

# Impacto del COVID-19 en las enfermedades hepáticas y la salud pública en el Perú

Impact of COVID-19 on liver disease and the public health in Peru

Pedro Martin Padilla Machaca<sup>1,2</sup>, Bertha Eliana Cárdenas Ramírez<sup>1</sup>, María Cecilia Cabrera Cabrejos<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Trasplantes, Hospital Nacional Guillermo Almenara. EsSalud. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Guillermo Almenara. EsSalud. Lima, Perú.

Recibido: 14/05/2020 - Aprobado: 29/06/2020

ORCID: Pedro Martin Padilla Machaca: [0000-0002-3585-3666](https://orcid.org/0000-0002-3585-3666); Bertha Eliana Cárdenas Ramírez: [0000-0002-5141-3513](https://orcid.org/0000-0002-5141-3513);  
María Cecilia Cabrera Cabrejos: [0000-0002-3249-9737](https://orcid.org/0000-0002-3249-9737)

## RESUMEN

La pandemia declarada por la OMS originada por el COVID-19 (enfermedad infecciosa originada por el virus SARS-CoV2), desde su aparición en Wuhan, China en diciembre 2019; esta diseminándose rápidamente y de manera inesperada por todo el mundo originando millones de casos y miles de muertes, afectando más de 120 países y desde el 06 marzo 2020 al Perú, distribuyéndose rápidamente por todo el país, originando crisis y colapso del sistema de servicios de salud, especialmente de las atenciones en emergencia, hospitalizaciones y unidades de cuidados intensivos abarrotadas; sin tener aún un tratamiento específico ni la posibilidad de una vacuna a corto plazo. Se sabe actualmente que COVID-19, es una enfermedad sistémica que puede afectar múltiples órganos y tejidos y que puede ser fatal. El objetivo de esta revisión es mostrar lo descrito en los recientes estudios publicados a nivel mundial incluido nuestro país, que han reportado sus manifestaciones clínicas, esbozando posibles mecanismos de disfunción hepática relacionados a COVID-19 y sus repercusiones, en especial sobre el aparato digestivo; analizando y discutiendo el potencial impacto sobre ellas y las enfermedades del hígado, enunciando las recomendaciones de expertos y organizaciones científicas respecto a medidas de prevención, control y manejo, además de esbozar algunas estrategias de salud pública en nuestro país para la adecuada atención de estos pacientes en tiempos de crisis generalizada.

**Palabras clave:** COVID-19; Receptor angiotensina tipo 2; Cirrosis hepática; Trasplante de hígado (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

The pandemic of COVID-19 (an infectious disease caused by the SARS-CoV2 virus), declared as such by the WHO, is spreading since its appearance in Wuhan (China) in December 2019, rapidly and unexpectedly throughout the world, causing millions of cases and thousands of deaths and has affected more than 120 countries. It was officially acknowledged in Peru on March 6th, 2020, and has spread rapidly throughout the country, causing first the crisis and then the collapse of the healthcare system, especially emergency care, admissions, and overcrowded intensive care units, not having a specific treatment or the foreseeable possibility of a short-term vaccine. COVID-19 is currently known for being a systemic disease that can affect multiple organs and tissues and can be fatal. The goal of this review is to present what has been described in recent studies, published worldwide and including our country, that have reported clinical manifestations, outlining possible mechanisms of liver dysfunction related to COVID-19 and its repercussions, especially on the digestive system. These studies analyze and discuss the potential impact on liver diseases, offering recommendations of experts and scientific organizations regarding prevention, control and management measures, outlining also some public health strategies in our country for the proper care of COVID-19 patients in times of widespread crisis.

**Keywords:** COVID-19; Receptor, angiotensin, type 2; Liver cirrhosis; Liver transplantation (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo, producido por el coronavirus 2) es un virus ARN de una sola cadena que comparte una fuerte similitud con los coronavirus en murciélagos, sin que aún se haya identificado el reservorio <sup>(1)</sup>. Existe además otros 2 coronavirus denominados SARS-CoV (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus) y MERS-COV (síndrome respiratorio agudo severo del este medio) que causan además de síntomas respiratorios como

neumonía severa, manifestaciones gastrointestinales <sup>(2-4)</sup>. Estos virus tienen una alta infectividad sin inmunidad previa conocida, todo lo cual ha originado una crisis de salud pública a nivel mundial. La tasa de letalidad que produce el SARS-CoV-2 es más baja que SARS y MERS, estimándose en 1-2% <sup>(4,5)</sup> pero es mucho mayor en pacientes añosos y con comorbilidades. Se sabe actualmente que COVID-19, es una enfermedad sistémica que puede afectar múltiples órganos y tejidos que puede ser fatal.

Desde la aparición del primer caso en nuestro país el 6 marzo 2020, se ha producido un gran crecimiento de infectados, en todo el Perú; originando atenciones masivas en las emergencias de los hospitales, hospitalizaciones e ingresos a las unidades de cuidados intensivos y elevada mortalidad, produciendo colapso y crisis del sistema de servicios de salud, sin tener aún un tratamiento específico demostrado, ni la posibilidad de acceso a una vacuna efectiva a corto plazo. Cabe señalar que, en nuestro país los datos del MINSA al 12 de mayo 2020, mostraron que la mortalidad afecta más a los hombres en una proporción cerca de 3 a 1 con respecto a las mujeres, siendo los mayores de 60 años (66,75%) quienes desarrollaron COVID-19 severo y muerte (Figura 1). Se reportó recientemente, la experiencia en 17 pacientes COVID-19 grave en un hospital de referencia nacional en el Perú, encontrando que el 76% de los pacientes en UCI eran varones, con una mortalidad del 29,4% en los pacientes en UCI con ventilación mecánica. Los factores de riesgo encontrados fueron: >60 años, HTA y obesidad; los síntomas principales fueron tos, fiebre y disnea. De las manifestaciones digestivas presentaron: diarrea en 12% y 52,9% tuvieron ALT >40 UI<sup>(6)</sup>. (Tabla 1).

El Instituto Nacional de Salud del Perú (INS), anunció en su página web el 4 abril 2020 que logró secuenciar el genoma del nuevo coronavirus y permitió definir que el COVID-19 llegó a nuestro país procedente de Europa, existiendo actualmente 3 variantes de un solo genoma, presentando pocos cambios de aminoácidos en su material genético original. El análisis filogenético del virus en el Perú muestra que pertenece al clado genético V del SARS-COV-2, hallazgo que concuerda con lo reportado para otros países de América del Sur.

