



ARTÍCULO DE REVISIÓN

HÍGADO Y COVID -19

Autores:

Yuleysi Zamora Viera^{1*}

Yelec Estrada Guerra²

Nolvia Suyapa Murillo Hernandez³

Yordanka Franco Crespo⁴

Fernando Valdivia Rodríguez⁵

¹ Especialista de 1er Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Aspirante a Investigador. Hospital General Provincial Docente Dr. Antonio Luaces Iraola.

² Especialista de 1er Grado en Gastroenterología. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Máster en Procederes Diagnósticos en el Primer Nivel de Salud. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital General Provincial Docente Dr. Antonio Luaces Iraola

³ Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Residente de 1^{er} año de Gastroenterología.

⁴ Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Residente de 1^{er} año de Gastroenterología.

⁵ Especialista de 1er Grado en Gastroenterología. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Máster en medios diagnóstico. Profesor Instructor

* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yuleysizv@gmail.com

RESUMEN:

Introducción: La enfermedad por COVID-19 es mortal y se ha convertido en un gran problema de salud pública mundial. El virus puede afectar además del sistema respiratorio a órganos como corazón, hígado, páncreas y riñones, al sistema inmune. En esta enfermedad la manifestación más grave es la neumonía atípica y sepsis, se ha descrito que el tracto digestivo y particularmente el hígado, pueden verse afectados.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es resumir la información disponible sobre el compromiso hepático en la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con y sin enfermedad hepática preexistente.

Método: Se realizó una revisión narrativa de la literatura con base en una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: Medline, Pubmed, Scielo, LILACS y Cochrane en idioma inglés y español.

Resultados: Los mecanismos por el cual el virus SARS CoV-2 causa daño hepático aún es desconocido. La mayoría de las lesiones hepáticas tienen un carácter leve y una duración transitoria. En pocos casos se produce un daño hepático grave. Generalmente la alteración de la bioquímica hepática es leve y transitoria. Los pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente pueden ser más susceptibles al daño hepático.

Conclusiones: Las manifestaciones gastrointestinales complejizan el cuadro clínico de la enfermedad. Las manifestaciones hepáticas del SARS-CoV-2 son comunes y las alteraciones más graves se asocian con peor pronóstico. Se requieren estudios poblacionales para obtener un mayor conocimiento de la morbilidad y mortalidad del COVID-19 en pacientes con enfermedad hepática pre existente o acerca del daño que pueda ocasionar el coronavirus al hígado.



Palabras clave: COVID-19; SARS-COV-2, HÍGADO, MANIFESTACIONES HEPÁTICAS

RESUME:

Introduction: The COVID-19 disease is deadly and has become a major global public health problem. In addition to the respiratory system, the virus can affect organs such as the heart, liver, pancreas, and kidneys, as well as the immune system. In this disease, the most serious manifestation is atypical pneumonia and sepsis. It has been described that the digestive tract, and particularly the liver, can be affected.

Objective: The objective of this review is to summarize the available information on liver involvement in SARS-CoV-2 infection in patients with and without pre-existing liver disease.

Method: A narrative review of the literature was carried out based on an exhaustive search in the following databases: Medline, Pubmed, Scielo, LILACS and Cochrane in English and Spanish.

Results: The mechanisms by which the SARS CoV-2 virus causes liver damage is still unknown. Most liver injuries are mild in nature and transient in duration. In rare cases, serious liver damage occurs. Generally, the alteration of hepatic biochemistry is mild and transient. Patients with pre-existing chronic liver disease may be more susceptible to liver damage.

Conclusions: Gastrointestinal manifestations complicate the clinical picture of the disease. Hepatic manifestations of SARS-CoV-2 are common and the most severe alterations are associated with a worse prognosis. Population studies are required to obtain a better understanding of the morbidity and mortality of COVID-19 in patients with pre-existing liver disease or about the damage that the coronavirus can cause to the liver.

Keywords: COVID-19; SARS-COV-2, LIVER, HEPATIC MANIFESTATIONS

INTRODUCCIÓN

Pasado dos años del primer reporte de casos de neumonía grave en Wuhan, China en diciembre de 2019 ^(1,2) , la pandemia global de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) continúa siendo una gran amenaza para la humanidad por su elevada infectividad extendiéndose por todo el mundo.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es potencialmente mortal y se ha convertido en un gran problema de salud pública mundial. ⁽³⁾

Por esta razón desde su declaración como pandemia los sistemas de salud se han afectado considerablemente en todo el mundo provocando un fuerte impacto en la atención y cuidados de los pacientes en cada país. La reciente emergencia mundial por el COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 ha originado una crisis en a nivel global.

