

# ETIOLOGÍAS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR HEPATITIS AGUDA EN UN HOSPITAL DE ESPAÑA: 7 AÑOS DE INVESTIGACIÓN.

*Etiologies and characteristics of admitted patients for acute hepatitis in a Spanish hospital: 7 years of research.*

Robles de la Osa D<sup>1</sup>, González de Castro E<sup>1</sup>, Aguilar Argeñal LF<sup>1</sup>, Pérez Urrea C<sup>1</sup>, Cimavilla Román M<sup>1</sup>, Pérez Citores L<sup>1</sup>, Montero Moretón ÁM<sup>1</sup>, López Allúe L<sup>2</sup>, Pérez Millán AG<sup>1</sup>

<sup>1</sup>COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE PALENCIA. PALENCIA.

<sup>2</sup>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID. VALLADOLID.

## Resumen

**Introducción y Objetivos:** Analizar las etiologías y características de una cohorte de pacientes con hepatitis aguda.

**Material y Métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los pacientes diagnosticados de hepatitis aguda en un hospital de segundo nivel entre enero de 2016 y agosto de 2022.

**Resultados:** De 77 casos de hepatitis aguda, el 66,2% fueron hombres con una edad media de 52,5±16,7 años y un tiempo medio de ingreso de 8,1±6,9 días. El 33,8% se

diagnosticaron de hepatitis alcohólica, el 26% de vírica (50% por VHA, 25% por VHE, 20% por VHB y 1 por VHC), el 18,2% de autoinmune, el 5,2% de tóxica, el 15,6% de hepatitis desconocida y 1 paciente de hepatitis por *Coxiella burnetii* (fiebre Q). Las hepatitis víricas tuvieron los valores más elevados de GOT y GPT (medias 1343,2 y 2326,2 U/L) y las alcohólicas de GOT/GPT y GGT (medias 2,6 y 1291 U/L), con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ). No hubo significación estadística en los valores de FA, bilirrubina total, TP e INR ( $p > 0,1$ ). El 6,5% de los pacientes fallecieron durante el ingreso.

**Conclusiones:** La hepatitis alcohólica es la etiología más frecuente y los virus más diagnosticados son los entéricos (VHA y VHE). El grado de elevación de transaminasas puede orientar al diagnóstico etiológico: la hepatitis vírica presenta los valores más elevados y la alcohólica los más bajos.



**Daniel Robles de la Osa**  
Complejo Asistencial Universitario de Palencia.  
daniel.robles.delaosa@gmail.com

**Palabras clave:** hepatitis aguda, etiología, epidemiología, enzima hepática, cirrosis.

## Abstract

**Introduction and Aims:** Analyze the etiologies and characteristics of acute hepatitis in a cohort of affected patients.

**Material and Methods:** Retrospective descriptive observational study of patients diagnosed with acute hepatitis in a secondary care hospital between January 2016 and August 2022.

**Results:** Of the 77 patients with acute hepatitis, 66.2% were male with an average age of  $52.5 \pm 16.7$  years and average length of stay of  $8.1 \pm 6.9$  days. 33.8% were diagnosed with alcoholic hepatitis, 26% with viral hepatitis (50% with HAV, 25% with HEV, 20% with HBV and 1% with HCV), 18% with immune hepatitis, 5.2% with toxic hepatitis, 15.6% of unknown cause of hepatitis and one isolated case of hepatitis by *Coxiella burnetti* (Q fever). Viral hepatitis showed the highest levels of AST and ALT (average levels of 1343.2 and 2326.2 U/L) and alcoholic hepatitis the highest levels of AST/ALT ratio and GGT (average 2.6 and 1291 U/L), with statistically significant differences ( $p < 0.01$ ). There were no statistical differences regarding ALP, serum bilirubin, PT and INR levels between the different hepatitis etiologies ( $p > 0.1$ ). 6.5% of patients died before hospital discharge.

**Conclusions:** Alcohol is the primary cause of hepatitis and of viral hepatitis, HAV and HEV are the frequently diagnosed. Elevated transaminases levels can help orient the etiology of acute hepatitis: high levels are related to viral hepatitis and low levels to alcoholic hepatitis.

