



# Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19 en Santa Clara, Cuba

## Gastrointestinal symptoms and liver damage in patients with the diagnosis of COVID-19 in Santa Clara, Cuba.

Guillermo Alberto Pérez-Fernández,<sup>1</sup> Gretter Isidor-Santana,<sup>2</sup> Lianny Martín-Rodríguez<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** En diciembre de 2019 un nuevo coronavirus fue identificado como agente patógeno de un particular brote de neumonía en la provincia de Wuhan en China.

**OBJETIVO:** Identificar la relación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio descriptivo de carácter transversal efectuado desde principios de abril a mayo de 2020 en una muestra aleatoria de pacientes diagnosticados con COVID-19. Se determinaron relaciones entre variables y se evaluó la capacidad predictiva de las mismas mediante la construcción de un modelo de regresión logística binaria.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 52 pacientes. Predominaron los pacientes del sexo masculino (51.9%) y los de color de piel blanca con 82.7%. Fue evidente la superioridad significativa de los valores medios de transaminasa glutámico pirúvica (TGP;  $p = 0.000$ ) y oxalacética ( $p = 0.03$ ) de los pacientes con síntomas gastrointestinales. El área bajo la curva ROC para el valor de la TGP fue de 0.88 ( $p = 0.000$ ).

**CONCLUSIONES:** Hubo relación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en los pacientes estudiados con COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; enfermedades gástricas.

### Abstract

**BACKGROUND:** In December 2019 a novel coronavirus was identified as the pathogen agent of a peculiar pneumonia in the province of Wuhan in China.

**OBJECTIVE:** To identify the relationship between the presence of gastrointestinal symptoms and hepatic involvement in patients with the diagnosis of COVID-19.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive, cross-sectional study was carried out from early April to May 2020 on randomly selected patients diagnosed with COVID-19. The relation between variables was determined and was evaluated as predictor by a binary logistic model.

**RESULTS:** There were included 52 patients. Male patient represented 51.9% with white color of skin in 82.7%. There was superiority in the mean values of glutamic pyruvic transaminase (TGP;  $p = 0.000$ ) and glutamic oxalacetic transaminase ( $p = 0.03$ ) in those patients with gastrointestinal symptoms. The area under the ROC curve for TGP was 0.88 ( $p = 0.000$ ).

**CONCLUSIONS:** There was relationship between gastrointestinal symptoms and hepatic involvement in patients with COVID-19.

**KEYWORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; Stomach diseases.

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de primer y segundo grado en Cardiología. Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Profesor titular. Hospital Universitario Celestino Hernández Robau, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup> Residente de primer año en Medicina General Integral, Policlínico Octavio de la Concepción y la Pedraja, Camajuani, Villa Clara, Cuba.

**Recibido:** 5 de junio 2020

**Aceptado:** 23 de junio 2020

### Correspondencia

Guillermo Alberto Pérez Fernández  
gpffholy@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Pérez-Fernández GA, Isidor-Santana G, Martín-Rodríguez L. Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes con el diagnóstico de COVID-19 en Santa Clara, Cuba. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 633-640. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i5.4370>

## ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus fue identificado como agente patógeno de un particular brote de neumonía en la provincia de Wuhan en China, que fue temporalmente llamado n-CoV 2019 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>1,2</sup> El 11 de febrero de 2020, teniendo en cuenta la filogenia, taxonomía y práctica establecida, el n-CoV 2019 fue oficialmente nombrado SARS-CoV-2<sup>3</sup> y la enfermedad causada por el mismo COVID-19.<sup>4</sup>

En marzo de 2020 ya existían 118,000 casos en 114 países y más de 4000 muertes; en este momento la OMS declaró al COVID-19 como una pandemia.<sup>1,3</sup>

Hasta el momento de escribir este artículo (mayo de 2020) existían, según cifras oficiales, 184 países con casos de COVID-19 con 3 millones 986,119 casos confirmados y 278,817 fallecidos para una letalidad en todo el mundo de 6.99%.<sup>5</sup>