La infección por coronavirus fue designada como SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) a partir del 7 de enero de 2020 , denominada enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) al 11 de febrero de 2020. ⁽⁴⁾ y



declarada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. ^(5,6)

Coincidiendo con esta fecha el reporte del primer caso de Covid 19 en Cuba con una pronta respuesta y toma de decisiones para el adecuado manejo de este paciente. ⁽⁷⁾

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos. ⁽⁸⁾

El SARS-CoV-2 es un nuevo betacoronavirus de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, de ARN envuelto, que representa el séptimo miembro de la familia de coronavirus, que incluye cuatro coronavirus humanos comunes (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) y otras dos cepas, incluidas SARS-CoV y MERS-CoV. ^(9,10) responsables de infecciones respiratorias graves de tipo epidémico con repercusión internacional debido a su morbilidad. La familia de los coronavirus provoca enfermedad respiratoria y del tracto gastrointestinal.

La presente pandemia tiene una rápida propagación, con una morbilidad apreciable en relación a las epidemias previas por SARS-CoV 1 (Síndrome Respiratorio Agudo Grave (2002-2003) y MERS(Síndrome Respiratorio del del Medio Oriente) (2012), lo que ha llevado a recurrir de forma global, a medidas excepcionales como el confinamiento de la población, y aislamiento social. ^(11,12,13)

Este virus es altamente contagioso y se estima que su infección confiere un riesgo de mortalidad entre el 1.8% y 5.5%. ^(14,15)

Hasta la fecha del 20 de mayo de 2021 la enfermedad se ha reportado en 190 países con más de 165 millones casos confirmados y más de 3 millones de muertes en el mundo. En Cuba se han reportado hasta el momento de finalizar este artículo 130 543 casos y más de 800 muertes. ⁽¹⁶⁾ Las cifras se mantienen en aumento. ⁽¹⁷⁾

Hasta agosto de 2021, alrededor de 4,4 millones de personas habían fallecido a nivel mundial a consecuencia de la COVID-19. Mientras que en Asia, continente en el que se originó el brote, la cifra de muertes ascendía a unas 930.300 personas, en Europa se han registrado más de un 1,2 millones de muertes por el coronavirus, sin embargo, ya no es el continente con mayor número de fallecidos por COVID-19. La cifra contabilizada en América superaba ya los dos millones de decesos en la fecha ya descrita. ⁽¹⁸⁾



Los estudios epidemiológicos y virológicos sugieren que la transmisión ocurre principalmente de personas sintomáticas y asintomáticas a otras por contacto cercano a través de gotitas respiratorias o por contacto directo con personas infectadas, o por contacto con objetos y superficies contaminados ^(19,20,21,22,23), o por aerosoles, es decir, en espacios cerrados, espacios llenos de gente e inadecuadamente ventilados, donde las personas infectadas pasan largos períodos de tiempo con otras, que pueden incluir restaurantes, prácticas corales, clases de gimnasia, clubes nocturnos, oficinas y lugares de culto. ⁽²⁴⁾

El ARN del coronavirus se ha detectado en heces de pacientes confirmados, lo que sugiere la posibilidad de transmisión fecal-oral, lo cual no está confirmado. ⁽²⁵⁾

La infección por SARS-CoV-2 genera un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad en pacientes previamente enfermos. Esto incluye pacientes con diferentes comorbilidades como la hipertensión arterial (HTA), enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM), los ancianos, entre otros, ^(26,27,28) identificándolos como los grupos más vulnerables ante este nuevo virus, así lo muestra la investigación de León Álvarez y cols⁽²⁹⁾ en Cuba, donde determinaron que tanto el incremento de la edad, como la presencia o incremento del número de comorbilidades en diagnosticados con COVID-19, se asocian significativamente con la mortalidad por esta enfermedad.

El virus causa una enfermedad sistémica, que puede afectar además del sistema respiratorio a múltiples órganos y tejidos como corazón, hígado, páncreas y riñones, así como alteraciones en el sistema inmune por lo que puede ser fatal.

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2, tiene un amplio espectro clínico que puede variar desde una enfermedad asintomática, un proceso infeccioso leve similar al virus de la gripe común hasta una afección severa con falla respiratoria, disfunción multiorgánica, shock séptico y muerte.

