

# Colangiopatía pos-COVID-19, una enfermedad emergente: serie de casos

## Emerging Disease: A Case Series of post-COVID-19 Cholangiopathy

Rafael Gregorio Peña-Amaya,<sup>1\*</sup>  Rómulo Vargas,<sup>2</sup>  Ana María Leguizamo,<sup>2</sup>  Reinaldo Rincón,<sup>2</sup>  Óscar Muñoz-Velandia.<sup>3</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Peña-Amaya RG, Vargas R, Leguizamo AM, Rincón R, Muñoz-Velandia O. Colangiopatía por COVID-19, una enfermedad emergente: serie de casos. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(2):148-154. <https://doi.org/10.22516/25007440.1005>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva y Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Departamento de medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Rafael Gregorio Peña-Amaya. [rafaelgpena@javeriana.edu.co](mailto:rafaelgpena@javeriana.edu.co)

Fecha recibido: 16/01/2023

Fecha aceptado: 11/04/2023



### Resumen

**Introducción:** la colangiopatía pos-COVID-19 es una entidad nueva caracterizada por esclerosis del tracto biliar y elevación de fosfatasa alcalina en el paciente críticamente enfermo. Esta serie de casos describe la experiencia de un hospital de referencia en Latinoamérica. **Métodos:** serie de casos que incluye a pacientes con enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) confirmada y elevación posterior de fosfatasa alcalina > 3 veces del valor normal, asociados a anormalidades en las vías biliares documentada por colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE). Se describe la presentación clínica, hallazgos imagenológicos, complicaciones y tratamiento. **Resultados:** se incluyeron a 8 pacientes (56,5 ± 9,2 años, 62,5% hombres). Todos presentaron neumonía por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) previo a desarrollo de colangiopatía, y requirieron ventilación mecánica. Cuatro pacientes (50%) recibieron sedoanalgesia con ketamina y ocho (100%) con propofol. Todos presentaron infecciones (colangitis/abscesos hepáticos) por bacterias gramnegativas. El nivel pico de fosfatasa alcalina durante el seguimiento fue en promedio 1646,12 ± 611,3. Los hallazgos imagenológicos incluyeron dilatación de la vía biliar intrahepática (100%) y extrahepática (87,5%). En el 75% se extrajo el molde biliar de apariencia negra. Siete pacientes presentaron recurrencia de colangitis y tres pacientes fueron referidos a consulta de pretrasplante hepático. **Conclusiones:** la colangiopatía pos-COVID-19 está caracterizada por colestasis grave con dilatación de la vía biliar intra- y extrahepática, formación de moldes biliares y colangitis recurrente. En nuestro estudio se plantea como hipótesis una posible relación con sepsis por bacterias gramnegativas y uso de medicamentos sedativos. Se requieren nuevos estudios para establecer el manejo más adecuado para estos pacientes, que hasta el momento presentan una morbilidad desfavorable a largo plazo.

### Palabras clave

Colangiopatía, SARS-CoV-2, COVID-19, colangitis, sepsis.

## INTRODUCCIÓN

La elevación de marcadores de lesión hepática en pacientes con enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es una entidad frecuente en la actualidad, se ha descrito una elevación de transaminasas hasta en un 14%-53% de pacientes<sup>(1)</sup>. En diferentes estudios se describe la elevación de transaminasas como un marcador de inflamación y

lesión hepática<sup>(2,3)</sup>, lo que se relaciona con mayor gravedad de la enfermedad y peores desenlaces clínicos.