Cuba tiene prevalencia de casos positivos a COVID-19 de 2.6% (1783 muestras positivas) con letalidad que no sobrepasa 5% y donde se ha comprobado prevalencia de casos asintomáticos que ha variado de 20-50% desde que se reportara el primer caso positivo a COVID-19 en el país el 11 de marzo de 2020. En la provincia de Villa Clara se han reportado hasta la fecha 211 casos positivos, de ellos 136 son de la ciudad de Santa Clara que representan 64.4% de los casos en la provincia y 7.6% a nivel nacional.<sup>5</sup>

Las principales manifestaciones clínicas del COVID-19 han sido las respiratorias. Sin embargo, se han reportado síntomas gastrointestinales (SGI), como diarreas, náuseas y vómitos. Se cree que los síntomas gastrointestinales pudieran estar en relación con mecanismos ligados a la afectación hepática del SARS-CoV-2, como la translocación intestinal.<sup>6</sup>

Con este estudio retrospectivo realizado en un hospital dedicado al tratamiento de pacientes con COVID-19 se tiene como objetivo identificar la relación entre los síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en pacientes con esta enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo de carácter transversal efectuado en una muestra aleatoria de 52 pacientes diagnosticados con COVID-19 desde principios de abril a mayo de 2020 admitidos como asintomáticos en el Hospital Universitario Celestino Hernández Robau de la ciudad de Santa Clara perteneciente a la provincia de Villa Clara, ubicado en la región central de Cuba y dedicado exclusivamente durante la pandemia a la atención de este tipo de pacientes.

Para la selección de los casos se utilizaron los siguientes criterios:

*Criterio de intencionalidad:* paciente ingresado en el hospital con el diagnóstico de COVID-19.

*Criterios de exclusión:* paciente con afectación hepática o en tratamiento con fármacos hepatotóxicos anterior al estudio.

*Criterios de salida:* casos en los que en el expediente clínico faltara alguna de las variables previstas en el estudio; negativa del paciente a participar en el estudio.

## Procedimiento

Se revisaron las encuestas epidemiológicas e historias clínicas de cada paciente en aras de obtener la información epidemiológica, clínica y de laboratorio más relevante de acuerdo con los objetivos del estudio.

La existencia de síntomas gastrointestinales (SGI) se consideró cuando el paciente tuvo diarreas



líquidas, semilíquidas o pastosas tres días antes del diagnóstico de COVID-19 o en su evolución clínica durante el ingreso al hospital tras el diagnóstico.

La afectación hepática se definió por la existencia de alteraciones en las determinaciones de laboratorio para la evaluación de la función hepática que se ordenan de rutina a los pacientes ingresados en hospitales cubanos, como: transaminasa glutámico pirúvica (TGP; valor normal: 7-40 UI/L), transaminasa glutámico oxalacética (TGO; valor normal: 10-40 UI/L), gamma-glutamil transferasa (GGT; valor normal: 6-50 UI/L) y lactato deshidrogenasa (LDH; valor normal: 105-333 UI/L).

Para el diagnóstico de COVID-19 a todos los pacientes estudiados se les realizó la prueba de reacción en cadena a la polimerasa en tiempo real (PCR por sus siglas en inglés) en raspados nasofaríngeos.

Todos los exámenes de laboratorio fueron realizados con el paciente en ayunas usando las técnicas habituales estandarizadas en los laboratorios clínicos del país.

### Análisis y procesamiento estadístico de los datos

Para el análisis de la información se usó el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versión 17.0. Se utilizó el editor de textos Microsoft Word versión 2010 para la confección de la memoria escrita y la publicación de los resultados de la investigación.

Con el objetivo de establecer comparaciones entre valores medios se usó el estadígrafo t de Student. El umbral de significación usado fue de  $\alpha = 0.05$ . Se consideró significación estadística para todo valor de  $p < \alpha$ .