Para la revisión, se seleccionaron trabajos originales, artículos de revisión, datos y recomendaciones

gubernamentales y de sociedades científicas y tesis de postgrado, publicados en idioma inglés y español aparecidos en los últimos meses.

### COVID-19: manifestaciones clínicas y compromiso de órganos y sistemas

Se sabe actualmente que COVID-19, puede afectar múltiples órganos y tejidos y no es solamente una enfermedad de rápida diseminación con compromiso respiratorio, que puede ser fatal. Esto es debido a que tiene como receptor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2), la cual está altamente expresada en células alveolares, miocitos cardiacos<sup>(5,7)</sup> tracto gastrointestinal, hígado, riñón, células endoteliales vasculares y células musculares arteriales<sup>(8)</sup>. Además, las células de piel, adipocitos y células basales de la mucosa de la cavidad nasal y oral también expresan receptores ECA2<sup>(9)</sup>. De esta manera, todos los órganos y tejidos con alta expresión de receptores ECA2 pueden ser comprometidos por la infección del SARS-CoV-2<sup>(10)</sup>. Existen varios estudios recientemente publicados que reportan las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19<sup>(7,11-14)</sup>.

A continuación, se detallan los hallazgos de las publicaciones que describen las alteraciones que puede producir COVID-19, a nivel histopatológicos, bioquímico e inmunológico y sus manifestaciones clínicas sobre el aparato digestivo:

### COVID-19 y coagulopatía:

Una de las causas más importantes de morbilidad asociadas al COVID-19 es la disfunción de la coagulación que genera. El mecanismo de acción no está comprendido del todo, pero se postula que



Figura 1. Impacto de la COVID-19 en el Perú.

Tomado y modificado de MINSA. [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)

**Tabla 1.** Comparación de manifestaciones hepáticas en COVID-19.

| Estudios                                 | COVID-19 | Comorbilidad hepática | Alteración AST/ALT | Observaciones  |
|--|----------|-----------------------|--------------------|--|
| Guan <i>et al.</i> <sup>(11)</sup>       | 1099     | 23 (2,3%)             | 22,2%              | COVID-19 y ALT elevada<br>- Leve: 120/615 (19,8%)<br>- Severo: 38/135(28,1%)                 |
| Huang <i>et al.</i> <sup>(6)</sup>       | 41       | 1 (0,2%)              | 15 (31%)           | COVID-19 y AST elevada<br>- UCI: 8/13 (62%)<br>- No UCI: 7/25(25%)                           |
| Chen <i>et al.</i> <sup>(12)</sup>       | 99       | NA                    | 43 (43%)           | 1 paciente con severo daño hepático  |
| Wang <i>et al.</i> <sup>(39)</sup>       | 138      | 4 (2,9%)              | NA                 | NA   |
| Shi <i>et al.</i> <sup>(13)</sup>        | 81       | 7 (8,6%)              | 43 (53,1%)         | COVID-19 y CT infiltrado pulmonar<br>- Sin síntomas: AST bajo<br>- Con síntomas: AST elevado |
| Yang <i>et al.</i> <sup>(14)</sup>       | 52       | NA                    | 15 (29,0%)         | No diferencias AST:<br>- Sobrevivientes (30%)<br>- Óbitos (28%)                              |
| Chao <i>et al.</i> <sup>(49)</sup>       | 56       | 2 (3,6%)              | 16 (28,6%)         | 1 óbito con injuria hepática   |
| Acosta <i>et al.</i> <sup>(5)</sup> Perú | 17       | NA                    | 9 (52,9%)          | ---  |

teniendo este nuevo coronavirus una afinidad por la ECA2, 10 - 20 veces mayor que la de otros virus SARS, afecta múltiples órganos del cuerpo humano. La afectación tisular multisistémica genera una descomunal liberación de citoquinas inflamatorias ("tormenta de citoquinas") y provoca alteraciones de la coagulación como vasculitis generalizada de vasos pequeños y microtrombosis extensas. La frecuencia de fenómenos tromboembólicos ha generado gran atención, llegando en algunas series hasta el 70% <sup>(15)</sup>. Así, en los pacientes con cuadro severo, en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica es frecuente observar trombocitopenia leve (la cual se observa también en un tercio de los infectados en general), incremento del dímero D y otras alteraciones en las pruebas de coagulación como prolongación del Tiempo de protrombina y Tiempo de Trombina además de acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTalfa). La respuesta inflamatoria se asocia a los niveles elevados de ferritina, proteína c reactiva y procalcitonina que sirven de indicador de mala evolución. Estos cambios en la homeostasia son más frecuentes si hay patologías previas que alteran la coagulación, como la cirrosis. En este sentido se han dado pautas para iniciar profilaxis y tratamiento anticoagulante en pacientes con COVID-19 severo <sup>(15)</sup>.

### COVID-19 e Intestino:

En la serie de Hubei cerca del 50% de pacientes tuvieron síntomas gastrointestinales e incluso 3% tuvieron molestias digestivas y no respiratorias. La fisiopatología asociada se basaría otra vez en la marcada afinidad del virus por los receptores ECA2 que están altamente expresados en las células del intestino

