

Artículo Original

Síntomas gastrointestinales y afectación hepática en pacientes diagnosticados con COVID-19

Gastrointestinal symptoms and liver involvement in patients diagnosed with COVID-19

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.624.017>

Iván Pimienta Concepción ^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0002-7623-7499>

Francisco Xavier Poveda Paredes ¹

<https://orcid.org/0000-0002-2009-3502>

Jhofre Vinicio Prado Quilambaqui ¹

<https://orcid.org/0000-0001-5858-9602>

Miguel Eduardo Ramos Argilagos ¹

<https://orcid.org/0000-0003-1428-625X>

Recibido: 24/01/2022

Aceptado: 30/04/2022

RESUMEN

Se identificó la relación entre los síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en pacientes diagnosticados con COVID-19. El daño hepático en estos pacientes puede ser causado por el virus que infecta directamente las células hepáticas, por ello se debe prestar más atención al estado de la función hepática de los pacientes con COVID-19. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes diagnosticados con COVID-19, pertenecientes a dos hospitales del cantón Ambato, de enero a julio de 2021. Se seleccionó una muestra no probabilística, de 125 pacientes con los siguientes criterios: no presentar afectación hepática, no estar bajo tratamiento con fármacos hepatotóxicos. Para identificar posible diferencia de medias entre los niveles de las determinaciones de TGP, TGO, GGT y LDH en los pacientes con y sin síntomas se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. Posteriormente, se realizó la prueba estadística Regresión logística binaria con el método Intro. La prueba de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow permitió evaluar el ajuste del modelo. Para todas las pruebas de hipótesis se empleó un nivel de significación del 5%.

Palabras clave: COVID-19, síntomas gastrointestinales, afección hepática, pacientes.

ABSTRACT

The relationship between gastrointestinal symptoms and liver involvement in patients diagnosed with COVID-19 was identified. Liver damage in these patients may be caused by the virus directly infecting liver cells, so more attention should be paid to the liver function status of COVID-19 patients. An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out in patients diagnosed with COVID-19, belonging to two hospitals in the Ambato canton, from January to July 2021. A non-probabilistic sample of 125 patients was selected with the following criteria: no liver involvement, no treatment with hepatotoxic drugs. To identify possible mean differences between the levels of TGP, TGO, GGT and LDH determinations in patients with and without symptoms, the Student's t-test was used for independent samples. Subsequently, the binary logistic regression statistical test was performed with the Intro method. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test allowed us to evaluate the fit of the model. For all hypothesis tests, a significance level of 5% was used.

Keywords: COVID-19, gastrointestinal symptoms, liver disease, patients.

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor de Correspondencia: ua.ivanpimienta@uniandes.edu.ec

Introducción

El principal síntoma clínico de la COVID-19 ha sido el respiratorio. No obstante, se han informado síntomas gastrointestinales (SIG) como diarrea, náuseas y vómitos. Se opina que los síntomas gastrointestinales pueden estar relacionados con mecanismos asociados con el daño hepático por SAR-SCoV-2, como la translocación intestinal. (Wang *et al.*, 2020). La revelación de SARS-CoV-2 en muestras de heces ha aumentado la investigación en esta área, y varios estudios han demostrado que los síntomas gastrointestinales pueden estar presentes hasta en un 25% de los casos de COVID-19. El daño hepático no es raro durante la enfermedad. Entre el 15% y el 45% de los pacientes pueden padecer de algún tipo de daño hepático (Fan *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020).

El epitelio del tracto gastrointestinal es un objetivo potencial para los virus. Xiao *et al.*, (2020) demostraron la expresión de la proteína de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), el principal receptor del SARS-CoV-2 y las nucleocápsidas virales en biopsias de la mucosa gástrica, duodenal y rectal de pacientes infectados (Xiao *et al.*, 2020). Se han identificado niveles anormales de ALT y AST entre un 14-50 % de los pacientes con COVID-19. Estos resultados podrían precisarse por un efecto directo sobre los hepatocitos mediado por la expresión del receptor ACE2 debido a la hepatotoxicidad secundaria a agentes antivirales como lopinavir/ritonavir y la inflamación mediada por el sistema inmune. (Zhang *et al.*, 2020)