Si bien es una enfermedad cuya manifestación más grave es la neumonía atípica y sepsis, recientemente se ha descrito que el tracto digestivo y en particular el hígado, pueden verse afectados por el SARS-CoV-2. ^(30,31)

Se ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 tiene afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), y se une a ese receptor mediante la proteína S. Los receptores ECA2 se encuentran expresados en la superficie de las células alveolares tipo 2 (AT2) y en las células de la mucosa oral, esófago, íleon, colon y vías biliares. ⁽³²⁾



En su mecanismo de acción este fusiona a las membranas de las células intestinales, penetra a su interior; produce ARN específico y proteínas que permiten la formación de nuevos viriones, describiéndose síntomas digestivos como anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anosmia y disgeusia. ⁽³³⁾

La enfermedad COVID-19 significa un reto diagnóstico y terapéutico para la comunidad científica, debido a que cada día se incrementa la diversidad de afectaciones que pueden ocasionar en los distintos órganos y sistemas, siendo el aparato digestivo uno de los más afectados por las nuevas cepas virales .

Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer durante el proceso de la enfermedad inclusive después de los síntomas respiratorios aunque también pueden debutar con una alteración en ambos sistemas (respiratorio y gastrointestinal) como se ha descrito en la literatura. ^(34,35) sin dejar de mencionar que esta es una enfermedad con mucha variabilidad en su cuadro clínico.

En el contexto de la pandemia por COVID-19 se ha reportado un número creciente de casos con manifestaciones gastrointestinales, lo cual complejiza el cuadro clínico de la enfermedad en comparación con el descrito en China por primera vez, esto ha permitido estimar que frecuentemente los síntomas del aparato digestivo siguen los del sistema respiratorio. El conocimiento que se tiene sobre la fisiopatología de las afectaciones digestivas producidas por el virus es aun limitado en la literatura científica ,lo cual ensombrece la evolución y pronóstico de los pacientes.

El conocimiento sobre las complicaciones y secuelas por esta enfermedad se ha incrementado sustancialmente.

DESARROLLO

La lesión hepática asociada a la COVID-19, es definida por Sun J. y cols como «Cualquier daño hepático que se produzca durante la progresión de la enfermedad o su tratamiento, en pacientes con o sin enfermedad hepática preexistente» por lo que se puede afectar de igual manera un hígado previamente dañado que uno sano. ⁽³⁶⁾

El daño hepático en pacientes con infecciones por *Coronavirus* podría ser directamente causado por la infección viral a las células hepáticas, aunque pueden tenerse en cuenta múltiples factores asociados a la hipoxemia de tejidos, la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos (tormenta de citoquinas), la hepatotoxicidad por medicamentos antivirales y factores atribuibles al shock séptico. Los mecanismos por el cual el virus SARS CoV-2 causa daño hepático aún es desconocido, aunque estas teorías no son definitivas, se



pudiera plantear que el compromiso hepático en la COVID-19 es consecuencia de la combinación de los elementos expuestos en cada una.

La ECA -2 presenta niveles de expresión más altos en los colangiocitos seguido de los hepatocitos perivenulares en el hígado sano y la disfunción de los colangiocitos podría producir daño hepático. ⁽³⁷⁾

La mayoría de las lesiones hepáticas tienen un carácter leve y una duración transitoria. En muy pocos casos se produce un daño hepático grave, que puede llegar a la insuficiencia hepática. ⁽³⁸⁾

En un estudio realizado por Guan W.-J y cols que incluyó un número considerado de pacientes, la principal alteración detectada fue la elevación de las aminotransferasas, presente hasta en el 20%, seguida de ligeros incrementos de la bilirrubina en el 10% de los casos. ⁽²⁾

sin embargo la elevación de otros parámetros de colestasis, como gamma-glutamyl-transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA), fue relativamente infrecuente., aunque en otras investigaciones refieren elevación de hasta un 50% de la GGT. ⁽³⁹⁾

Los pacientes con COVID-19 presentan elevación de AST y ALT en 14-53% y tienen como antecedente comorbilidad hepática en 2-11%. ^(2,40,41)

En los metaanálisis realizados de forma independiente por Parohan y colaboradores, así como Youssef y su grupo de investigación utilizando la información de 20 estudios retrospectivos con un total de 3,248 pacientes demostraron que los pacientes con hipoalbuminemia, elevación de AST, ALT y bilirrubina total cursaron con enfermedad grave en mayor frecuencia. ^(42,43)