**Keywords:** acute hepatitis, etiology, epidemiology, liver enzyme, cirrhosis.

## Listado de abreviaturas

VHA/HAV: virus de la hepatitis A; VHE/HEV: virus de la hepatitis E; VHB/HBV: virus de la hepatitis B; VHC/HCV: virus de la hepatitis C; GOT/AST: transaminasa glutámico-oxalacética/ aspartato aminotransferasa; GPT/ALT:

transaminasa glutámico-pirúvica/ alanina aminotransferasa; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; FA/ALP: fosfatasa alcalina; TP/PT: tiempo de protrombina; INR: international normalized ratio; LSN: límite superior de la normalidad; ACLF: acute-on-chronic liver failure; DILI: drug-induced liver injury; UBE: Unidad de Bebida Estándar; Ig: inmunoglobulina; RNA: ácido ribonucleico; ANA: anticuerpos antinucleares; SMA: anticuerpos antimúsculo liso; LKM: anticuerpos antimicrosomales hepatorenales; LC1: citosol hepático 1.

## Introducción y objetivos

La hepatitis aguda se define como el daño o inflamación del hígado de menos de 6 meses de duración. Se caracteriza por aumento de transaminasas (GOT y GPT)  $>10$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) y de fosfatasa alcalina (FA)  $<3$  veces el LSN, con o sin ictericia, y la presencia de síntomas inespecíficos.

En la exploración física se detecta hepatomegalia dolorosa, ictericia y, en los casos de fallo hepático, ascitis y esplenomegalia. La ecografía abdominal debe realizarse ante la sospecha de hepatitis aguda para descartar otras alteraciones hepáticas y ascitis de escasa cuantía. La biopsia hepática se reserva para la sospecha de hepatitis autoinmune y los casos de hepatitis de causa desconocida.

La complicación más severa de la hepatitis aguda es el fallo hepático agudo o insuficiencia hepática aguda grave, consistente en el deterioro agudo de la función hepática en un hígado previamente sano caracterizado por: ictericia, encefalopatía hepática y coagulopatía (TP  $<40\%$  o INR  $\geq 1.5$ )<sup>1</sup>. Por el contrario, la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (en inglés, ACLF) es el fallo orgánico en un paciente con cirrosis y descompensación aguda (definida como el desarrollo agudo o empeoramiento de ascitis, encefalopatía, hemorragia gastrointestinal, ictericia no obstructiva y/o infecciones bacterianas), con elevada mortalidad a corto plazo<sup>2,3</sup>.

Las principales causas de hepatitis aguda son la alcohólica, la vírica, la autoinmune y la tóxica o medicamentosa (en inglés, DILI). Otras causas más infrecuentes son la isquémica, la metabólica, la biliar y la neoplásica.

Los objetivos del presente estudio son investigar las etiologías de una cohorte de pacientes con hepatitis aguda

en un hospital de segundo nivel de un país desarrollado, y analizar las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes afectados.

## Material y Métodos

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los pacientes ingresados por hepatitis aguda en un hospital de segundo nivel entre enero de 2016 y agosto de 2022. Los criterios de inclusión fueron pacientes con edad  $\geq 16$  años con diagnóstico de hepatitis alcohólica, vírica, autoinmune, tóxica o desconocida. Se incluye en esta última categoría aquellas hepatitis con elevación de GPT  $>10$  veces el LSN con exclusión de las etiologías anteriormente mencionadas o con estudio incompleto.

### Criterios para establecer la etiología de la hepatitis aguda

La hepatitis alcohólica se ha diagnosticado con una clínica compatible (ictericia de inicio reciente) y hallazgos de laboratorio típicos (hiperbilirrubinemia, GOT  $>2$  veces el LSN con GOT/GPT  $>2$ ) en un paciente con historia de consumo de riesgo de alcohol, el cual es definido como  $>4$  UBE (Unidad de Bebida Estándar)/día en hombres y  $>3$  UBE/día en mujeres, siendo 1 UBE el equivalente a 10 gramos de alcohol. En todos los casos se ha calculado el índice de Maddrey utilizando el valor 32 como punto de corte para identificar a pacientes con hepatitis severa e iniciar corticoterapia. En estos pacientes se ha calculado al 7º día de tratamiento el índice de Lille para valorar la respuesta a corticoides<sup>4</sup>.