Se reconoce un patrón de daño hepático predominantemente colestásico, dado por elevación de bilirrubinas y fosfatasa alcalina<sup>(4)</sup>. Esta nueva entidad clínica, denominada *colangiopatía por COVID-19*<sup>(4,5)</sup>, es más frecuente en pacientes críticos<sup>(6,7)</sup>, y se caracteriza por una lesión grave del tracto biliar. Se proponen diversos mecanismos fisi-

## Abstract

**Introduction:** Post-COVID-19 cholangiopathy is a novel condition characterized by biliary tract sclerosis and elevated alkaline phosphatase levels in critically ill patients. This case series aims to describe the experience of a Latin American reference hospital in managing this condition. **Methods:** This case series includes patients with confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) who exhibited subsequent elevation of alkaline phosphatase levels exceeding three times the normal value. The patients also had documented bile duct abnormalities observed through cholangioresonance or endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). The clinical presentation, imaging findings, complications, and treatment approaches are described. **Results:** Eight patients ( $56.5 \pm 9.2$  years old, 62.5% male) were included in the study. All patients had previously experienced severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) pneumonia and required mechanical ventilation. Four patients (50%) received sedoanalgesia with ketamine, and all eight patients (100%) received propofol. All patients developed infections, such as cholangitis or liver abscesses, caused by gram-negative bacteria. The peak alkaline phosphatase level during follow-up averaged  $1646.12 \pm 611.3$ . Imaging findings revealed intrahepatic (100%) and extrahepatic (87.5%) bile duct dilation. In 75% of cases, bile molds with a black appearance were extracted. Seven patients experienced recurrent cholangitis, and three patients were referred for pre-liver transplant consultation. **Conclusions:** Post-COVID-19 cholangiopathy is characterized by severe cholestasis, intra- and extrahepatic bile duct dilation, formation of bile molds, and recurrent cholangitis. In our study, a possible association between sepsis caused by gram-negative bacteria and the use of sedative medications is hypothesized. Further studies are necessary to establish the most appropriate management strategies for these patients, as they currently face unfavorable long-term morbidity and mortality outcomes.

## Keywords

Cholangiopathy, SARS-CoV-2, COVID-19, cholangitis, sepsis.

patológicos como microtrombosis a nivel de los ductos biliares, colangitis esclerosante del paciente críticamente enfermo y lesión directa causada por el virus. La frecuencia de esta entidad parece ser más alta en pacientes que presentan casos graves de COVID-19<sup>(6,7)</sup>.

La cantidad de casos reportados de colangiopatía por COVID-19 es muy escasa, y no hay reportes en Latinoamérica. En este artículo se describen las características demográficas, clínicas, imagenológicas, historia natural, desenlaces y terapias utilizadas en ocho casos de colangiopatía por COVID-19 manejados en un hospital universitario de Colombia.

## MÉTODOS

Es una serie de casos que incluye a pacientes con diagnóstico de colangiopatía por COVID-19 que fueron valorados por el servicio de gastroenterología y hepatología del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia, durante el período comprendido entre abril del 2020 y febrero del 2022. Se incluyeron pacientes adultos, en quienes se documentó lesión colestásica, con niveles de fosfatasa alcalina por encima de tres veces el valor de la normalidad y anomalías del tracto biliar en colangiorresonancia nuclear magnética, relacionada con infección activa o reciente (en los 6 meses previos) por coronavirus del síndrome respi-

torio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), confirmada por resultados de laboratorio positivos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] positiva o antígeno positivo) y que fueron evaluados en la consulta ambulatoria del servicio de gastroenterología y hepatología.

Se analizaron los datos demográficos de los pacientes, incluidos sus antecedentes patológicos, bioquímica hepática, gravedad por COVID-19 en la hospitalización inicial, hallazgos imagenológicos, presencia de complicaciones y tratamiento utilizado. La información fue recolectada sistemáticamente con base en los datos consignados en las historias clínicas electrónicas institucionales. Los valores de bioquímica hepática registrados corresponden a los niveles pico documentados durante el transcurso de la atención médica.

Se reportan las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas, y las variables continuas como mediana y rango intercuartílico, o media y desviación estándar, según la distribución de los datos. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar el supuesto de normalidad. El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico Stata 16.

## RESULTADOS

Se incluyeron 8 pacientes. En la **Tabla 1** se resumen los datos demográficos, bioquímicos, las complicaciones y tratamientos recibidos durante la hospitalización inicial.