Con similares resultados Kunutsor y colaboradores (16 estudios y 10,540 pacientes, todos de China) demostró que el nivel de AST y ALT al ingreso predijo enfermedad grave mientras que la AST se asoció con una mayor mortalidad. ⁽⁴⁴⁾

Infante Velázquez en su revisión refiere que la ASAT se eleva sobre todo al principio del cuadro y muestra un potente valor predictivo de mal pronóstico, a diferencia de la ALAT y GGT, cuyas elevaciones son más tardías e inespecíficas y la hipoalbuminemia suele ser un hallazgo analítico relativamente frecuente y se asocia a gravedad. ⁽⁴⁵⁾

Por lo que se ha revisado en la bibliografía se ha podido observar que en los pacientes con COVID-19 leve la alteración de la bioquímica hepática es leve y transitoria, retornando a rangos normales sin tratamiento específico y sin presentar morbi-



mortalidad hepática relacionada como también refiere Xu XW y cols. en un reporte de serie de casos en China. ⁽⁴¹⁾

Existen otros marcadores de enfermedad hepática como linfopenia, dímero D elevado y niveles de albumina bajos son marcadores de COVID-19 severo. ^(38,46)

Es importante señalar no hay evidencia definitiva que demuestre la presencia del virus como causa directa de estas alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático observada, así como tampoco presente alguna infección hepática primaria ni una forma específica de disfunción hepatocelular.

Los hallazgos histológicos no son específicos, ya que pueden ser explicados por la respuesta inflamatoria sistémica y el estado de choque. ⁽⁴⁷⁾ de hecho en un análisis patológico del tejido hepático de un paciente fallecido por COVID-19 mostró que las inclusiones virales no estaban presentes en el hígado ⁽⁴⁸⁾ ; aunque dos investigadores encontraron por primera vez partículas virales de SARS-CoV-2 en el citoplasma de los hepatocitos como evidencia histológica del daño citopático directo y la replicación viral intrahepatocitaria. ^(49,50)

En autopsias realizadas en Wuhan se observó hepatomegalia de color rojo vinoso, degeneración de hepatocitos, acompañado de necrosis focal en zona 2, infiltrado PMN, linfocitos y monocitos en zona 1 y congestión en zona 3 con micro trombosis. Sin embargo, no se identificaron hallazgos histológicos de falla hepática ni injuria de los conductos biliares. ⁽⁵¹⁾

Se debe señalar que existen inconsistencias en este sentido y por tanto se hace necesario realizar un mayor número de investigaciones que nos permitan aclarar muchas dudas aún existentes sobre esta nueva enfermedad que ha sido responsable de una emergencia sanitaria mundial.

Como es conocido los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas son la población en riesgo para presentar grandes complicaciones ante las infecciones, los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) preexistente presentan pobre la función inmune y por lo tanto pueden ser más susceptibles al daño hepático como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. Al respecto, Wang H y colaboradores reportaron en su estudio que de 0.8 a 11% de 3,024 pacientes infectados padecía enfermedad hepática crónica. ⁽⁵²⁾



Moon y colaboradores analizaron a 152 pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (103 cirróticos y 42 no cirróticos) de 21 países (22.4% con esteatohepatitis no alcohólica [NASH], 19.7% con alcoholismo, 11.8% con hepatitis B, 10.5% con hepatitis C y 35.8% con otros o su combinación), entre los cuales 23.3% ingresó a Cuidados Intensivos y 39.8% falleció (78.7% debido a problemas respiratorios y 12.2% relacionado con problemas hepáticos). ⁽⁵³⁾

En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos con un total de 2,780 pacientes, fueron identificados 250 que padecían enfermedades hepáticas, de ellos 50 eran cirróticos, siendo el NASH la etiología más frecuente (42%). ⁽⁵⁴⁾

Como se conoce los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan pobre función inmune, por lo que se ha especulado que puedan tener peores desenlaces cuando presentan infección SARS-CoV-2.