La construcción del modelo predictivo se realizó mediante la regresión logística binaria. Para

determinar el desempeño de las variables que conformaron el modelo se utilizó el método *backward*. La calibración del modelo se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Se tomó como referencia una significación de 0.05 para decidir sobre su utilidad (si  $p > 0.05$  el modelo es adecuado), lo que quiere decir que no hay diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo.

Con un gráfico ROC (en inglés, *Receiver Operating Characteristic*) se analizó el valor del área bajo la curva con intervalo de confianza de 95%.

### Consideraciones éticas

En la investigación se cumplió con los principios éticos de las investigaciones en humanos recogidos en la Declaración de Helsinki.<sup>7</sup> El diseño de esta investigación se discutió en el Consejo Científico y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital en el que se desarrolló el estudio.

## RESULTADOS

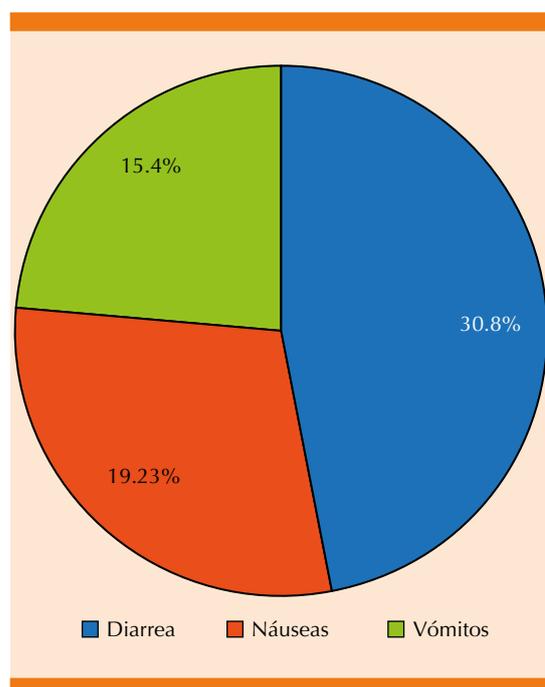
El **Cuadro 1** expone una caracterización de la muestra de estudio. La edad media encontrada fue de  $53.10 \pm 20.48$  años con predominio del grupo de edad de 40 a 60 años (38.4%) seguido del grupo de más de 60 años, que representó 34.6%.

En la muestra de estudio predominaron los pacientes del sexo masculino (51.9%) y los de color de piel blanca con 82.7%.

La **Figura 1** representa los síntomas gastrointestinales más frecuentes. La diarrea fue el síntoma gastrointestinal más frecuente en 30.8% de los casos, seguida por las náuseas en 19.2%. Ninguno de los pacientes tuvo síntomas severos de COVID-19 ni falleció.

**Cuadro 1.** Caracterización de la muestra

Variables	Media ± DE
Edad (años)	53.10 ± 20.48
<b>Núm. (promedio)</b>	
<b>Grupo de edad</b>	
18-39	14 (26.92)
40-60	20 (38.46)
Más de 60 años	18 (34.61)
<b>Sexo</b>	
Masculino	27 (51.90)
Femenino	25 (48.10)
<b>Color de la piel</b>	
Blanco	43 (82.70)
No blanco	9 (17.30)



**Figura 1.** Distribución de síntomas gastrointestinales en la muestra de estudio.

El **Cuadro 2** expone los valores medios de las determinaciones de laboratorio en relación con la existencia de síntomas gastrointestina-

les. Fue evidente la superioridad significativa de los valores medios de transaminasa glutámica pirúvica (TGP,  $p = 0.000$ ) y transaminasa glutámica oxalacética (TGO,  $p = 0.03$ ) de los pacientes con síntomas gastrointestinales sobre los que no tuvieron ninguno. No ocurrió lo mismo para la gamma-glutamil transferasa (GGT) y lactato deshidrogenasa (LDH,  $p > 0.05$ ).