El diagnóstico de hepatitis vírica se ha realizado con una elevación de GPT  $>10$  veces el LSN y marcadores serológicos o virológicos compatibles. La hepatitis aguda por VHA se ha diagnosticado con la detección en suero de IgM anti-VHA. La hepatitis aguda por VHB con la detección de IgM anti-HBc<sup>5</sup>. La hepatitis aguda por VHC con la seroconversión a anti-VHC en casos previamente negativos o con la detección de RNA-VHC en pacientes previamente positivos para anti-VHC pero con RNA-VHC indetectable<sup>6</sup>. La hepatitis aguda por VHE con la detección de IgM anti-VHE<sup>7</sup>.

La hepatitis autoinmune se ha diagnosticado con la presencia de autoanticuerpos (ANA, SMA, LKM, LC1),

*hipergammaglobulinemia* (niveles elevados de IgG) e histología compatible (hepatitis de interfase con infiltración de los espacios porta por células plasmáticas y disposición de los hepatocitos en rosetas)<sup>8</sup>.

El diagnóstico de hepatitis tóxica se ha realizado con una historia de exposición a un fármaco previa al inicio de daño hepático, con mejoría del daño con la discontinuación del fármaco y una vez excluidas el resto de etiologías de hepatitis<sup>9</sup>.

### Análisis estadístico

Las variables con una distribución normal (comprobada con el test de Kolmogorov-Smirnov) se compararon utilizando el análisis de la varianza (ANOVA). Las variables con una distribución no-normal se compararon con el test de Kruskal-Wallis. En ambos casos se expresaron mediante media  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon con el test de chi-cuadrado y se expresaron en porcentajes. El nivel de significación se fijó en  $\alpha=0,05$ . El análisis se realizó con SPSS Statistics v.26.

### Consideraciones éticas

El trabajo cumple con la normativa vigente en investigación bioética. El consentimiento informado no se solicitó para la publicación de este estudio porque en el presente artículo no se publican datos personales que permitan identificar al paciente.

## Resultados

### Características epidemiológicas y clínicas

En total se incluyeron 77 casos de hepatitis aguda, siendo la mayoría de los pacientes hombres (66,2%) con una edad media de  $52,5 \pm 16,7$  años. Las hepatitis alcohólica, vírica y de causa desconocida fueron más frecuentes en hombres (76,9, 80 y 83,3% respectivamente), y la tóxica y autoinmune en mujeres (75 y 78,6% respectivamente), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre las etiologías ( $p < 0,001$ ). Los pacientes de más edad fueron los de la etiología desconocida (media 65,23 años), seguidos de los de etiología tóxica y autoinmune (media 56,8 y 56,9 años

respectivamente); los de menor edad fueron los pacientes con hepatitis aguda vírica (media 45,9 años), alcanzándose también significación estadística para la edad entre las etiologías ( $p = 0,012$ ).

Se diagnosticaron 26 pacientes (33,8%) de hepatitis alcohólica, resultando la etiología más frecuente de la cohorte. 20 pacientes (26%) de hepatitis vírica, 10 (50%) de los cuales fueron por VHA, 5 (25%) por VHE, 4 (20%) por VHB (de los cuales el 50% fueron cepas mutantes precoces con HBeAg negativo) y 1 por VHC. 14 pacientes (18,2%) fueron diagnosticados de hepatitis autoinmune. 4 pacientes (5,2%) lo fueron de hepatitis tóxica, en 2 (50%) de los cuales secundaria a atorvastatina, en 1 a isoniazida y en 1 al quimioterápico trabectedina (en un paciente con adenocarcinoma de células claras de ovario). 12 pacientes (15,6%) presentaron una etiología desconocida. Finalmente, 1 paciente presentó hepatitis secundaria a *Coxiella burnetii* (fiebre Q) con antecedente epidemiológico compatible al trabajar con ganado bovino y serología de fase aguda de la enfermedad: Ac contra Ag de la fase I negativos y Ac contra Ag de la fase II positivos (Figura 1).