En series de autopsias se ha observado la presencia de RNA viral en riñones, hígado, corazón, cerebro y sangre, además del tracto respiratorio. Esto sugiere que el virus se disemina de forma sistémica, pero se desconoce si la lesión en estos órganos se debe a la acción directa del virus. ^(55,56)

La interacción entre la enfermedad hepática existente y el SARS-CoV-2 no ha sido estudiada completamente pero pueden tener implicaciones especiales en estos pacientes, como en los casos de hepatitis crónica B se estima una reactivación de la replicación viral en fase de tolerancia inmunológica, o con supresión de la replicación viral con entecavir ⁽³⁹⁾, pero la muestra de lesión hepática persistente y replicación viral después de la coinfección con el virus SARS-CoV-2 necesita ser investigada con mayor profundidad. En pacientes con infección por hepatitis virales crónicas (Hepatitis B y C) o por hepatitis autoinmune es posible que la linfopenia, el descenso de linfocitos T CD4⁺ y el aumento marcado de citocinas durante la infección por SARS-CoV-2 puedan asociarse con un aumento de la replicación viral o un aumento de la actividad inflamatoria local debido a una mayor actividad autoinmune. ^(39, 57, 58)

Aún no constan estudios con vasta información sobre coinfección entre el SARS-CoV-2 y los virus virus hepatotropos (Hepatitis B y C), en general se ha dispuesto la pesquisa de infección por estos virus cuando se evalúan pacientes con COVID-19 y elevación de las enzimas hepáticas, así como también es aconsejable que en todo paciente con diagnóstico de COVID-19 se evalúe el estado serológico frente a los virus de la hepatitis B y C. Se debe mantener el tratamiento antiviral a las dosis habituales. ⁽⁵⁹⁾



En el caso de hepatitis autoinmune, su tratamiento consiste regularmente en la inmunosupresión, en estos pacientes el desarrollo y el pronóstico de la enfermedad es incierto pero existen hipótesis que plantean que, en pacientes inmunosuprimidos, la activación de macrófagos y el síndrome de hiperinflamación con tormenta de citocinas no son frecuentes, y que la inmunosupresión o la disfunción inmune podrían ser un factor protector.⁽⁶⁰⁾ Las sociedades científicas a nivel internacional no recomiendan suspender o modificar su uso en los pacientes estables, sin complicaciones.⁽⁶¹⁾ Se debe considerar en presencia de infección disminuir la dosis de prednisona hasta un mínimo de 10 mg/día, así como de la azatioprina principalmente si presenta linfopenia, fiebre o empeoramiento de la lesión pulmonar que caracteriza a la COVID-19.

Teniendo en cuenta la notable expresión del receptor ECA2 en los colangiocitos, la infección por SARS-CoV-2, puede provocar lesión de estos, favoreciendo la colestasis y con ello la consecuente elevación de los niveles de fosfatasa alcalina y GGT en los pacientes con enfermedades biliares primarias como la colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, aunque la relación de causalidad no ha sido evaluada hasta el momento .

Los pacientes con hígado graso o esteatohepatitis no alcohólica que comúnmente presentan comorbilidades significativas en relación con los componentes del síndrome metabólico como diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad, que son enfermedades que favorecen la aparición de complicaciones es de vital importancia una vigilancia estrecha y maximizar las medidas preventivas en esta población teniendo en cuenta que esta es una de las afecciones hepáticas mas relacionada con la COVID-19 .

La información disponible sobre los pacientes con cirrosis también es escasa. En un estudio multicéntrico realizado por Moon A.M y cols ⁽⁶²⁾ permitió conocer el impacto del SARS-CoV-2 en este grupo de pacientes. La mortalidad durante el ingreso alcanzó el 40%, esta resultó ser más alta en los pacientes con un mayor grado de insuficiencia hepática (24, 43 y 63% en Child-Pugh A, B y C). Se pudo evidenciar que en el 40% de ellos, la infección por SAR-CoV-2 supuso un desencadenante de una descompensación hepática (encefalopatía, empeoramiento de la ascitis y/ o hemorragia varicosa), siendo esta, la clínica dominante hasta en el 24%.

A pesar de estos estudios no se conoce exactamente la influencia de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, por lo que se han puesto en marcha varios registros y estudios clínicos.



Los afectados con cirrosis o hepatocarcinoma pueden ser más susceptibles a la infección por este coronavirus debido a su estado de inmunocompromiso sistémico. La gravedad, la mortalidad y la incidencia de complicaciones en estos casos, incluidas la infección secundaria, la encefalopatía, la hemorragia digestiva alta y la insuficiencia hepática, necesitan ser exploradas en una serie clínica grande de otros estudios.

Es altamente probable que el efecto de la covid 19 sea negativo en los pacientes con hepatocarcinoma, en ellos se dan dos condiciones clínicas asociadas a un peor pronóstico: la enfermedad oncológica *per se* y la hepatopatía avanzada.⁽⁶³⁾ Es importante continuar con los tratamientos locales y/o sistémicos en la medida que sea posible.