**Tabla 1.** Características demográficas, bioquímicas y complicaciones durante la hospitalización inicial de los pacientes incluidos

| Variable                                         | n = 8           |
|--------------------------------------------------|-----------------|
| Edad, años, media (DE)                           | 56,5 (9,2)      |
| Sexo masculino, n (%)                            | 5 (62,5%)       |
| Etnicidad latinoamericana, n (%)                 | 8 (100%)        |
| Comorbilidades, n (%)                            |                 |
| - Hipertensión arterial                          | 2 (25%)         |
| - Diabetes tipo 2                                | 3 (37,5%)       |
| - Obesidad                                       | 2 (25%)         |
| - Enfermedad cardiovascular                      | 1 (12,5%)       |
| - Hepatopatía previa                             | 0 (0%)          |
| - Dislipidemia                                   | 2 (25%)         |
| Bioquímica sanguínea*, media (DE)                |                 |
| - AST                                            | 124,75 (68,4)   |
| - ALT                                            | 114,75 (62,1)   |
| - Fosfatasa alcalina                             | 1646,12 (611,3) |
| - Bilirrubina total                              | 13,77 (9,9)     |
| Complicaciones en hospitalización inicial, n (%) |                 |
| - Falla multiorgánica                            | 0 (0%)          |
| - Sobreinfección                                 | 8 (100%)        |
| - Trombosis                                      | 3 (42,8%)       |
| Tratamiento utilizado, n (%)                     |                 |
| - Corticoides                                    | 8 (100%)        |
| - Anticoagulación                                | 3 (37,5%)       |
| - Propofol                                       | 8 (100%)        |
| - Ketamina                                       | 4 (50%)         |
| - Noradrenalina                                  | 8 (100%)        |

\*Niveles pico documentados durante el transcurso de la atención médica. ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DE: desviación estándar. Tabla elaborada por los autores.

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico de neumonía durante la hospitalización, requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica. El tiempo promedio de estancia en la UCI fue de 40,3 días, el tiempo promedio de intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva fue de 20,3 días. Los pacientes recibieron diferentes protocolos de sedoanalgesia, que se explica por la estancia en tres diferentes instituciones y en periodos diferentes; cuatro pacientes (50%) recibieron sedoanalgesia con ketamina y 8 (100%) con propofol.

Todos los pacientes presentaron sobreinfección bacteriana que requirió manejo antibiótico, y todas estas infecciones fueron causadas por bacterias gramnegativas, incluidas *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Tres (37,5%) pacientes tuvieron eventos tromboembólicos (2 con tromboembolismo pulmonar y 1 con trombosis venosa profunda) que requirieron terapia con anticoagulación.

El tiempo promedio desde la documentación de la infección por SARS-CoV-2 hasta el diagnóstico de colangiopatía fue de 133 días, el período más corto fue de 85 y el más largo de 256 días. Todos los pacientes tuvieron alteración en los conductos biliares, que se evidenció en los resultados de las colangiopancreatografías retrógradas endoscópicas (CPRE). Ocho pacientes presentaron dilatación de la vía biliar intrahepática, en siete hubo dilatación de la vía biliar extrahepática, y en cuatro se evidenció una apariencia arrosariada de la vía biliar intrahepática. Seis (75%) pacientes tuvieron extracción de material negro inusual, y siete (87,5%) presentaron recurrencia de episodios de colangitis. Por otro lado, 5 pacientes presentaron colecistitis/coledocolitiasis aguda precedida del diagnóstico de colangiopatía por COVID-19.