delgado especialmente en los enterocitos proximales y distales <sup>(16,17)</sup>, determinando así la infectividad y la oportunidad de modular la respuesta inflamatoria intestinal <sup>(18)</sup>. Es así como el SARS-CoV-2 puede causar disrupción de la función del ECA2 y originar diarrea. Un estudio reciente demostró que la inmunohistoquímica la proteína nucleocápside viral y la expresión de la proteína ECA2 en las células epiteliales humanas gástricas, duodenal y rectal <sup>(19)</sup>. Se presenta diarrea en 2-10%, detectándose carga viral RNA SARS-CoV-2 en heces y sangre. Sin embargo, la ausencia de diarrea o estreñimiento no descarta su presencia. Algunas series mostraron que los pacientes con diarrea tendrían cuadros más severos sugiriendo que la afección intestinal aporta mayor nivel de citoquinas inflamatorias, pero no hay nada demostrado. En un estudio de 59 pacientes, se encontró RNA del virus SARS-CoV-2 en heces en pacientes con diarrea en 38,5% con un nivel de carga viral promedio 5,1 log 10 cpm y en los pacientes sin diarrea en 8,7%, con un nivel de carga viral de 3,9 log 10 cpm <sup>(20)</sup>. En un metaanálisis que analizo 60 estudios (incluyendo pacientes adultos, pediátricos y gestantes) con 4 243 pacientes con COVID-19, la prevalencia de RNA del virus en COVID-19 positivo fue 48,1%, de estas muestras el 70,3% pueden persistir >33 días del inicio de los síntomas COVID-19, sin presencia del virus en el tracto respiratorio <sup>(20)</sup>. Estos hallazgos muestran que debe tenerse mucha precaución en el personal de salud al realizar procedimientos endoscópicos altos y bajos ya que pueden infectarse y al coleccionar muestras de heces en los pacientes COVID-19; incluso durante el periodo de recuperación del paciente por la potencial transmisión fecal del SARS-CoV-2 a otro paciente o personal de salud. En cuanto a la infección por COVID-19 en pacientes con enfermedad inflamatoria

intestinal, a pesar de la afinidad con ECA2, no se ha observado peor evolución y el consenso es continuar con el tratamiento inmunomodulador habitual. Por último, aunque la transmisión oral fecal de este virus no ha sido demostrada, su viabilidad en heces será otro factor por considerar en el trasplante de microbiota fecal, como en el tratamiento de infección recurrente por *Clostridium difficile* (21). El tamizaje de los donantes "sanos" deberá incluir una exhaustiva historia clínica y toma de muestras de sangre y heces (22).

### **COVID-19 e hígado:**

Inflamación sistémica con daño hepático en COVID-19: El hígado es el órgano inmune más importante y juega un rol importante en la inmunotolerancia en el eje hígado-intestino. En los pacientes con COVID-19 severo se han descrito una hiperactividad del sistema inmune con inflamación severa por la tormenta de citoquinas produciendo incremento notable de Th17, linfocitos T CD8, IL2, IL6, IL7, IL10, TNF-alfa, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón inducible por proteína-10, proteína 1 quimiotáctica de monocitos, macrófagos con proteína alfa 1 que al ser liberadas y activadas pueden afectar a varios órganos, incluyendo el hígado y el intestino (23-27). La injuria hepática originada por el estrés oxidativo podría estar asociado con estados de hipoxia-re-oxigenación, con severa activación de las células Kupffer, estrés oxidativo, endotoxemia intestinal y activación del sistema simpático y adrenal. Los datos experimentales muestran que la muerte de los hepatocitos y la infiltración inflamatoria causada por la hipoxia puede ser vista en modelos in vitro e in vivo de isquemia e hipoxia hepática (28). Estos hallazgos sugieren que la reducción de oxígeno y la acumulación lipídica en los hepatocitos durante condiciones de hipoxia y shock pueden llevar a muerte celular. Es así como el incremento de las especies reactivas de oxígeno y los productos de peroxidación pueden actuar como segundos mensajeros, activando factores de transcripción redox sensibles y amplificando la liberación de múltiples factores proinflamatorios causando daño hepático (29).

Daño hepático por sepsis en COVID-19: En los pacientes COVID-19 severo en UCI, la sepsis no es infrecuente, especialmente quienes tienen alteración de la microbiota intestinal y cirrosis (30). Como se sabe la sepsis es una respuesta inmune alterada a una infección que produce estrés fisiológico y disfunción multiorgánica (31). La fisiopatología de la injuria hepática relacionada a sepsis incluye injuria hipóxica debido a isquemia y shock; colestasis debido a toxicidad por fármacos o severa inflamación (32). En este sentido la sepsis es una causa importante de injuria hepática en pacientes COVID-19. Por otro lado, los estados de hipovolemia e hipoxia severa son causa importante

de injuria hipóxica-isquémica y está asociada con acidosis metabólica, hipercalcemia y cambios en la permeabilidad de la membrana mitocondrial con altos niveles de transaminasas en los casos COVID-19 severos con falla pulmonar y/o shock (33).

Alteraciones histopatológicas en hígado: La primera biopsia post mortem en China de un paciente COVID-19, mostró moderada esteatosis microvascular y leve actividad lobular y en tractos portales (34). Otras autopsias realizadas en Wuhan revelaron 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 (35).

En otros estudios, los hallazgos histológicos muestran presencia del SARS-CoV-2 en tejido hepático, con niveles bajos de carga viral sin encontrar inclusiones virales (36). A diferencia de lo encontrado en los colangiocitos, presentando mayor expresión de receptores ECA2, existen muy pocos receptores en los hepatocitos, y no se han encontrado en las células de Kupffer, ni en las células endoteliales hepáticas (37). En un modelo murino con hepatectomía parcial e injuria hepática aguda, la expresión ECA2 se redujo el primer día, duplicando su expresión el tercer día y normalizando su expresión en el día 7, coincidiendo con la suspensión de la proliferación de hepatocitos. Estos resultados experimentales pueden ser debidos por la proliferación compensatoria de hepatocitos derivadas de los colangiocitos durante la injuria hepática aguda (38,39).

**Alteraciones en la bioquímica hepática:** En un estudio multicéntrico de una cohorte de 1099 pacientes de 552 hospitales en China, los pacientes con COVID-19 severo tuvieron transaminasas más elevadas en comparación con enfermedad leve (11). Los casos de COVID-19 severo parecen tener mayores tasas de disfunción hepática. Sin embargo, son escasos los casos de hepatitis severa ALT (7590 y AST >1445) o falla hepática (12). En otro estudio se encontró AST elevada 8/13 (62%) en la UCI comparado con 7/28 (25%) sin requerimiento de UCI (23). Los pacientes con COVID-19 presentan elevación de AST y ALT en 14-53% y tienen como antecedente comorbilidad hepática en 2-11% (11-14,23,40-42). 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 (42). En un reporte solamente 6/305 (1,9%) tuvieron incremento del nivel de bilirrubina (43). Otros marcadores de enfermedad hepática como linfopenia, dímero D elevado y niveles de albumina bajos son marcadores de COVID-19 severo (44,45). La

presencia de carga viral en muestras de sangre y heces implica la posibilidad de exposición viral en el hígado.