Se han establecido recomendaciones especiales para la realización del trasplante hepático y para la evaluación de los candidatos en estas condiciones de pandemia.

No hay evidencia definitiva de que las enfermedades hepáticas crónicas sean un factor de riesgo independiente para la infección por SARS-CoV-2 aunque la información es limitada hasta el momento.

CONCLUSIONES

La enfermedad pandémica emergente que representa el Covid 19, con múltiples características poco claras, amerita realizar amplios análisis con el propósito de comprender las manifestaciones hepáticas que pueden emerger, incluyendo pacientes con comorbilidades en especial las relacionadas con este órgano, requiriendo mayores esfuerzos en el estudio poblacional con la finalidad de obtener un mayor conocimiento de la morbimortalidad del COVID-19 en pacientes con enfermedad hepática pre existente o acerca del daño que pueda ocasionar el coronavirus al hígado; además se hace necesario establecer evidencias en cuanto a la seguridad y eficacia de los tratamientos tanto en la población general como en grupos específicos y a la vez adaptar los protocolos de atención habituales a la situación actual.

Los profesionales de la salud deben mantenerse en constante actualización en este tema.

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 representa uno de los mayores desafíos de las últimas décadas para los profesionales de la salud y para la infraestructura sistemas sanitarios a escala mundial. Las actuales medidas de contención y confinamiento tienen un impacto positivo en la salud, pero negativo desde el punto de vista económico lo que ha llevado a cabo modificaciones en las prioridades y en la forma de trabajar, aunque ignoramos cuáles serán las repercusiones tras la vuelta a la normalidad.



Bibliografía

- 1-Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];323(13):1239-1242. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130/>
- 2-Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 382(18): 1708-1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejMoa2002032>
- 3-Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Auto-immun[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];109:102433. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7127067/>
- 4- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet[Internet]. Feb 2020[citado 21 Dic 2021]15; 395:497-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7159299/>
- 5- World Health Organization. WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. 2020[citado 7 Dic 2021].[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- 6-Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 51. Disponible en: <https://covid-19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/4563/1/1106797.pdf>
- 7- Ministerio de Salud Pública. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19[Internet]. Jul 2020[citado 21 Dic 2021];Versión 1.5. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/protocols.html>
- 8- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report [Internet]. 2020 [citado 23 Dic 2021]:11. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- 9- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implication for virus origins and receptor binding. Lancet [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 395:545-574. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext)
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 82:727-733. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>
- 11-Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];395(10229):1054-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7270627/>



- 12-Noy I, Shields S. The 2003 Severe Acute Respiratory Syndrome Epidemic A Retroactive Examination of Economic Costs. Asian Development Bank Economics Working Paper Series [Internet]. Oct 2019 [citado 11 Dic 2021];t. 21:591. Disponible en: <https://www.adb.org/publications/sars-epidemic-2003-examination-economic-costs>
- 13-Modjarrad K. Treatment strategies for Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Virus Erad[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];2(1):1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745090/>
- 14-Sultan S, Lim JK, Altayar O , Davitkov P, FeuersteinJD ,Siddique SM, et al. On behalf of the AGA , AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. Gastroenterol [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];159(2), 739-758. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118600/>
- 15-Ing EB, XuA , Salimi A,Torun N. Physicians deaths from Coronavirus disease (Covid-19). MedRxiv [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];4(5):20054494. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/08/2020.04.05.20054494.full.pdf>
- 16-Vitón-Moreno R. Aspectos fisiopatológicos de la afección gastrointestinal en la COVID-19. Rev Científica Estudiantil 2 Dic [Internet]. 2021[citado 12 Dic 2021];4(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/download/189/114>
- 17-Centro Nacional de Información de Ciencia Médicas/INFOMED. Actualización epidemiológica. Nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas/Infomed; 2021 [Citado 20 May 2021]. [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/>
- 18-Santos Meza JJ, Delgado Sánchez KG. Afectación hepática en adultos jóvenes con relación a COVID-19. SALOWI[Internet]. 2021[citado 21 Dic 2021];5(2):24-27. Disponible en: <http://salowi.com/index.php/salowi/article/download/4/5>
- 19-Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. Lancet Respir Med[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];8(7):658-659. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600\(20\)30245-9/fulltext?dgcid=hubspot_email_newsletter_tlcoronavirus20&utm_campaign=tlcoronavirus20&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=88619714&hsenc=p2ANqtz--1kQkkwVesvcvFnjdHwB3kcjn3D8ZQbIF-XhKSEw39v1akQFYB-0V0vbb3ICXFh2VvtpTO0vp9ssRrSdC7iXnfKREfqw&hsmi=88619714](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS2213-2600(20)30245-9/fulltext?dgcid=hubspot_email_newsletter_tlcoronavirus20&utm_campaign=tlcoronavirus20&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=88619714&hsenc=p2ANqtz--1kQkkwVesvcvFnjdHwB3kcjn3D8ZQbIF-XhKSEw39v1akQFYB-0V0vbb3ICXFh2VvtpTO0vp9ssRrSdC7iXnfKREfqw&hsmi=88619714)
- 20- Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 – United States, January–February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];69(9): 245. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7367094/>
- 21- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute



respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 323(16), 1610-1612. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762692>

22- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];172(9): 577-582. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M20-0504>

23- Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]. 2020. Disponible en: https://alatorax.org/es/descargar/adjunto/126_5UHEVw_viral-dynamics-in-mild-and-severe-cases-of-covid-19.pdf

24-World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief. [Internet]. Geneva: WHO; Jul 2020[citado 21 Dic 2021]. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333114/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-rus.pdf

25-Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterol[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 159(1): 81-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7194936/>

26- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]. 2020;55(5):2000547. Disponible en: <https://europemc.org/articles/pmc7098485/bin/erj-00547-2020.shareable.pdf>

27-Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];14(4):535-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7200339/>

28- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];5(7):802-10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524/>

29-León Álvarez JL, Calderón Martínez M, Gutiérrez Rojas AR. Analysis of mortality and comorbidity due to covid-19 in Cuba. Rev Cubana Med [Internet]. Jun 2021 [citado 8 Dic 2021]; 60(2): e2117. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000200004&lng=es

30- Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, Institute AGA. AGA Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19 Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. AGA. Gastroenterol [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 159(1): 320-334. Disponible en: <https://els-jbs-prod->



[cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ygast/AGA COVID GI Rapid Review.pdf](https://cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ygast/AGA%20COVID%20GI%20Rapid%20Review.pdf)

31. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];35:744-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgh.15047>

32-Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterol* [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 158(6): 1518-1519. Disponible en: <https://covid-19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/1133/1/105851.pdf>

33-Nabil A, Elshemy MM, Uto K, Soliman R, Hassan AA, Shiha G, Ebara M. Coronavirus (SARS-CoV-2) in gastroenterology and its current epidemiological situation: An updated review until January 2021. *EXCLI J* [Internet]. 2021 [citado 14 May 2021]; 20:366-385. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33746667/>

34-Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];382(10):929-936. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191>

35-Azwar MK, Kirana F, Kurniawan A, Handayani S, Setiati S. Gastrointestinal Presentation in COVID-19 in Indonesia: A Case Report. *Acta Med Indones*[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];52(1):63-67. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Muhammad-Azwar-5/publication/340645867_Gastrointestinal_Presentation_in_COVID-19_in_Indonesia_A_Case_Report/links/5e96b84292851c2f52a2eeb3/Gastrointestinal-Presentation-in-COVID-19-in-Indonesia-A-Case-Report.pdf

36-Sun J, Aghemo A, Forner A and Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 1278-1281. Disponible en: <https://air.unimi.it/bitstream/2434/778658/2/liv.14470.pdf>

37-García-Pérez A, Sánchez-Figueras Y, Hernández-Navarro MI, Sánchez-García AJ, Sánchez-García F. Disfunciones quimiosensoriales del olfato y el gusto provocadas por el SARS-CoV-2. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2021 [citado 21 Dic 2021]; 100(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3428>

38-Xu L LJ, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];40(5):998-1004. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/liv.14435>

39-Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*[Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021];5:428-430. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129165/>

40-Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*[Internet]. Feb 2020[citado 21 Dic 2021];395:497-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7159299/>



41-Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ [Internet]. 2020[citado 27 Dic 2021];368 (79): 127-132. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m606.full>

42-Parohan M, Yaghoubi S, Seraj A. Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. Hepatol Res. [Internet]. 2020[citado 27 Dic 2021]; 50(8): 924-935. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.09.20056242.full.pdf>

43-Youssef M, Hussein M, Attia AS et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. J Med Virol. [Internet]. 2020[citado 27 Dic 2021]; 92(10): 1825-1833. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Rami-Elshazli/publication/341601058_COVID-19_and_Liver_Dysfunction_a_systematic_review_and_meta-analysis_of_retrospective_studies/links/5f203ed7a6fdcc9626ba0a41/COVID-19-and-Liver-Dysfunction-a-systematic-review-and-meta-analysis-of-retrospective-studies.pdf