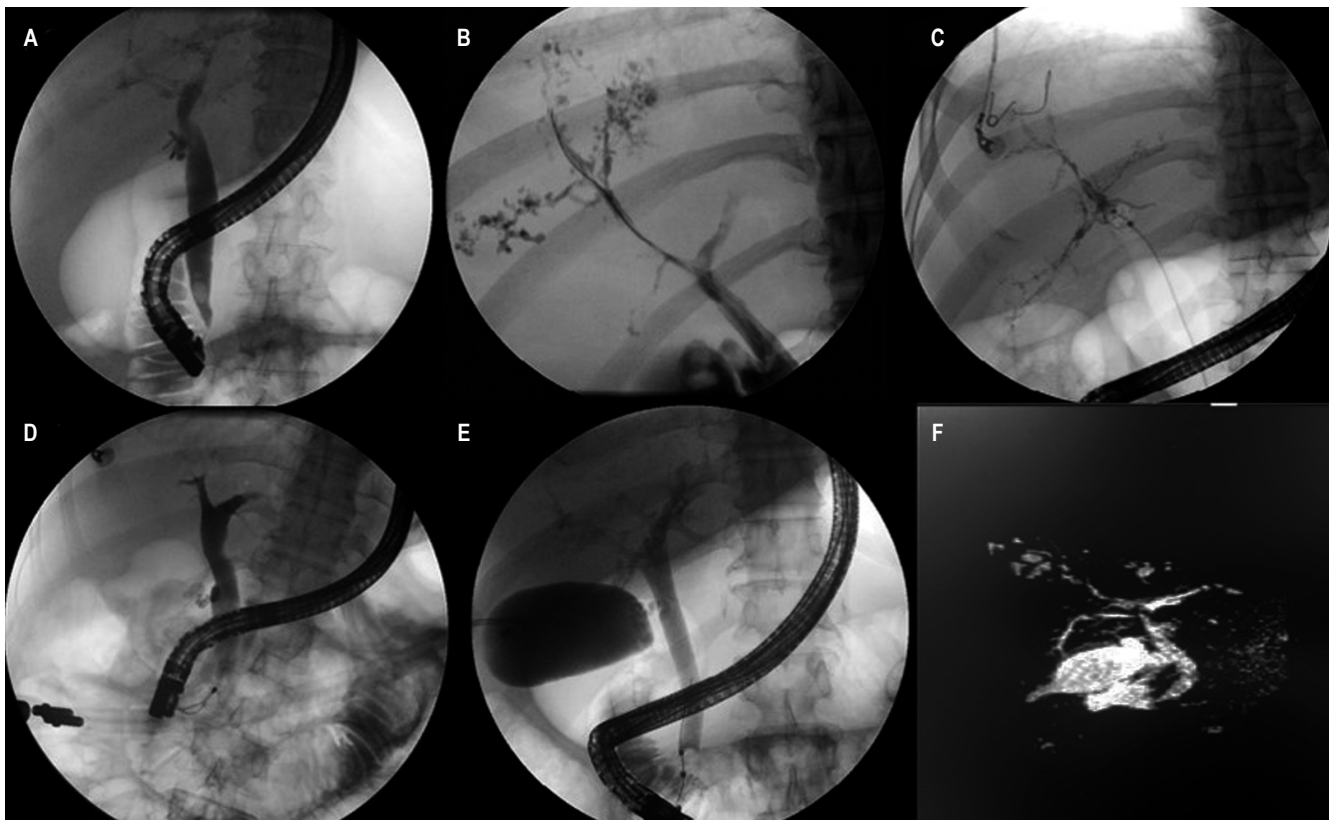
Solo un paciente (12,5%) tuvo resolución de hallazgos de colangiopatía pos-COVID-19 objetivos, evidenciados en una colangiorresonancia nuclear magnética normal en el seguimiento. Los siete pacientes restantes presentaron empeoramiento de la colestasis, y requirieron múltiples CPRE para el manejo de colangitis, con recambio de stents. A tres pacientes se les indicó el manejo con colestiramina y ácido ursodesoxicólico, sin mejoría, por lo que fueron referidos al servicio de trasplante hepático debido a la gravedad de sus síntomas, pero ninguno había sido sometido al trasplante al momento del último seguimiento. Seis meses después del diagnóstico ningún paciente había fallecido, tres se encuentran en consulta de pretrasplante hepático.

En la **Figura 1** se expone la CPRE y colangiorresonancia de uno de los pacientes. En la **Figura 2** se expone la extracción del molde biliar de otro paciente.