**Sistema biliar:** Se han reportado elevación de FA en 1/56 pacientes (1,8%) y GGTP 30/56 en pacientes hospitalizados (54%)<sup>(45)</sup>. La expresión de los receptores ECA2 es rica en los colangiocitos, en una proporción 20 veces mayor que en los hepatocitos<sup>(46)</sup>. Estos hallazgos sugieren que en la infección con SARS-COV-2 puede ligar directamente al su receptor ECA2 y producir disfunción biliar. Sin embargo, el daño biliar ha sido raramente reportado<sup>(47)</sup>. Es razonable asumir que la disfunción hepática asociado a COVID-19 es debido más a daño secundario como el uso de fármacos hepatotóxicos o presencia de una severa respuesta inflamatoria sistémica o síndrome de distrés respiratorio con hipoxia o disfunción multiorgánica<sup>(47-50)</sup>.

### Repercusión potencial de COVID-19 sobre las enfermedades hepáticas y su manejo

Un análisis reciente realizado por un grupo de investigadores peruanos con datos de mortalidad (OGE-MINSA entre los años 2010-2015), determinaron que la fibrosis y cirrosis del hígado tuvieron las mayores tasas de mortalidad en la población adulta (9,1 x 100 000 personas-años), principalmente en la costa norte del Perú<sup>(51)</sup>. De otro lado, las enfermedades del hígado constituyen una importante carga de enfermedad en el Perú, siendo responsable del 7% de la mortalidad (ambos sexos y en todas las edades), ocupando el 11° lugar como causa de muerte en nuestro país (incluyendo a la hepatitis viral B y C, enfermedad grasa no alcohólica como las más representativas) y ubicándose en el puesto 10 con mayor pérdida de años de vida saludable perdidos (AVISA)<sup>(52)</sup>. Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC-USA) los pacientes > 65 años, enfermedad cardiovascular DM, obesidad mórbida, EPOC o enfermedad hepática, son de alto riesgo para desarrollar COVID-19 severo<sup>(53)</sup>.

En una revisión de 122 653 casos de COVID-19, 5,8% de los pacientes tuvieron al menos una comorbilidad y un tercio de este grupo tuvo un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 severo y de ellos 41 pacientes (0,6%) tuvieron enfermedad crónica del hígado y solo 7 necesitaron UCI<sup>(53)</sup>.

Tomando en cuenta lo mencionado, las enfermedades del hígado son un problema de salud pública en nuestro país que no ha tenido atención ni prioridad durante años, en donde la actual Pandemia COVID-19, con el transcurso de los meses está produciendo un impacto sobre su frecuencia, presentación y manifestaciones clínicas, así como las complicaciones que pueden presentarse, pudiendo originar mayor morbimortalidad.

A continuación, se mencionan y comentan las repercusiones que podría tener al momento de la evaluación de este grupo de pacientes, así como algunas recomendaciones manejo y estrategias que podrían utilizarse<sup>(54,55)</sup> Figuras 2 y 3.

**1. Hepatotoxicidad por fármacos:** El tratamiento de COVID-19 incluye el uso de antipiréticos conteniendo acetaminofén que puede causar daño hepático e incluso falla hepática<sup>(34)</sup>. Se sabe que una ingestión >7,5-10 g acetaminofén en adultos o 150-200 mg/kg en niños puede causar hepatotoxicidad<sup>(50)</sup>. Oseltamivir y lopinavir usados también en COVID-19 tienen efectos hepatotóxicos. Una posibilidad es que la injuria hepática vista en estos pacientes sea producida por hepatotoxicidad, lo cual podría explicar la variación observada en las diferentes cohortes.

**2. Hepatitis viral:** En los pacientes con hepatitis B crónica, especialmente en las zonas de prevalencia intermedia y alta que existen en nuestro país, en quienes se encuentran en fase inmunotolerante o con hepatitis crónica en tratamiento con análogos nucle(t)idos de largo plazo, una elevación del nivel de transaminasas debe ser investigada con los test para descartar COVID-19, además de realización carga viral de virus B, y no asumir a priori que se trata de una reactivación viral o resistencia a los agentes antivirales.