El **Cuadro 3** muestra la asociación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática. El 38.4% de los pacientes tuvo elevación de las enzimas hepáticas estudiadas. De ellos, 70% reportó síntomas gastrointestinales ( $\chi^2 = 6.25$ ,  $p = 0.012$ ).

El **Cuadro 4** presenta un modelo de regresión logística binaria en aras de determinar la relación entre la afectación hepática y la existencia de síntomas gastrointestinales.

De las cuatro determinaciones de laboratorio estudiadas, la determinación de la TGP fue la que tuvo un aporte significativo al modelo ( $p = 0.004$ ), proponiendo que el aumento de la TGP estuvo ligado a la probabilidad de padecer síntomas gastrointestinales.

La **Figura 2** muestra la curva ROC para el valor de la TGP en el modelo de regresión logística. El área observada bajo la curva es de 0.88, con significación asociada con el estadígrafo calculado de 0.000.

## DISCUSIÓN

Con el objetivo de determinar la asociación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática se planteó la hipótesis de que los síntomas gastrointestinales de los pacientes estudiados al ingreso podrían estar relacionados con la afectación hepática provocada por el virus SARS-CoV-2.

**Cuadro 2.** Valores medios de las determinaciones de laboratorio en relación con la existencia de síntomas gastrointestinales

Determinaciones	Núm.	Media $\pm$ DE	t	IC95%	p
<b>TGP</b>					
Sin síntomas	22	23.18 $\pm$ 8.53	-4.39	12.31-29.45	0.000
Con síntomas	30	44.07 $\pm$ 21			
<b>TGO</b>					
Sin síntomas	22	26.91 $\pm$ 5.38	-2.21	0.86-17.31	0.031
Con síntomas	30	36 $\pm$ 18.60			
<b>GGT</b>					
Sin síntomas	22	45.64 $\pm$ 40.52	-1.84	2.91-54.30	0.07
Con síntomas	30	57.02 $\pm$ 57.02			
<b>LDH</b>					
Sin síntomas	22	317.05 $\pm$ 154.6	1.27	91.72-104.07	0.9
Con síntomas	30	310.08 $\pm$ 186.17			

t: t de Student; IC95%: intervalo de confianza a 95%.

**Cuadro 3.** Relación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática

	Existencia de síntomas		Total (núm.)	RPC (IC95%)	$\chi^2$	p
	Sí n = 25 (48.1%) Núm. (%)	No n = 27 (51.9%) Núm. (%)				
Afectación hepática						
No	11 (34.4)	21 (65.6)	32	0.49 (0.28-1.85)	6.25	0.012
Sí	14 (70)	6 (30)	20			

RPC: razón de productos cruzados; IC95%: intervalo de confianza a 95%.

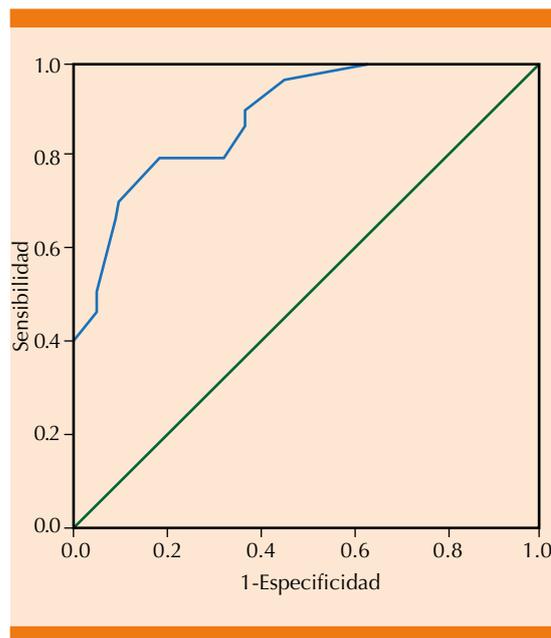
**Cuadro 4.** Determinaciones de laboratorio para evaluar afectación hepática y su relación con la existencia de síntomas gastrointestinales mediante un modelo de regresión logística binaria