## DISCUSIÓN

La colangiopatía en paciente crítico es una entidad que se caracteriza por un patrón colestásico secundario a lesión hepática por múltiples patologías<sup>(8)</sup>. Dentro de ellas se encuentran principalmente la sepsis, el trauma y las quemaduras de alto grado, y se produce un daño persistente a nivel hepático una vez la patología de base se ha resuelto<sup>(9)</sup>. En la literatura se ha propuesto que una de las causas de la colangiopatía en paciente crítico es isquemia de la vía biliar secundaria a hipovolemia e hipoxia, agravado por el uso común de terapia con medicamentos vasoconstrictores<sup>(10)</sup>. Asimismo, se expone la susceptibilidad a isquemia del árbol biliar como una causa fisiopatológica de esta entidad, explicado por su suplencia única de sangre arterial<sup>(11)</sup>.

La colangiopatía por COVID-19, como una nueva entidad, ha sido reportada por diferentes autores, quienes han propuesto diferenciar el patrón colestásico del patrón de lesión hepatocelular descrito en infecciones moderadas a graves por COVID-19<sup>(5)</sup>. Sin embargo, en estos momentos



**Figura 1.** Hallazgos imagenológicos en colangiopatía pos-COVID-19. **A.** Dilatación de la vía biliar extrahepática en CPRE. **B.** Vía biliar arrosariada de conductos biliares intrahepáticos en CPRE. **C.** Vía biliar arrosariada en los conductos biliares intrahepáticos en CPRE. **D.** Dilatación de la vía biliar extrahepática en CPRE. **E.** Dilatación de la vía biliar extrahepática en CPRE con conductos biliares intrahepáticos arrosariados. **F.** Dilatación de la vía biliar extrahepática en colangiorresonancia. Fuente: serie de casos de pacientes, Hospital Universitario San Ignacio.



**Figura 2.** Molde biliar extraído en CPRE. Fuente: serie de casos de pacientes, Hospital Universitario San Ignacio.

no existe información suficiente para determinar si esta colangiopatía corresponde a la previamente reportada del paciente crítico o es una patología aparte.

En nuestro estudio se evidencian varias características que pueden aportar a entender la fisiopatología de esta enfermedad. Una proporción importante de los pacientes presentaba comorbilidades típicamente asociadas a enfermedad más grave por COVID-19, como hipertensión arterial (HTA) y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), lo que podría sugerir susceptibilidad en estos casos. Se requerirán nuevos estudios que permitan evaluar si existe una verdadera relación de causalidad.

La sobreinfección bacteriana, ejemplificada por colangitis y abscesos hepáticos, fue un factor que se presentó en todos nuestros pacientes con colangiopatía pos-COVID-19. La infección precedió al diagnóstico de la colangiopatía pos-COVID-19, con documentación de bacterias gramnegativas y patrones de resistencia altos en una proporción importante de pacientes. En uno de ellos la infección se tornó

crónica a tal escala que se consideró incurable, por lo que se tomó la decisión multidisciplinaria de continuar antibióticos de amplio espectro de forma indefinida. Aunque la sepsis es reconocida como un factor predisponente para el desarrollo de colangiopatía en paciente crítico<sup>(9,12)</sup>, se requerirán nuevos estudios para esclarecer su papel en el desarrollo de colangiopatía pos-COVID-19.

Como factor contribuyente a la patología, en nuestro estudio se identificó enfermedad litiasica biliar en 5 de los 8 pacientes. Se ha descrito que la COVID-19 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de coledocolitiasis en pacientes con colelitiasis<sup>(13)</sup>; sin embargo, su rol en enfermedad grave no se ha descrito. Consideramos que la presencia de colelitiasis y coledocolitiasis en un paciente gravemente enfermo predispone al desarrollo de colangitis, que contribuiría a la lesión colestásica descrita en pacientes con COVID-19 grave.