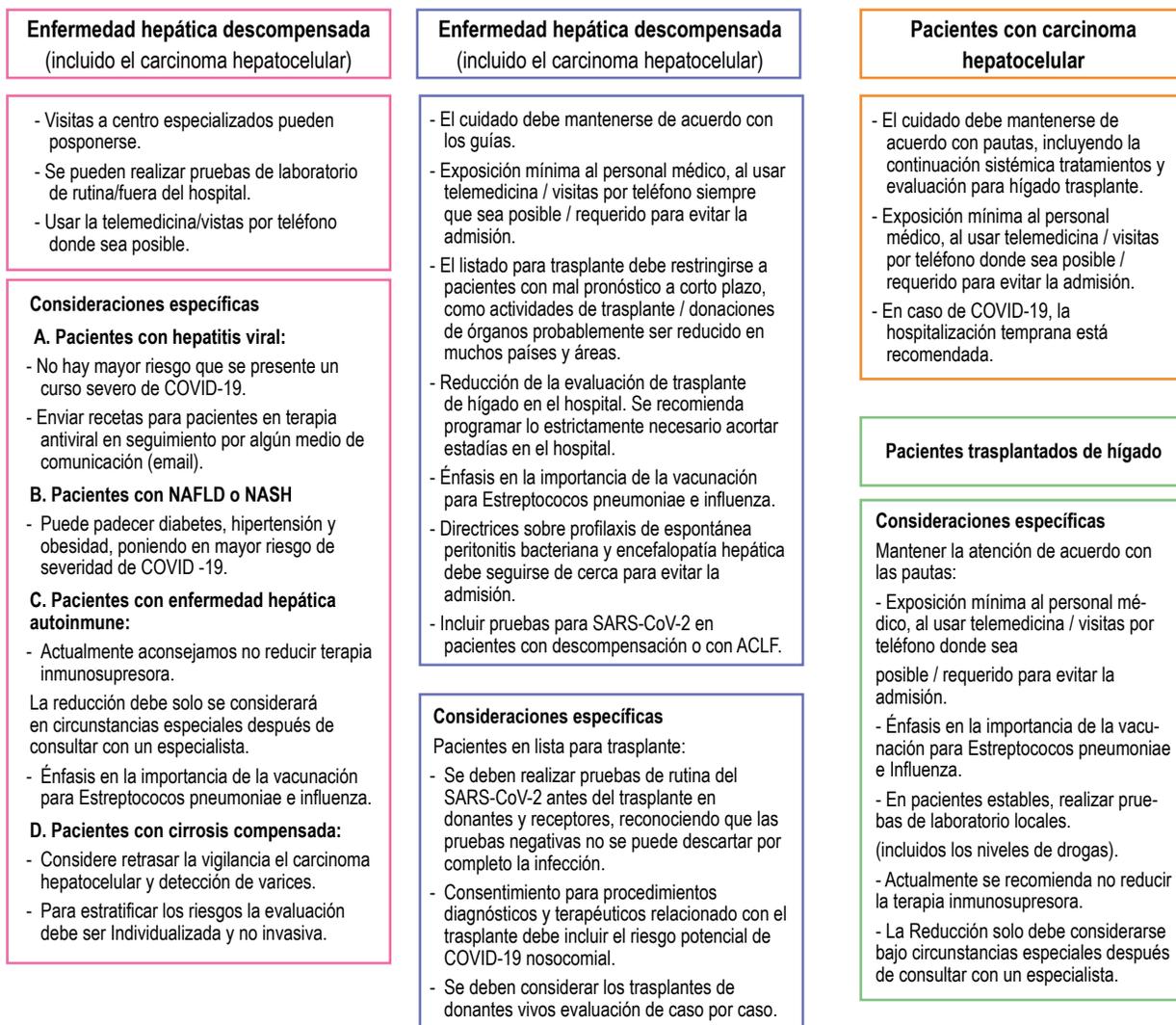
**3. Hepatitis autoinmune:** En los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (azatioprina, prednisona y otros inmunosupresores), que reciben tratamiento en sus fases de inducción y de mantenimiento, la aparición de COVID-19, el desarrollo y el pronóstico de la enfermedad es incierto. Una alteración inusitada en el perfil hepático no debe considerarse solamente como una reactivación de la enfermedad autoinmune y debe investigarse la presencia de COVID-19. Las recomendaciones de las sociedades científicas a nivel internacional no recomiendan suspender o modificar su uso en los pacientes estables, sin complicaciones<sup>(56)</sup>.

**4. Colangitis biliar Primaria:** Debido a la gran expresión de receptores ECA2, la aparición de COVID-19 puede agravar la colestasis en este grupo de pacientes y debe tener un monitoreo cercano de FA y GGTP. Se desconoce el efecto del ácido ursodesoxicólico en el paciente COVID-19.

**5. Cirrosis hepática:** Se considera que la COVID-19 impactará y modificará los cuidados en los pacientes cirróticos, en tres grandes olas en los siguientes meses en el sistema de salud para la atención de estos pacientes: (Figura 4)

**a) Primera ola:** Gran postergación durante varios meses de los procedimientos electivos y un gran cambio en la evaluación y seguimiento de estos pacientes (incluso usando telemedicina), como resultado de

**Los pacientes con enfermedad hepática crónica deben cumplir con el distanciamiento físico**



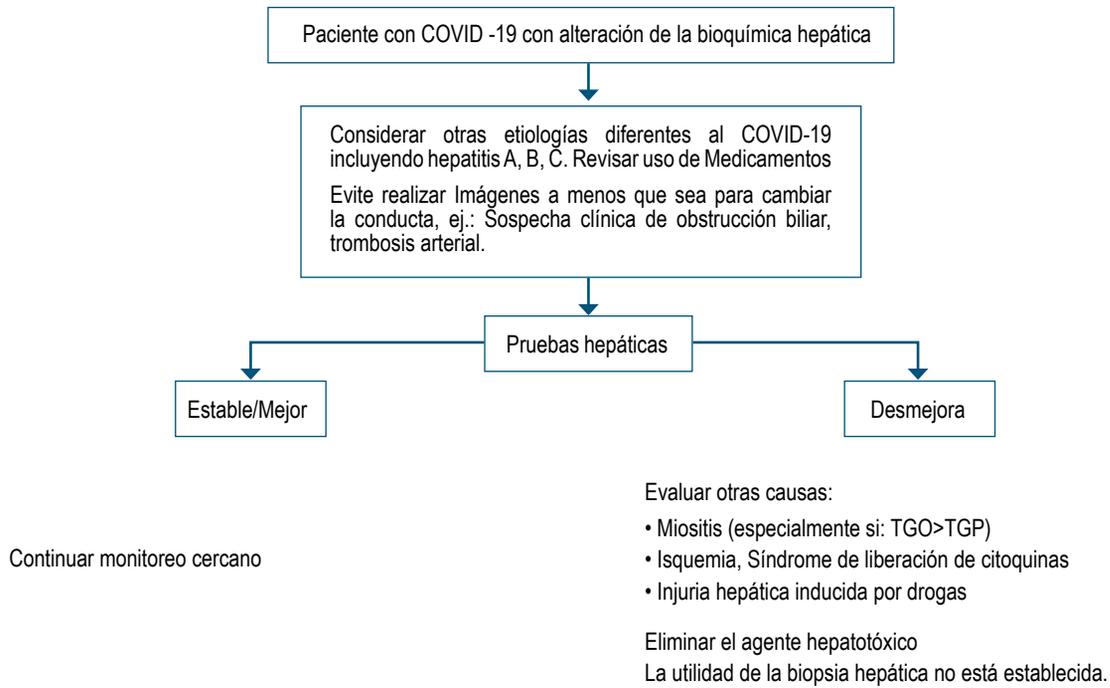
**Figura 2.** Diagrama del flujo para la priorización de la atención al paciente con enfermedad hepática crónica.