44- Kunutsor SK, Laukkanen JA. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Infect. [Internet]. 2020[citado 27 Dic 2021]; 82(1), 159-198. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255758/>

45- Infante Velázquez M. Implicaciones de la infección por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2 para el sistema digestivo. Arch Cubanos Gastroenterol [Internet]. 2020[citado 21 Dic 2021]; 1(2): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revgastr.sld.cu/index.php/gast/article/download/38/119>

46-Liu W, Tao Z-W, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J. [Internet]. 2020[citado 27 Dic 2021]; 133(9):1032-1038. Disponible en: <https://medcentral.net/doi/pdf/10.1097/CM9.0000000000000775>

47- Philips CA, Ahamed R, Augustine P. SARS-CoV-2 related liver impairment - perception may not be the reality. J Hepatol [Internet]. 2020[citado 27 Dic 2021]; 73(4): 991-992. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30344-5/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30344-5/fulltext)

48-Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [Internet]. 2020[citado 27 Dic 2021]; 8(4): 420-422. Disponible en: [https://www.thelancet.com/lanres/article/S2213-2600\(20\)30076-x](https://www.thelancet.com/lanres/article/S2213-2600(20)30076-x)



49-Segura PS, Lázaro YA, Tapia SM, Chaves TC, Sebastián JJ. Afectación del aparato digestivo en la COVID-19. Una revisión sobre el tema. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020[citado 04 May 2021]; 43(8), 464-471. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7303613/>

50-Yijin W, Shuhong L, Hongyang L, Li W, Lin F, Jiang L. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol [Internet]. 2020 [citado 04 May 2021]; S0168-8278:30294-30304. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827820302944>

51- Liu Q, Wang R, Qu G, Wang Y, Liu P, Zhu Y, et al. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia patients. Journal of Forensic Medicine[Internet]. 2020[citado 27 Dic 2021]; 36(1); 19-21. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=General+anatomy+report+of+novel+coronavirus+pneumonia+patients&btnG=

52-Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]. 2020 [citado 04 May 2021]; 44(5), 653-661. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7214284/>

53-Moon AM, Webb GJ, Aloman C et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. J Hepatol. [Internet]. 2020 [citado 04 May 2021]; 73(3), 705-708. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241346/>

54- Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in united states: a multi-center research network study. Gastroenterology[Internet]. 2020 [citado 04 May 2021]; 159(2), 768-771. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196546/>

55- Puellas, V. G., Lütgehetmann, M., Lindenmeyer, M. T., Sperhake, J. P., Wong, M. N., Allweiss, L., et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. The New England journal of medicine [Internet]. 13 de mayo de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7240771/>

56-Wichmann. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Annals of internal medicine [Internet]. 5 de junio de 2021 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374815/?from_single_result=Autopsy+Findings+and+Venous+Thromboembolism+in+Patients+With+COVID-1



57-Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. [Internet] 10 de mayo 2020 [citado 04 May 2021]; 40(5), 998-1004. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/liv.14435>

58-Huang Y, Gao Z. Study of the relationship SARS and hepatitis virus B. Chin. J Clini Hepatol. [Internet]. 2003[citado 1 de julio de 2020]; 19(6); 342-343. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Study+of+the+relationship+SARS+and+hepatitis+B&btnG=

59-K. Rajender. SARS-CoV-2 and the Liver: Considerations in Hepatitis B and Hepatitis C Infections. Clin Liver Dis [Internet] mayo 2020 [citado 04 May 2021];15(5):191-4. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242007/>

60- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet[Internet] 2020. [citado 04 May 2021]; Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

61-Lleo A, Invernizzi P, Lohse AW, Aghemo A, Carbone M. Highlights for management of patients with Autoimmune Liver Disease during COVID-19 pandemia. J Hepatol [Internet] 2020. [citado 27 Dic 2021]; 395(10229), 1033-1034. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/>

62-Moon A.M., Webb G.J., Aloman C., Armstrong M.J., Cargill T., Dhanasekaran R. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. J Hepatol [Internet] 2020. [citado 27 Dic 2021]; 73(3), 705-708. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241346/>

63- Tang L.V., Hu Y. Poor clinical outcomes for patients with cancer during the COVID-19 pandemic. Lancet Oncol [Internet] 2020. [citado 27 Dic 2021]; 21(7), 862-864. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7259901/>