Según las conclusiones preliminares de cinco hospitales de Madrid, los niveles elevados de transaminasas son uno de los indicadores de gravedad clínica (datos no publicados). De hecho, a diferencia de la ALT y la GGT, que aumentan más tarde y de forma no específica, la AST está predominantemente elevada al principio de la presentación clínica y muestra un fuerte valor predictivo de mal pronóstico. Se desconoce el efecto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, debido a esto se han iniciado varios registros y ensayos clínicos. El tratamiento de las infecciones del tracto urinario en la enfermedad hepática autoinmune (AIH) es clínicamente importante y se debe iniciar con cuidado la prednisolona u otras UMI para evaluar el riesgo/beneficio caso por caso si la infección está presente después del diagnóstico de HAI, base del caso. Para pacientes ya diagnosticados con HAI, se debe considerar reducir la dosis de azatioprina o micofenolato, especialmente en relación con la exacerbación de linfopenia, fiebre o neumonía relacionada con COVID-19; pero además, disminuir la dosis de prednisona en pacientes con altas dosis, manteniendo como mínimo 10 mg/día (Crespo *et al.*, 2020).

Algunos investigadores ya han desentrañado los mecanismos del daño hepático secundario a la infección por COVID-19. Parece que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) parece ser un agente clave en la lesión hepática. Esta metalopeptidasa, que sirve como receptor funcional para el SARS-CoV-2, no solo se localiza en la superficie del epitelio del tracto respiratorio (en las células alveolares pulmonares tipo II específicas de los pulmones), sino también en las células epiteliales del esófago superior, enterocitos del íleon y colon, en el corazón, testículos, células de los músculos lisos y el endotelio de los vasos sanguíneos pancreáticos, cerebrales y renales.

Además, también se observa un aumento de la expresión de ACE2 en los colangiocitos (59,7 % de las células) y en menor medida en los hepatocitos (2,6 % de las células). Esto demuestra que la infección por SARS-CoV-2 afecta la función hepática por citotoxicidad directa debido a la replicación continua del virus en las poblaciones celulares mencionadas anteriormente. Además, la expresión génica de la serina proteasa 2 transmembrana ACE2 junto con la enzima de escisión de aminoácidos básicos emparejados también se ha probado en colangiocitos y hepatocitos. Así, el SARS-CoV-2 puede ejercer un efecto citopático, ya sea por lisis y/o por inducción de necrosis y apoptosis. ACE2 juega un papel fundamental en las células huésped como receptor de la glicoproteína Spike-I de COVID-19 que finalmente conduce a la infección. Un hallazgo reciente reveló que el sistema renina-angiotensina y la vía de señalización del receptor activado por el proliferador de peroxisomas pueden incluso potenciar la infección en esta etapa.

Otra vía patológica responsable de la disfunción hepática en COVID-19 es una respuesta inflamatoria inmunológica. Este fenómeno ya ha sido confirmado por altos niveles de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva (CRP), ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), dímeros D, interleucina-6 (IL-6), IL-2), lo que sugiere un vínculo directo entre la presencia del síndrome de tormenta de citocinas y la gravedad de la enfermedad. Además, no se puede omitir la anoxia hepática durante el curso de la insuficiencia respiratoria relacionada con el SARS-CoV-2. Por otro lado, los agentes antivirales en el tratamiento de la COVID-19 (lopinavir, ritonavir, ramdevpir, umifenovir) o los antibióticos utilizados en el caso de infecciones bacterianas coexistentes, los antipiréticos o los esteroides también pueden causar un deterioro de la función hepática. Es más, los trastornos hepáticos crónicos son factores causales independientes bien conocidos de la COVID-19 grave (Cichoż-Lach & Michalak, 2021)

Desafortunadamente, según los datos disponibles, es difícil predecir qué enfermedades del hígado son más peligrosas. Es de destacar que los productos biológicos como tocilizumab y baricitinib administrados en casos graves de COVID-19 pueden provocar una reactivación de la infección por VHB. Por lo tanto, estos pacientes requieren una supervisión especial. Por otro lado, un vínculo potencial entre la infección por SARS-CoV-2 y las patologías hepáticas colestásicas sigue siendo un campo sin explorar (Cichoż-Lach & Michalak, 2021). En este trabajo se intenta identificar posible relación entre los síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en pacientes diagnosticados con COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes diagnosticados con COVID-19, pertenecientes a dos hospitales del cantón Ambato, de enero a julio de 2021. Se seleccionó una muestra no probabilística, de 125 pacientes con los siguientes criterios: no presentar afectación hepática, no estar bajo tratamiento con fármacos hepatotóxicos.

Seguidamente, se revisaron las historias clínicas de los pacientes para obtener la información requerida. Se consideraron los síntomas gastrointestinales siguientes: diarreas, vómitos y náuseas, con aparición máxima de tres días anteriores al diagnóstico de COVID-19 o durante su ingreso en el hospital tras ser diagnosticado el paciente; en el caso de la diarrea, se tuvo en cuenta aquellas líquidas y semilíquidas pastosas. Se definió la afectación hepática en caso de existir alteraciones en las determinaciones de laboratorio de: 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).