La expresión biológica de receptores de enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II) se ha reconocido como el receptor de entrada celular por parte del virus SARS-CoV-2<sup>(14)</sup>, lo cual explica la predilección de dicho patógeno por ciertos órganos con expresión alta de estos receptores. Un estudio demostró que los receptores de ECA-II tienen expresión elevada en los conductos biliares<sup>(15)</sup>, lo cual se ha considerado una de las principales causas del potencial daño generado a nivel hepático y biliar. La hipoxia se plantea como un factor contribuyente a la lesión hepática colestásica, en la que la mayoría de pacientes con colangiopatía en paciente crítico tienen enfermedad pulmonar grave o patologías que comprometen la oxigenación y ventilación<sup>(16)</sup>.

Resulta llamativo que todos nuestros casos se presentaron durante 2021, a pesar de que tuvimos una gran cantidad de hospitalizaciones por COVID-19 en nuestra institución en 2020. Una posible explicación es la asociación de colangiopatía con ciertos fármacos. En nuestro hospital se realizó un cambio a principios del 2021 en los protocolos de sedación, con el que se implementó más frecuentemente el uso de ketamina, medicamento que se metaboliza extensamente en el hígado. La ketamina se ha relacionado con daño hepático en múltiples series de casos, inicialmente en pacientes con uso recreativo de la droga y posteriormente también en pacientes con sedoanalgesia por este fármaco<sup>(17)</sup>. En un reporte de caso de dos pacientes, se describió colangiopatía por COVID-19 relacionado con el uso de ketamina<sup>(18)</sup>, con extracción de moldes biliares negros y apariencia inusual<sup>(12)</sup>, algo que se evidenció de forma consistente en nuestro estudio. Los hallazgos radiológicos también fueron equiparables con los descritos en colangiopatía por ketamina, con presencia de sepsis biliar, dilatación de conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos y constricción de la vía biliar<sup>(19)</sup>. Sin embargo, no todos nuestros pacientes

recibieron ketamina antes del desarrollo de colangiopatía pos-COVID-19. El propofol, usado en la totalidad de nuestros pacientes, se ha relacionado con la alteración de transportadores hepatobiliares por liberación de citoquinas, lo que aumenta la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL) 10, lo que se ha relacionado con colestasis<sup>(11)</sup>. Sin embargo, esta causalidad solo se ha visto con el uso de altas dosis de propofol (5 a 10 mg/kg/h), dosis que ninguno de nuestros pacientes recibió. No hay estudios que evalúen la relación entre uso de ketamina y propofol, para evaluar si su uso concomitante podría estar relacionado con lesión hepatobiliar en pacientes con COVID-19.

En nuestra serie de casos, solo un paciente no ha presentado recurrencia de colangitis y complicaciones derivadas de la colangiopatía pos-COVID-19, con evidencia de resolución de lesión biliar en colangiorresonancia nuclear magnética de control. El uso de ácido ursodesoxicólico y colestiramina, medicamentos usados frecuentemente para el manejo de colestasis en diferentes patologías<sup>(20)</sup>, no ha tenido efectos benéficos en el control de la recurrencia.

Similar a lo evidenciado en nuestro estudio, en otros reportes de caso sobre colangiopatía por COVID-19 la gravedad y recurrencia de la enfermedad es característica<sup>(4,5,7)</sup>. El pronóstico de la enfermedad parece ser ominoso, como lo sugiere el hecho de que varios de nuestros pacientes han sido remitidos a consulta de pretrasplante hepático. No hay información sobre el éxito de este manejo y cambios en el progreso natural de la enfermedad.

Nuestro estudio expande la caracterización de la colangiopatía por COVID-19 en pacientes latinoamericanos. A diferencia de otros estudios, no hubo una preponderancia por el sexo masculino, aunque estos hallazgos pueden estar limitados por la cantidad de pacientes. En nuestro conocimiento, esta serie es la primera en plantear una posible relación de sepsis por bacterias gramnegativas con el desarrollo de colangiopatía por COVID-19. Asimismo, llama la atención el uso de medicamentos sedativos asociados a hepatopatía, como la ketamina y el propofol.

Existen limitantes en nuestro estudio, y la principal es la cantidad de pacientes, lo que impide demostrar la causalidad de los diferentes factores propuestos; sin embargo, nuestros datos permiten generar hipótesis que podrán ser evaluadas formalmente en estudios de cohortes de mayor tamaño.