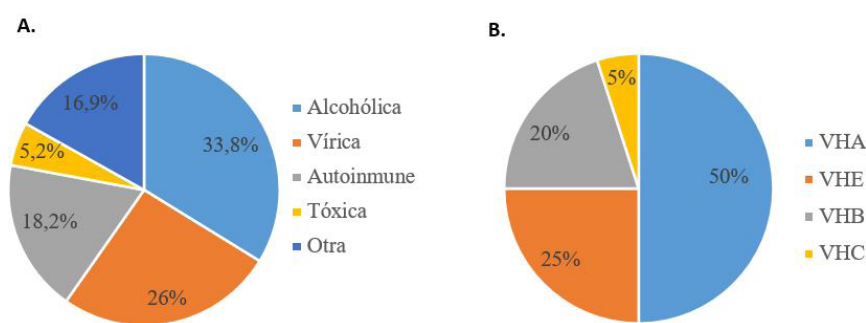
De los pacientes diagnosticados de hepatitis autoinmune, 5 (35,7%) presentaron fibrosis en la biopsia hepática. 13 (92,9%) pacientes presentaron anticuerpos ANA positivos y 6 (42,9%) SMA positivos, siendo por tanto la

totalidad de la hepatitis autoinmune diagnosticadas de tipo 1. Desde el inicio de la vacunación contra el SARS-CoV-2 en España (27/12/2020), 5 pacientes ingresaron con hepatitis aguda de origen autoinmune e historia de vacunación previa: 1 paciente presentaba historia de vacunación en el último mes; otro en los últimos 3 meses; y los otros 3 pacientes en los últimos 7 meses.

Tan solo 21 pacientes (27,3%) presentaban una enfermedad hepática ya diagnosticada o que se diagnosticó en el estudio de la hepatitis aguda. De estos, 17 (81%) presentaban cirrosis hepática, 3 (14,3%) esteatosis hepática y 1 infección crónica por VHB.

Como cabía esperar, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas de los valores de enzimas hepáticas GOT ( $p < 0,001$ ), GPT ( $p < 0,001$ ), GOT/GPT ( $p < 0,001$ ) y GGT ( $p = 0,002$ ) entre las diferentes etiologías de hepatitis aguda. La hepatitis vírica presentó los valores más elevados de GOT y GPT; la alcohólica, los más bajos. Por el contrario, la hepatitis alcohólica presentó los valores más elevados de GOT/GPT y GGT; la vírica, los más bajos (Tabla 1).

No se ha encontrado significación estadística de los valores de FA y bilirrubina total ( $p = 0,15$  y  $p = 0,17$  respectivamente). Las diferencias de los valores de pruebas



VHA, VHE, VHB, VHC: virus de la hepatitis A, E, B y C respectivamente. En el diagrama A, dentro del sector "Otra" se incluyen los 12 pacientes con hepatitis desconocida y el paciente con hepatitis por *Coxiella burnetii*.

Diagramas sectoriales que representan la frecuencia de las etiologías de hepatitis aguda (A) y de los diferentes virus causantes de las hepatitis víricas (B).

Figura 1

	GOT (U/L)	GPT (U/L)	GOT/GPT	GGT (U/L)
Alcohólica	488,7 ± 1533,0	170,6 ± 413,2	2,7 ± 2,2	1291,0 ± 923,5
Vírica	1343,2 ± 856,1	2326,2 ± 1176,3	0,6 ± 0,3	353,2 ± 185,6
Autoinmune	1133,4 ± 924,8	1282,6 ± 766,3	0,9 ± 0,4	409,4 ± 311,5
Tóxica	712,3 ± 535,9	881,8 ± 774,4	1,0 ± 0,3	546,0 ± 569,7
Otra	842,1 ± 719,2	1028,1 ± 940,8	1,1 ± 0,8	736,6 ± 753,1
p-valor	<0,001	<0,001	<0,001	0,002

GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gammaglutamil transpeptidasa. Dentro de la categoría "Otra" se incluyen los 12 pacientes con hepatitis desconocida y el paciente con hepatitis por *Coxiella burnetii*.

Media aritmética y desviación estándar de los valores de enzimas hepáticas que alcanzaron significación estadística en las etiologías de hepatitis aguda.

Tabla 1

de coagulación TP e INR tampoco fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,58$  y  $0,55$  respectivamente).