Fueron empleadas medidas resumen para variables cualitativas tales como las frecuencias absolutas y los porcentajes; para las variables cuantitativas se usó la media y la desviación estándar al cumplirse los supuestos de

normalidad e independencia de las observaciones; además esas estimaciones puntuales se acompañaron de las estimaciones por intervalos de confianza para lo cual se utilizó un nivel de confianza del 95%.

Con el propósito de identificar posible diferencia de medias entre los niveles de las determinaciones de TGP, TGO, GGT y LDH en los pacientes con y sin síntomas, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes, previa comprobación del cumplimiento de los supuestos tales como existencia de distribución normal de las observaciones (a través de la prueba no paramétrica Kolmogorov-Smirnov que arrojó un p-valor= 0,673), la homogeneidad de varianzas (a través de la prueba de Levene cuyo valor fue de 0,841 y la independencia de observaciones dada por el diseño del estudio.

Posteriormente, se realizó la prueba estadística Regresión logística binaria con el método Intro. La prueba de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow permitió evaluar el ajuste del modelo. Para todas las pruebas de hipótesis se empleó un nivel de significación del 5%. La información se resumió en tablas y figuras para su mejor comprensión. Además, para la variable TGO se construyó una curva ROC y se analizó el valor de su área bajo la curva. Se cumplió en todo momento con los principios éticos de las investigaciones en humanos recogidos en la Declaración de Helsinki y los datos se emplearon de forma anónima.

Resultados

En relación con las características generales de los pacientes del estudio, del total predominó el grupo de edad de 40-59 años (40,8% y n= 51), seguido del de 60 y más años (37,6% y n= 47); el grupo de 18-38 años fue el menos representado. El sexo que mayor frecuencia mostró fue el masculino, con un 51,2% (n= 64). El color de la piel no blanco predominó, con un 54,4% (n= 68).

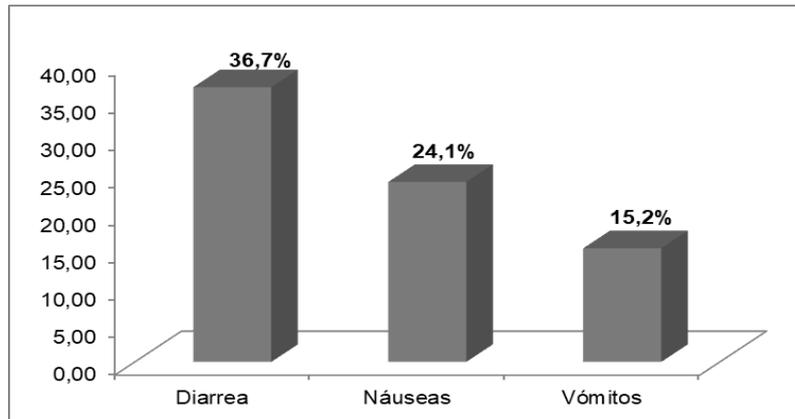


Figura 1. Pacientes según presencia de síntomas gastrointestinales más frecuentes.

Los síntomas gastrointestinales se presentaron en el 63,2% de los pacientes (n= 79); de ellos el 36,7% correspondió a las diarreas (n= 29), seguida de las náuseas y los vómitos, con 24,0% y 15,2% respectivamente (Figura 1).

Tabla 1. Estimación puntual de la media y desviación estándar y prueba estadística de las determinaciones en pacientes con y sin síntomas gastrointestinales.

Determinaciones	Media ± DE	Diferencia de medias	IC 95%	
			Inferior	Superior
TGP				
Con síntomas	45,1 ± 10,2	17,3*	13,4	21,3
Sin síntomas	27,8 ± 11,8			
TGO				
Con síntomas	37,7 ± 6,1	10,3*	7,4	13,2
Sin síntomas	27,4 ± 8,7			
GGT				
Con síntomas	55,3 ± 34,5	10,5	-1,4	22,4
Sin síntomas	44,8 ± 28,9			
LDH				
Con síntomas	314,9 ± 4,0	1,7	-0,7	2,7
Sin síntomas	312,9 ± 5,1			

Nota: *: p-valor < 0,05.

Resulta apreciable en la tabla 1 que existió suficiente evidencia, desde el punto de vista estadístico, para afirmar que hay diferencia de media entre los valores de la determinación de la TGP (t= 8,64, p-valor= 0,000, Diferencia de medias= 17,3 e IC 95%: 13,4 a 21,3 UI/L) y la TGO (t= 7,07, p-valor= 0,000, Diferencia de medias= 10,3 e IC 95%: 7,4 a 13,2 UI/L) en pacientes con y sin síntomas.