Variables estudiadas	B	ET	Wald	gl	p	Exp (B)	IC95%		
							Inferior	Superior	
Paso 1 <sup>a</sup>	TGP	0.20	0.72	8.26	1	0.004	1.22	1.06	1.41
	TGO	0.02	0.35	0.45	1	0.50	1.02	0.95	1.09
	GGT	0.11	0.009	1.37	1	0.24	1.01	0.99	1.03
	LDH	0.00	0.003	0.23	1	0.87	1.00	0.99	1.00
	Constant	-7.27	2.5	8.40	1	0.004	0.001	-	-

<sup>a</sup> Variables entradas: TGP, TGO, GGT, LDH.

IC95%: intervalo de confianza a 95%; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; GGT: gamma-glutamil transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

$\chi^2$  (prueba de Hosmer-Lemeshow) = 7.60 y p = 0.47.



**Figura 2.** Curva ROC del valor de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en el modelo de regresión logística.

Desde que se comprobó en autopsias realizadas a pacientes que tuvieron la enfermedad que el virus puede encontrarse no solo en muestras de tejido de vías respiratorias sino también en el estómago, el intestino delgado, el páncreas y el hígado, se comenzó a prestar atención a las manifestaciones clínicas extrarrespiratorias de COVID-19. El descubrimiento del SARS-CoV-2 en muestras de heces fecales ha incrementado el estudio de este particular y según varios estudios, los síntomas gastrointestinales pueden estar presentes incluso en 25% de los casos de COVID-19.<sup>8</sup> En nuestra casuística predominó la diarrea, que constituye el síntoma gastrointestinal más frecuentemente reportado también por otros autores.<sup>9</sup>

El daño hepático no es infrecuente durante el COVID-19. Alrededor de 15 a 45% de los pacientes pueden mostrar algún tipo de lesión hepática.<sup>10,11</sup> Los resultados de nuestro estudio,

en los que 38.4% de los pacientes tuvo elevación de las enzimas hepáticas estudiadas, coinciden con lo anterior y superan a los de Chen y su grupo<sup>12</sup> que reportaron varios grados de daño hepático con elevación de las transaminasas y bilirrubina total en 28 y 18% de los casos, respectivamente.

Varios estudios han señalado que la afectación de la función hepática en pacientes con COVID-19 está en relación con varios mecanismos. Se ha planteado la teoría del ataque directo causado por el virus mismo al unirse a los receptores de la angiotensina 2 (ACE-2) presentes en el hígado.<sup>13-15</sup>

Otro de los mecanismos que relaciona la existencia de síntomas gastrointestinales y afectación hepática en este tipo de pacientes es la translocación intestinal provocada por la sepsis, que pudiera llevar al aumento de la permeabilidad de la pared intestinal donde juegan un papel fundamental los mecanismos de apoptosis celular a este nivel.<sup>16</sup>

En nuestro estudio fue evidente el aumento significativo de los valores medios de las determinaciones de laboratorio estudiadas para indicar afectación hepática en los individuos con síntomas gastrointestinales sobre los que no los manifestaron. De igual manera, existe asociación entre los pacientes con afectación hepática y síntomas gastrointestinales.

Entre las enzimas hepáticas, la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) ha sido la más estudiada en los pacientes con COVID-19, con elevaciones principalmente de carácter leve en la mayoría de los pacientes junto con la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina y albúmina. Cuando estas elevaciones han sido moderadas a severas la bibliografía consultada reporta correlaciones positivas con la severidad de la infección, así



como con mayor posibilidad de ingresos en sala de terapia intensiva.<sup>17,18</sup>

En este trabajo el valor de la enzima hepática TGP resultó un predictor significativo de la existencia de síntomas gastrointestinales, lo que ayudó a probar la hipótesis central de este trabajo acerca de la relación entre la afectación hepática provocada por el virus SARS-CoV-2 y los reportes de síntomas gastrointestinales en los pacientes estudiados.