Tomado de Boettler et al. (54).

la brusca reducción de los recursos hospitalarios que requiere un paciente cirrótico descompensado severo; limitando la hospitalización y los procedimientos en los cirróticos estables para evitar la diseminación del SARS-CoV-2. Los procedimientos endoscópicos (esófago-gastro-duodenoscopia, colonoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) van a ser afectados de forma importante por las medidas de bioseguridad por el riesgo de transmisión del SARS-COV-2, siendo el más afectado por su mayor frecuencia el control endoscópico para detección y evaluación de riesgo de sangrado de varices de esófago y estómago. Se recomienda postergar el control endoscópico programado utilizando el criterio de Baveno VI (plaquetas < 100 000) y limitarlo para sangrado activo por ruptura de varices esofágicas o pacientes con alto riesgo de sangrado (57). El otro grupo de estudios que se ven afectados son la realización de

imágenes (ecografía, tomografía, resonancia magnética) para detectar un nódulo hepático compatible con carcinoma hepatocelular (HCC), provocando retrasos adicionales de hasta 2 meses. Esta actitud podría incrementar el riesgo de progresión del tumor en 25% en tumores biológicamente agresivos (58), aumento que podría ser dramáticamente mayor en situaciones como la nuestra donde sin el COVID-19 ya había dificultades en el cumplimiento de los intervalos recomendados para el despistaje.

**b) Segunda ola:** Retorno a la “normalidad” y continuación del “distanciamiento físico” durante varios meses, con limitaciones de recursos humanos especializados, equipamiento y material médico, con incremento en las descompensaciones de la cirrosis, empeoramiento de la desnutrición incrementando la morbilidad y potencial mortalidad, originada por el



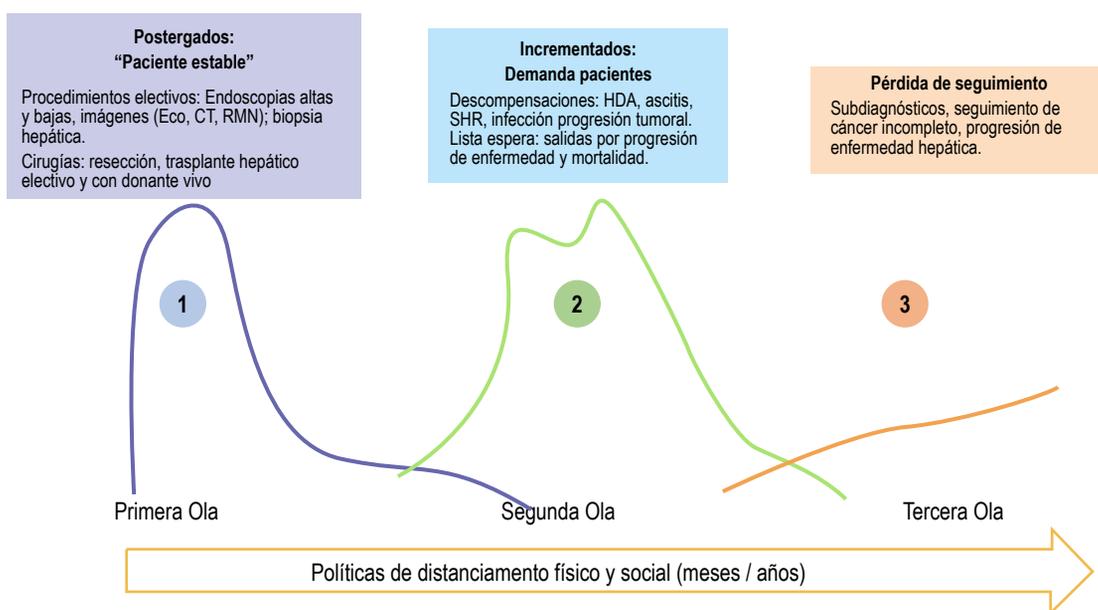
**Figura 3.** Flujograma del paciente con COVID-19 y alteración de la bioquímica hepática.

Tomado de Oren F et al. <sup>(55)</sup>.

retraso en los procedimientos y cuidados médicos, especialmente en los pacientes descompensados en lista de espera para trasplante hepático <sup>(59)</sup>.

**c) Tercera ola (meses):** Transición de resultados subóptimos con varios casos subdiagnosticados COVID-19, progresión de la enfermedad cirrótica y pérdida en su seguimiento. Se requieren establecer medidas para preservar y optimizar la calidad de los

cuidados que se proveen a los pacientes cirróticos, estos podrían incluir: una intensificación de los cuidados preventivos en los pacientes con cirrosis compensada, seguimiento proactivo y manejo crónico de la enfermedad y sus complicaciones y una reorganización con establecimiento de un sistema de atención a distancia (telemedicina), usando nuevas aplicaciones en aplicativos móviles por ejemplo; con servicios de atención a domicilio, incluyendo



**Figura 4.** Impacto de la Pandemia COVID-19 y las enfermedades del hígado.

Elaborado y modificado de Tapper et al. <sup>(59)</sup>. Eco: Ecografía abdomen. CT: Tomografía computarizada. RMN: Resonancia magnética nuclear. HDA: Hemorragia digestiva alta. SHR: Síndrome hepatorenal.

entrega de fármacos <sup>(59)</sup>. Una alternativa en nuestro país, sería el establecimiento de un “Programa Nacional de Enfermedades del Hígado” <sup>(60)</sup>, que en las actuales circunstancias debería integrar virtual y funcionalmente a todos los establecimientos de salud, para realizar actividades de prevención, promoción, diagnóstico y tratamiento (incluido fármacos de alto costo, procedimientos altamente especializados incluido trasplante) de una forma integrada, desde el primer hasta el tercer nivel de atención, estableciendo criterios de referencia multidireccional, para optimizar los escasos recursos existentes en el Perú: humanos (médicos generales, internistas, radiólogos, oncólogos, gastroenterólogos, hepatólogos, cirujanos), materiales (pruebas diagnósticas complejas, equipamiento médico de alta tecnología) y de infraestructura existentes en algunos centros de nuestro país, para atenuar las consecuencias de la Pandemia COVID-19 sobre una de las principales causas de mortalidad en el Perú. De lo contrario tendremos una elevada morbi-mortalidad de los pacientes atrapados en los cuellos de botella generados para acceder a centros especializados.