No hubo suficiente evidencia para afirmar que existió diferencia de medias en la determinación de la GGT ($t=1,74$, $p\text{-valor}=0,084$, Diferencia de medias= 10,5 e IC 95%: -1,4 a 22,4 UI/L) ni la LDH ($t=81,64$, $p\text{-valor}=0,233$ Diferencia de medias= 1,7 e IC 95%: -0,7 a 2,7 UI/L) en pacientes con o sin síntomas.

Tabla 2. Presencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con y sin afectación hepática

Afectación hepática	Síntomas gastrointestinales	OR	Prueba estadística	
			χ^2	p-valor
Sí	35 (68,6%) ¹	4,3	14,3	0,000*
No	25 (33,8%) ¹			
IC 95%: 1,0 - 9,2				

Nota: 1: porcentaje calculado con base al total de pacientes con afectación hepática (n= 51) y sin afectación hepática (n= 74), *: p-valor < 0,05.

La afectación hepática y su relación con los síntomas gastrointestinales puede verse en la tabla 2. La elevación de las enzimas hepáticas estuvo presente en el 40,8% (n= 51) del total de casos estudiados; de ellos el 68,6% presentó síntomas gastrointestinales (n= 35). Hubo suficiente evidencia para afirmar que los síntomas gastrointestinales y la afección hepática estuvieron asociados ($X^2=14,3$, $p\text{-valor}=0,000$ e IC 95%: 1,0 a 9,2).

Para determinar la asociación entre la afectación hepática y los síntomas gastrointestinales se realizó la regresión logística y, de las cuatro determinaciones solamente la que resultó estadísticamente significativa en el modelo fue la TGP ($p\text{-valor}=0,012$, $\text{Exp}(\beta)=2,13$ e IC 95%: 1,45 a 2,36). Esto significa que el aumento de los valores de la TGP está unido al aumento de la probabilidad de padecer síntomas gastrointestinales. El modelo tuvo un buen ajuste ($p=0,574$).

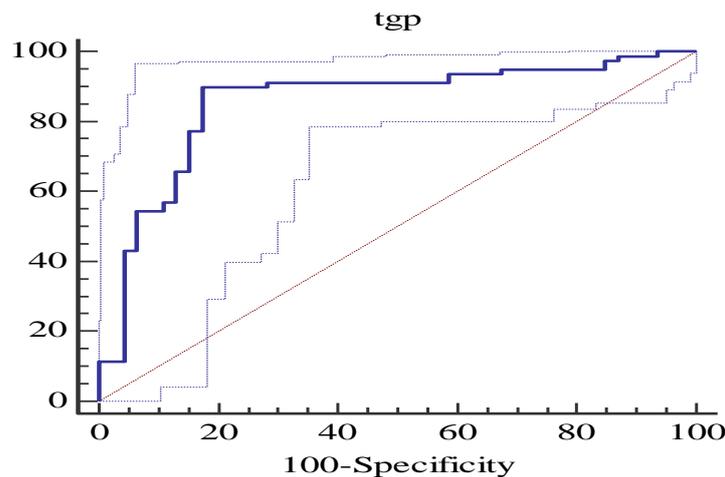


Figura 2. Curva ROC de la determinación de la TGP en el modelo de regresión logística.

En la figura 2, se observan los valores de la TGP en la curva ROC. El área bajo la curva fue de 0,85 ($p\text{-valor}=0,000$ e IC 95%: 0,79 a 0,91) lo cual significa que existe un 85% de probabilidad de clasificar correctamente un par de pacientes con síntomas gastrointestinales y sin síntomas gastrointestinales, seleccionados al azar de la población mediante los resultados de las determinaciones de la TGP.

Discusión

Más de 20 publicaciones hasta la fecha reportaron niveles anormales de aminotransferasas en pacientes con COVID-19. (Zhang *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020; Di Maira & Berenguer, 2020) Varios investigadores, en diferentes estudios, informaron una correlación entre la gravedad de COVID-19 y el grado de disfunción hepática (Guan *et al.*, 2020).

En nuestro estudio hubo suficiente evidencia para afirmar que los síntomas gastrointestinales y la afección hepática estuvieron asociados, coincidentemente, en un informe de Shanghai, el 50,7 % de los pacientes presentaron LFT elevados en el momento de la hospitalización. Curiosamente, estos tenían más probabilidades de tener fiebre de grado moderado a alto en comparación con los pacientes con LFT normal (44 % frente a 27,4 %; $p=0,035$) (Fan *et al.*, 2020).