En aras de suprimir el efecto de confusión de las reacciones adversas y la hepatotoxicidad potencial de los medicamentos antivirales prescritos en los esquemas terapéuticos en COVID-19,<sup>19</sup> las determinaciones de laboratorio estudiadas se realizaron antes de comenzar con ese tratamiento o en un tiempo menor de 24 horas desde su inicio.

Otro de los mecanismos implicados en la afectación hepática en el COVID-19 es la inflamación sistémica con aumento de las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias que incluyen la interleucina (IL) 1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, sobre todo en etapas tardías de la infección por el SARS-CoV-2 y en pacientes con síntomas severos.<sup>13,20</sup> En nuestro trabajo todos los pacientes tuvieron síntomas ligeros. No hubo ingresos en terapia intensiva ni fallecidos.

Teniendo en cuenta lo anterior no es desacertado pensar que los resultados de este trabajo demuestran la plausibilidad de que los síntomas gastrointestinales se relacionan con la elevación de las enzimas hepáticas a consecuencia de la infección por el virus causante del COVID-19.

Aunque serán necesarios más estudios con un número superior de variables para demostrar fehacientemente la afirmación anterior, este trabajo ratifica la importancia de las determina-

ciones, sobre todo las iniciales, de las enzimas hepáticas indicadas de rutina en las primeras horas del ingreso con vistas a estratificar clínicamente a los pacientes buscando datos clínicos como los síntomas gastrointestinales que en no pocas ocasiones se pasan por alto ante una enfermedad que ha sido etiquetada desde sus inicios como de causa respiratoria.

De acuerdo con la bibliografía consultada, este trabajo es el primero de su tipo que se realiza en nuestro medio en pacientes ingresados por COVID-19 en un hospital del centro de Cuba.

#### Limitaciones del estudio

El tamaño de la muestra usado constituye una limitación del estudio en cuanto a la potencia estadística, que es baja, aunque la precisión estadística obtenida fue adecuada. Se necesitarán estudios ulteriores con mayores tamaños de muestra y mayor cantidad de variables a estudiar para ratificar los resultados de esta investigación.

#### CONCLUSIONES

Hubo relación entre la existencia de síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en los pacientes estudiados con COVID-19.

#### REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses. A statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
4. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/>

- who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020
5. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Conferencia de Prensa. Cubadebate. Lunes 11 de mayo de 2020; Noticias de Salud.
  6. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
  7. ISCIII: 64ª Asamblea General. Declaración de Helsinki de la AMM -Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Fortaleza, Brasil: ISCIII; 2013. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fdevaluacion/fdevaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
  8. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: Is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (4): 335-7. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0
  9. Chen J, Zhu H, Wang D, Zheng Y, Xu J, Zhu G, et al. Clinical features of stool SARS-CoV-2 RNA positive in 137 COVID-19 patients in Taizhou, China. *SSRN Elec J* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3551383
  10. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>
  11. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
  12. 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 (10223): 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
  13. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, et al. SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1953-1966. DOI: 10.1056/NEJMoa030781
  14. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, Yuen KY, Sung JJ. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125: 1011-1017. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01215-0
  15. 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. DOI: 10.1002/path.1570
  16. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 335-337. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0
  17. Xu L, Liu J, Lu M, Yang M, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020. doi: 10.1111/liv.14435
  18. Chan H, Kwan A, To K-F, et al. Clinical significance of hepatic derangement in severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (14): 2148-2153. doi: 10.3748/wjg.v11.i14.2148
  19. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8: e17.
  20. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med* 2020; 8: e17 [PMID: 32185369]