### Tratamiento y evolución clínica

El tiempo medio de ingreso fue  $8,1 \pm 6,9$  días. La etiología que requirió mayor tiempo de ingreso fue la autoinmune (media 11,9 días) y la que menor fue la vírica (media 4,8 días), con diferencias estadísticamente significativas entre las etiologías ( $p = 0,017$ ).

Durante el ingreso, 10 pacientes (13%) presentaron descompensaciones hepáticas, de los cuales solo 2 (20%) no presentaban cirrosis al diagnóstico de hepatitis aguda. De los 10 pacientes, 7 (70%) presentaron ascitis y 2 (20%) encefalopatía hepática. 1 paciente presentó ambas complicaciones.

En cuanto al tratamiento, 11 (42,3%) de las 26 hepatitis alcohólicas fueron tratadas con corticoides al presentar un índice de Maddrey  $\geq 32$ , de las cuales 7 (63,6%) presentaron respuesta a los mismos (índice de Lille  $< 0,45$ ). Del total de

pacientes solo 1, con diagnóstico de hepatitis autoinmune, requirió trasplante hepático.

Durante el periodo de estudio fallecieron 14 pacientes (18,2%), de los cuales 5 (6,5% del total de la cohorte) lo hicieron durante el ingreso. De estos últimos, 2 (40%) fallecieron de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ambos con diagnóstico de hepatitis alcohólica), 2 (40%) de fallo hepático agudo y 1 de insuficiencia respiratoria (estos 3 últimos con diagnóstico de hepatitis desconocida). Ninguno de los fallecidos cumplía criterios de trasplante hepático.

### Discusión

Los resultados del estudio muestran que la hepatitis alcohólica es la etiología más frecuente afectando al 33,8% de los pacientes ingresados por hepatitis aguda en el periodo 2016-2022, lo cual contrasta con el hecho de que las principales causas de hepatitis aguda a nivel mundial son la hepatitis vírica y la tóxica<sup>10</sup>. Esto se puede explicar debido a que la hepatitis alcohólica suele revestir mayor

gravedad y mayor frecuencia de complicaciones a lo largo de la evolución de la enfermedad, aumentando la probabilidad de ingreso e incrementando así su incidencia en la población hospitalizada<sup>11</sup>.

Los principales patógenos asociados con hepatitis aguda vírica a nivel mundial son VHA y VHB, variando la frecuencia según factores demográficos y socioeconómicos. Los virus entéricos con mecanismo de transmisión fecal-oral (VHA y VHE) son más frecuentes en países en vías de desarrollo, mientras que VHB y VHC predominan en países desarrollados y se asocian a comportamiento sexual de riesgo y uso de drogas por vía intravenosa. En el presente estudio, los virus más frecuentes fueron los entéricos (en primer lugar VHA y en segundo lugar VHE), lo cual encaja con un posible cambio de tendencia en España por la implementación de programas de vacunación, movimientos migratorios y cambios en el estilo de vida. Es posible que los cambios dietéticos, con un incremento del consumo de carne de cerdo cruda o poco cocinada, y la mejora en los test diagnósticos puedan haber contribuido a la elevada incidencia de infección por VHE observada en la cohorte<sup>7,12</sup>.

Al contrario que la hepatitis alcohólica, la hepatitis autoinmune afecta principalmente a mujeres. En la mayoría de los estudios se ha observado una distribución bimodal en la edad al debut de esta enfermedad, con un pico en la infancia/adolescencia y otro entre la 4ª y 6ª década de la vida, como el observado en los pacientes del presente trabajo<sup>4,8,13</sup>. Se ha postulado que la vacunación contra el SARS-CoV-2 puede ser causa de hepatitis autoinmune o bien desencadenante de una latente<sup>14</sup>. En nuestro estudio solo 2 pacientes presentaron una relación temporal menor de 90 días desde la vacunación y el diagnóstico de la enfermedad, por lo que es necesario analizar más casos para apoyar esta hipótesis.

El grado de elevación de transaminasas puede orientar al diagnóstico etiológico. Las elevaciones por encima de 50-100 veces el LSN se producen en la hepatitis isquémica o en la tóxica; entre 10-50 veces en las víricas (en nuestro caso fueron las que presentaron los valores más elevados), y entre 5-10 veces en las restantes etiologías<sup>15,16</sup>.