**6. Trasplante hepático:** Los pacientes trasplantados que reciben fármacos inmunosupresores son una población susceptible al SARS-CoV-2:

**a) Características clínicas de COVID-19 en los trasplantados de hígado:** Los reportes de COVID-19 en esta población son escasos. En general las manifestaciones clínicas de COVID-19 fueron similares a la población en general, así como el periodo de incubación. Los pacientes fueron afebriles o subfebriles. La tos seca es la principal manifestación clínica en la población general y trasplantados. Debido al estado de inmunosupresión puede progresar rápidamente a SDRA en los pacientes trasplantados. También se han presentado hiposmia, fatiga, anorexia, náuseas, congestión nasal, dolor de garganta, mialgias y diarrea. En Lombardía (Italia) se reportaron 6 trasplantados de hígado con COVID-19 encontrando que las complicaciones metabólicas post trasplante (HTA, enfermedad renal crónica, diabetes y obesidad) y uso de mínimas dosis de inmunosupresión de largo plazo podrían asociadas a mayor severidad y pronóstico de la COVID-19, similar a lo encontrado en China <sup>(11,61)</sup>. Por otro lado, en 2 centros con 90 trasplantados en Nueva York (USA): riñón: 46, pulmón: 17, hígado: 13, corazón: 9 y 5 trasplantes dobles, presentaron COVID-19: leve: 24%, moderado 46% y severo: 30%. De los 68 pacientes que se hospitalizaron 35% requirieron UCI y ventilación mecánica. Hubo una mortalidad total de 18% (24% en hospitalizados y 52% en UCI). Así, la COVID-19 puede producir un severo impacto en los adultos trasplantados de órganos <sup>(62)</sup>. En niños, es rara la presentación de COVID-19 severo presentándose con discreto aumento de AST o ALT < 2 veces lo normal <sup>(44,63)</sup>. En Bérgamo en Italia no hubo incremento

en la hospitalización en 300 niños trasplantados de hígado, hepatitis autoinmune o hepatoblastoma. En 3/13 trasplantados inmunosuprimidos o en quimioterapia con test positivo para SARS-COV-2 ninguno desarrollo enfermedad pulmonar <sup>(64)</sup>. Por otro lado, se han reportado casos raros de niños con COVID-19 y síndrome inflamatorio en USA, España e Italia; conocida como enfermedad de Kawasaki atípica con desarrollo de síndrome de shock toxico con casos fatales, precedido de síntomas gastrointestinales. Se desconoce su relación y fisiopatología <sup>(65)</sup>.

**b) Hallazgos de imágenes:** En los hallazgos de la TEM tórax, comparado con la población general los pacientes trasplantados presentan lesiones pulmonares más extensas, múltiples lesiones y compromiso de lóbulos inferiores.

**c) Exámenes de laboratorio:** El hemograma es normal o esta disminuido en su número. Es frecuente la linfopenia. Algunos pacientes tienen elevación de enzima hepáticas, DHL, mioglobina. La mayoría tiene PCR elevada y VSG. En los pacientes críticamente enfermos se encuentra dímero-D elevado, linfopenia progresiva y marcadores inflamatorios elevados. Como se ha descrito se puede encontrar en COVID-19 disfunción hepática hasta 50% principalmente con un patrón hepatocelular y usualmente leve y se resuelven en 2-3 semanas. En caso de desarrollar injuria colestásica o disfunción rápidamente progresiva deben excluirse otras etiologías como trombosis de arteria hepática entre otras antes de atribuirlo a COVID-19.

**d) Inmunosupresión:** En la experiencia previa con SARS Y MERS y COVID-19 como factor de riesgo de mortalidad, no se encontraron muertes relacionadas al tratamiento inmunosupresor. Los factores de riesgo para un pobre resultado fueron: añoso, sexo masculino y presencia de comorbilidades <sup>(61)</sup>. Las sociedades científicas: Sociedad Americana de Trasplantes (AST), Asociación Americana para el Estudio del hígado (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomiendan en COVID-19 leve no suspender ni reducir el esquema inmunosupresor por el riesgo de desarrollar rechazo del injerto <sup>(54,55,66-68)</sup>. Otra recomendación es evitar las interacciones medicamentosas a fin de evitar grandes cambios en los niveles del inmunosupresor en sangre (tacrolimus, ciclosporina), además de producir potencial hepatotoxicidad. En caso de desarrollar COVID-19 severo valorar la reducción del esquema inmunosupresor, manteniendo una dosis mínima de 10 mg de prednisona o su equivalente para evitar supresión adrenal aguda. El uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina-2 (IECA2) y los antagonistas de los receptores de angiotensina-2 (ARA2) puede prevenir complicaciones severas en COVID-19 en modelos animales, existiendo algunos

**Tabla 2.** Actividad de trasplante según estado de pandemia COVID-19.

| Actividad local de trasplante según fases de pandemia            | Nivel de prioridad   | Casos aplicables  |
|--|--|---|
| Pandemia Fases 3-4<br>75% reducción de actividad trasplantadora  | Trasplantes de emergencia<br>Pacientes muy críticos con riesgo inminente de muerte<br>Consentimiento en pandemia | Trasplante hepático: Solo FHF o MELD $\geq$ 30<br>Trasplante renal: No actividad excepto urgencia médica (no acceso vascular)<br>Trasplante cardíaco: Solo estatus alto: Ej: 3, 3,5 y 4<br>Trasplante pulmón: Solo si hay rápido deterioro/ estatus 2 |
| Pandemia Fase 4<br>100% de reducción de actividad trasplantadora | Sistema de salud esta sobrepasado con COVID-19   | No hay camas UCI no tras capacidades disponibles, severa reducción de personal.<br>Se suspende toda actividad trasplantadora  |

Elaborado y modificado de Kumar et al. (69). FHF: Falla hepática fulminante. MELD: Model for end stage liver disease. UCI: Unidad de cuidados intensivos.

reportes contradictorios. Las sociedades científicas de cardiología de Europa y Norteamérica no recomiendan suspender estos fármacos antihipertensivos.