## CONCLUSIONES

La colangiopatía por COVID-19 es una entidad emergente caracterizada por lesión hepática colestásica grave, que se asocia a dilatación de la vía biliar intrahepática, extrahepática, formación de moldes biliares y recurrencia de complicaciones como colangitis. En nuestro estudio se plantea

una posible relación del desarrollo de la colangiopatía pos-COVID-19 con sepsis por bacterias gramnegativas y uso de fármacos sedoanalgésicos, hipótesis que deberá evaluarse con estudios complementarios.

Se considera que es importante evaluar a futuro, con estudios más amplios, la historia natural de la enfermedad, posibles factores desencadenantes y pronósticos, en aras de establecer un manejo adecuado para pacientes que hasta el

momento presentan una morbilidad desfavorable a largo plazo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no hay relación financiera o personal con otras personas u organizaciones que puedan haber influido en el trabajo.

## REFERENCIAS

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
2. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Patients with COVID-19. 2020;159(1):320-334.e27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>
3. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Pancreas, biliary tract, and liver Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561-1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
4. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, et al. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1077-1082. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001154>
5. Faruqi S, Okoli FC, Olsen SK, Feldman DM, Kalia HS, Park JS, et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: Clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(7):1414-1425. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>
6. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: Targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960>
7. Meersseman P, Blondeel J, De Vlieger G, et al. Secondary sclerosing cholangitis: an emerging complication in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):1037-1040. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06445-8>
8. Lin T, Qu K, Xu X, van der Merwe S, Monbaliu D; Collaborators Leuven Liver Transplant program. Sclerosing cholangitis in critically ill patients: An important and easily ignored problem based on a German experience. *Front Med China*. 2014;8(1):118-126. <https://doi.org/10.1007/s11684-014-0306-6>
9. Laurent L, Lemaitre C, Minello A, Plessier A, Lamblin G, Poujol-Robert A, et al. Cholangiopathy in critically ill patients surviving beyond the intensive care period: a multicentre survey in liver units. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11-12):1070-1076. <https://doi.org/10.1111/apt.14367>
10. Martins P, Verdelho Machado M. Secondary Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients: An Underdiagnosed Entity. *GE Port J Gastroenterol*. 2020;27(2):103-114. <https://doi.org/10.1159/000501405>
11. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care*. 2015;19(1):131. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0861-5>
12. Bressler B, Yarur A, Kopylov U, Bassel M, Brett N, Lissos T, et al. Clinical Effectiveness of First-Line Anti-TNF Therapies and Second-Line Anti-TNF Therapy Post-Vedolizumab Discontinuation in Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:s373. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000592088.78600.39>
13. Song D, Geetha HS, Kim A, Seen T, Almas T, Nagarajan VR, et al. Transformation of acute cholecystitis to acute choledocholithiasis in COVID-19 patient. *Ann Med Surg*. 2021;71:102946. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102946>
14. 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. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
15. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
16. Peña-Pérez CA, Díaz Ponce-Medrano JA. Colangitis esclerosante secundaria en pacientes críticamente enfermos. *Cir Cir*. 2018;86(1):56-62. <https://doi.org/10.24875/CIRU.M18000003>
17. Yu WL, Cho CC, Lung PF, Hung EH, Hui JW, Chau HH, et al. Ketamine-related cholangiopathy: a retrospective study on clinical and imaging findings. *Abdom Imaging*.

- 2014;39(6):1241-1246. <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0173-2>
18. Keta-Cov research group. Intravenous ketamine and progressive cholangiopathy in COVID-19 patients. *J Hepatol.* 2021;74(5):1243-1244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.007>
  19. Seto WK, Mak SK, Chiu K, Vardhanabhuti V, Wong HF, Leong HT, et al. Magnetic resonance cholangiogram patterns and clinical profiles of ketamine-related cholangiopathy in drug users. *J Hepatol.* 2018;69(1):121-128. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.006>
  20. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69(1):394-419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>