Un cociente GOT/GPT >2 es sugestivo de enfermedad hepática relacionada con alcohol, especialmente si se acompaña de elevación de GGT, habiéndose encontrado en

el estudio los valores más altos de GOT/GPT y GGT en dicha entidad.

El menor tiempo de ingreso observado en las hepatitis víricas se podría justificar con el hecho de que las más frecuentes fueron las entéricas, las cuales no presentan un tratamiento específico y fueron dadas de alta una vez completado el estudio. El mayor tiempo de ingreso en las hepatitis autoinmunes se podría explicar por la necesidad de biopsia para el diagnóstico e inicio del tratamiento.

La principal limitación del estudio es el hecho de que se hayan analizado exclusivamente los pacientes hospitalizados, dado que probablemente se haya tendido a incluir pacientes con sintomatología más marcada, que son los que con mayor probabilidad acuden al servicio de urgencias. Por otro lado, los ingresos en el servicio de Aparato Digestivo del hospital se realizan bajo el criterio del médico de urgencias, sin que haya una valoración previa por parte de un digestólogo. Por último, al tratarse de un estudio retrospectivo se han podido incurrir en sesgos propios de este tipo de diseño, como por ejemplo la posible variabilidad de los profesionales y de los pacientes.

Se requiere más investigación de coste-efectividad sobre la vacunación universal contra el VHA en nuestro país, dado que se trata de la etiología de hepatitis aguda vírica más frecuente en el trabajo. Son necesarios más estudios comparativos entre las diferentes etiologías de hepatitis aguda en España con el fin de centrar los esfuerzos en prevención y en mejora de los tratamientos de las entidades más frecuentes.

## Conclusiones

*La principal causa de hepatitis aguda en pacientes ingresados en un hospital español de segundo nivel es la alcohólica.*

*La hepatitis aguda vírica más frecuente es la secundaria a virus entéricos (VHA y VHE).*

*El grado de elevación de transaminasas puede orientar al diagnóstico etiológico: la hepatitis vírica presenta los valores más elevados y la alcohólica los más bajos.*

## Bibliografía

1. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. *EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure*. *J Hepatol* 2017;66(5):1047–81.
2. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. *J Hepatol* 2018;69(2):406–60.
3. Selfa Muñoz A, Padilla Ávila F, Chamorro Benitez S. *Insuficiencia hepática aguda sobre crónica*. *RAPD Online*. 2018;41(5):233-40.
4. Thursz M, Gual A, Lackner C, et al. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease*. *J Hepatol* 2018;69(1):154–81.
5. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. *J Hepatol* 2017;67(2):370–98.
6. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series*. *J Hepatol* 2020;73(5):1170–218.
7. Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, et al. *From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis*. *World J Gastroenterol* 2021;27(16):1691–1715.
8. Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, et al. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. *J Hepatol* 2015;63(4):971–1004.
9. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. *EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury*. *J Hepatol* 2019;70:1222–61.
10. Kwong S, Meyerson C, Zheng W, et al. *Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis*. *Semin Diagn Pathol* 2019;36(6):404–14.
11. Marlowe N, Lam D, Krebs W, et al. *Prevalence, co-morbidities, and in-hospital mortality of patients hospitalized with alcohol-associated hepatitis in the United States from 2015 to 2019*. *Alcohol Clin Exp Res*. 2022;46(8):1472–81.
12. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Rando-Segura A, et al. *Etiologies and Features of Acute Viral Hepatitis in Spain*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(5):1030–7.
13. Trivedi PJ, Hirschfield GM. *Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases*. *Gut* 2021;70(10):1989–2003.
14. Efe C, Kulkarni AV, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. *Liver injury after SARS-CoV-2 vaccination: Features of immune-mediated hepatitis, role of corticosteroid therapy and outcome*. *Hepatology* 2022;00:1–11.
15. Oh RC, Hustead TR, Ali SM, et al. *Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation*. *Am Fam Physician* 2017;96(11):709–15.
16. Mohamed MF, Wadhavkar N, Elfanagely Y, et al. *Etiologies and Outcomes of Transaminase Elevation > 1000 IU/L: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Dig Dis Sci* 2023