB, Gonçalves Júnior J. Liver histopathological changes and COVID-19: What does literature have to tell us? *Dig Liver Dis.* 2022;54(3):296-298. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.01.001>
23. Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, Baumert TF. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology.* 2021;74(2):1088-1100. <https://doi.org/10.1002/hep.31684>
24. 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. <https://doi.org/10.1111/liv.14730>

25. Camacho-Domínguez L, Rodríguez Y, Polo F, Restrepo Gutierrez JC, Zapata E, Rojas M, et al. COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100140. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100140>
26. Bartoli A, Cursaro C, Andreone P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-associated cholangiopathies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2022;38(2):89-97. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000808>
27. McConnell MJ, Kondo R, Kawaguchi N, Iwakiri Y. Covid-19 and Liver Injury: Role of Inflammatory Endotheliopathy, Platelet Dysfunction, and Thrombosis. *Hepatol Commun.* 2022;6(2):255-269. <https://doi.org/10.1002/hep4.1843>
28. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam 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(3):567-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>
29. Ge J, Pletcher MJ, Lai JC; N3C Consortium. Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative Study. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1487-1501.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.010>
30. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Anders M, Silveyra MD, Torre A, et al. Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann Hepatol.* 2021;21:100298. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.100298>
31. Mahmud N, Kaplan DE, Goldberg DS, Taddei TH, Serper M. Changes in Hepatocellular Carcinoma Surveillance and Risk Factors for Noncompletion in the Veterans Health Administration Cohort During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Gastroenterology.* 2021;160(6):2162-2164.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.01.007>
32. Muñoz-Martínez S, Sapena V, Forner A, Nault JC, Sapisochin G, Rimassa L, et al. Assessing the impact of COVID-19 on liver cancer management (CERO-19). *JHEP Rep.* 2021;3(3):100260. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100260>
33. Merola J, Schilsky M, Mulligan D. The impact of COVID-19 on organ donation, procurement, and liver transplantation in the United States. *Hepatol Comm.* 2021;5(1):5-11. <https://doi.org/10.1002/hep4.1620>
34. Philips CA, Rela M, Soin AS, Gupta S, Surendran S, Augustine P. Critical Update on the Diagnosis and Management of COVID-19 in Advanced Cirrhosis and Liver Transplant Recipients. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(6):947-959. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00228>
35. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, Conti S, Karam V, Adam R, et al. Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in Liver Transplant Recipients With Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multi-center European Study. *Gastroenterology.* 2021;160(4):1151-1163.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.045>
36. Altmann DM, Boyton RJ. COVID-19 vaccination: The road ahead. *Science.* 2022;375(6585):1127-1132. <https://doi.org/10.1126/science.abn1755>
37. Fix OK, Blumberg EA, Chang KM, Chu J, Chung RT, Goacher EK, et al. American Association for the Study of Liver Diseases Expert Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent Coronavirus Disease 2019 Infection in Patients With Liver Disease. *Hepatology.* 2021;74(2):1049-1064. <https://doi.org/10.1002/hep.31751>
38. Calleri A, Saracco M, Pittaluga F, Cavallo R, Romagnoli R, Martini S. Seroconversion after coronavirus disease 2019 vaccination in patients awaiting liver transplantation: Fact or Fancy. *Liver Transplantation* 2022;28(2):180-187. <https://doi.org/10.1002/lt.26312>
39. Becchetti C, Broekhoven AGC, Dahlqvist G, Fraga M, Zambelli MF, Ciccarelli O, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 infection among liver transplant recipients. *Gut.* 2022;71(4):746-756. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326609>
40. John BV, Deng Y, Khakoo NS, Taddei TH, Kaplan DE, Dahman B. Coronavirus Disease 2019 Vaccination Is Associated With Reduced Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Death in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterology.* 2022;162(2):645-647.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.001>
41. Gabrielli M, Franza L, Esperide A, Gasparrini I, Gasbarrini A, Franceschi F, et al. Liver Injury in Patients Hospitalized for COVID-19: Possible Role of Therapy. *Vaccines (Basel).* 2022;10(2):192. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020192>
42. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>