e) Actividad trasplantadora: La pandemia COVID-19 ha impactado de manera importante sobre los servicios de salud, sobre todo los usuarios de terapia intensiva y soporte avanzado de vida; como son los servicios de Trasplante de los diferentes órganos y tejidos; quienes tienen en este momento limitación de recursos para su adecuado desenvolvimiento, no solo porque en estas áreas se incrementa el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 al potencial donante de órganos y/o al receptor, sino además por el estricto tamizaje que debe realizarse a ambos; lo que ha originado una reducción significativa de toda la actividad trasplantadora a nivel mundial, suspendiendo o limitando los trasplantes electivos y el trasplante hepático con donante vivo, excepto para pacientes pediátricos con falla hepática aguda <sup>(69)</sup> priorizando el trasplante de emergencia con donante cadavérico, en receptores con descompensación hepática aguda sobre crónica en el paciente cirrótico (ACLF), falla hepática aguda, HCC con riesgo de progresión tumoral. La evaluación en el donante y receptor deberán ser más exhaustivos, contando datos epidemiológicos, valorando factores de riesgo y realizando las pruebas moleculares/serológicas a fin de evitar la transmisión del virus COVID-19 al receptor <sup>(69)</sup>. Se reducirá o suspenderá la actividad trasplantadora en las fases 3 y 4 de la pandemia donde ya se sobrepasó la capacidad de respuesta y el sistema de salud está colapsado <sup>(69)</sup> (Tabla 2). Las recomendaciones de manejo en el seguimiento ambulatorio, similar a los pacientes en etapa pre-trasplante, será utilizando la telemedicina en tiempo real y diferido, cuyo material educativo debe ser elaborado por todo el equipo multidisciplinario de trasplantes, evitando exponerlo innecesariamente en los centros hospitalarios y coordinando el envío de medicinas a domicilio para 3 meses en los pacientes estables y recomendando no viajar a zonas conocidas de alta prevalencia de COVID-19.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
- Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003;125:1011-7.
- Chan KH, Poon LL, Cheng VC, Guan Y, Hung IF, Kong J, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:294-9.
- WHO issues consensus document on the epidemiology of SARS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2003;78(43):373-5.
- 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*. 2020;395:497-506.
- Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2):253-8.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-590.
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018;98:505-553.
- Klimstra WB, Ryman KD, Bernard KA, Nguyen KB, Biron CA, Johnston RE. Infection of neonatal mice with sindbis virus results in a systemic inflammatory response syndrome. *J Virol*. 1999;73:10387-10398.
- Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003;200:282-289.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
- 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;395:507-513.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-

- CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
15. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-2973.
  16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020;94:e00127-20.
  17. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69:973-974.
  18. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487:477-81.
  19. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARSCoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3.
  20. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung K, Tso E, Liu R, Ng Y, 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. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95.
  21. Laniro G, Murri R, Sciumè GD, Impagnatiello M, Masucci L, Ford AC, et al. Incidence of bloodstream infections, length of hospital stay, and survival in patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection treated with fecal microbiota transplantation or antibiotics a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;171:695-702.
  22. Cammarota G, Laniro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019;68:2111-2121.
  23. 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* 2020;395:497-506.
  24. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*. 2020;75(7):1742-1752.
  25. Liu Y, Sun W, Li J, Chen L, Wang Y, Zhang L, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.17.20024166.
  26. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
  27. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.18.20024364.
  28. Yang L, Wang W, Wang X, Zhao J, Xiao L, Gui W. Creg in hepatocytes ameliorates liver ischemia/reperfusion injury in a TAK1-dependent manner in mice. *Hepatology*. 2019;69:294-313.
  29. Zhang XJ, Cheng X, Yan ZZ, Fang J, Wang X, Wang W. An ALOX12-12-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Nat Med*. 2018;24:73-83.
  30. Joung JY, Cho JH, Kim YH, Choi SH, Son CG. A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. *Brain Behav*. 2019;9:e01235.
  31. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:417-427.
  32. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:55-66.
  33. Li J, Li RJ, Lv GY, Liu HQ. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:2036-2047.
  34. 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*. 2020. pii: S2213-2600(20)30076-X.
  35. 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*. 2020;36:21-23.
  36. Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsang TY, Chow TC, Yeung YC, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004;39:302-10.
  37. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-637.
  38. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
  39. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
  40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalised patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
  41. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):425-434.
  42. 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* 2020;368:m792.
  43. Fang D, Ma J, Guan J, Wang M, Song Y, Tian D. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chin J Dig*. 2020.
  44. 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.
  45. 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*. 2020;133(9):1032-1038.
  46. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
  47. Guan GW, Gao L, Wang JW, Wen XJ, Mao TH, Peng SW. [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28:E002.
  48. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929-936.
  49. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-430.
  50. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin*. 2012;28:499-516.
  51. Castillo-Contreras O, Flores-Flores C. Mortalidad por enfermedades digestivas no neoplásicas en la población adulta del Perú, 2010-2015. *An Fac med*. 2019;80(1):39-44.
  52. Valdez W, Miranda J. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludable perdidos, 2012. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
  53. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:382-386.
  54. Boettler T, Newsomw PN, Mondeli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*. 2020;2:2-10.

55. Oren F, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020;72(1):287-304.
56. 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*. 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.002.
57. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743-752.
58. Rich NE, John BV, Parikh ND, Rowe I, Mehta N, Khatri G, et al. Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multi-center cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2020. doi: 10.1002/hep.31159.
59. Tapper EB, Asrani SK. COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol*. 2020;73(2):441-445.
60. Padilla Machaca, PM. Impacto del programa nacional de enfermedades del hígado en la salud pública, ESSALUD, Lima-Perú 2017 [tesis doctoral]. Lima, Perú: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2019.
61. Bhoori S, Rossi R, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):532-533.
62. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800-1808.
63. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-1665.
64. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26(6):832-834.
65. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778.
66. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQs for organ donation and transplantation [Internet]. Laurel, NJ: ASI; 2020 [Published March 20, 2020] [citado el 12 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.myast.org/sites/default/files/COVID19%20FAQ%20Tx%20Centers%2003.20.2020>
67. Angelico R, Trapani S, Manzia TM, Lombardini L, Tisone G, Cardillo M. The COVID-19 outbreak in Italy: initial implications for organ transplantation programs. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1780-1784.
68. Association of Organ Procurement Organizations. COVID-19 (coronavirus) bulletin [Internet]. AOPPO; 2020 [Published March 26, 2020] [citado el 12 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.aopo.org/information-about-covid-19-coronavirus-is-being-released-rapidly-we-willpost-updates-as-we-receive-them>
69. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, et al. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1773-1779.

**Correspondencia:**

Pedro Martin Padilla Machaca

Calle Las Petunias 164. Urb. El Palmar. Santiago de Surco. Lima 33.

E-mail: [pmartinpadilla@gmail.com](mailto:pmartinpadilla@gmail.com)