Por otro lado, los casos leves y moderados experimentaron solo valores discretos de LFT anormales. Estos informes respaldan el concepto de que la gravedad de la enfermedad y la edad avanzada predisponen a una lesión hepática más grave por COVID-19. Según esta serie de casos, los pacientes con COVID-19 grave y afecciones hepáticas preexistentes, pero también los pacientes de edad avanzada, deben someterse a vigilancia y enfoques terapéuticos personalizados para posibles lesiones hepáticas (Alqahtani & Schattenberg, 2020; Li *et al.*, 2020).

Estos informes destacaron que más allá del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), un curso complicado de la enfermedad o incluso la infección viral en sí misma puede conducir a la participación de otros órganos y la falla multiorgánica. El hígado es el órgano principal para la desintoxicación y el metabolismo, y es imperativo mantener una función óptima para utilizar todas las modalidades terapéuticas disponibles en el tratamiento de la COVID-19. La función hepática anormal requiere evaluación clínica, vigilancia continua y, potencialmente, terapia específica. Para respaldar la toma de decisiones clínicas y optimizar el resultado en el tratamiento de la COVID-19, será crucial comprender claramente los posibles mecanismos involucrados en la lesión hepática (Alqahtani & Schattenberg, 2020).

En nuestro estudio los síntomas gastrointestinales se presentaron en el 63,2% de los pacientes (n= 79); de ellos el 36,7% correspondió a las diarreas (n= 29), seguida de las náuseas y los vómitos, con 24,0% y 15,2% respectivamente. Esto puede deberse a que los pacientes con COVID-19 tienen una alta prevalencia de lesión hepática, y aquellos que la desarrollan tienen un mayor riesgo de gravedad y mortalidad. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a cualquier disfunción hepática durante el tratamiento de estos pacientes. (Yadar *et al.*, 2021) Por otro lado, la función hepática anormal en pacientes con COVID-19 posiblemente sea multifactorial; es decir, lesión hepática inducida por fármacos (DILI), replicaciones del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo en el hígado (Qi *et al.*, 2020).

y diafonía interorgánica en la inflamación aguda. Los estudios publicados sobre COVID-19 han demostrado que entre el 37,2 % y el 76,3 % de los pacientes tienen una función hepática anormal. De manera similar, la prevalencia de lesión hepática se informa en aproximadamente el 20 a 45% de los pacientes. En general, entre el 7,14 % y el 64,15 El % de los pacientes con COVID-19 tenían niveles elevados de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamilttransferasa (GGT) y bilirrubina, mientras que la albúmina se redujo a 27,9–33,0 g/L en pacientes que no sobrevivieron. Además, los pacientes con COVID-19 con enfermedad hepática crónica (CLD) podría desarrollar hígado descompensado como una respuesta inflamatoria sistémica inducida por COVID-19. La prevalencia de CLD fue del 4% (95% CI 1.5 a 6.4, I 2 = 89%) entre pacientes con COVID-19, siendo la cirrosis y la hepatitis B las más comunes (Yadar *et al.*, 2021).

Vale resaltar que otro mecanismo de daño hepático en COVID-19 es la inflamación sistémica con concentraciones séricas aumentadas de citocinas proinflamatorias, incluidas las interleucinas (IL) 1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, particularmente en pacientes con síntomas graves y en etapas tardías de infección por SARS-CoV-2 (Musa, 2020; Pérez *et al.*, 2020).

Finalmente, se identificó la relación entre los síntomas gastrointestinales y la afectación hepática en pacientes diagnosticados con COVID-19. Como se ha visto hasta aquí, el daño hepático en pacientes con COVID-19 puede ser causado por el virus que infecta directamente las células hepáticas. Se debe prestar más atención al estado de la función hepática de este grupo importante de pacientes. En pacientes con enfermedades hepáticas, por un lado, se debe priorizar la atención a los cambios en la enfermedad hepática primaria, y se debe intensificar el seguimiento y evaluación de la función hepática en pacientes con enfermedades graves durante el tratamiento. Por otro lado, debemos identificar cuidadosamente las causas del daño hepático en combinación con los cambios fisiopatológicos provocados por la COVID-19. Por tanto, sobre la base del tratamiento activo de la enfermedad primaria, se debe administrar un tratamiento de protección hepática para reducir el daño hepático.

Conflicto de intereses

No se presenta conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la red de salud asistencial de Ambato.

Referencias

- Alqahtani, S. A., & Schattenberg, J. M. (2020). Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European gastroenterology journal*, 8(5), 509–519. <https://doi.org/10.1177/2050640620924157>
- Cichoż-Lach, H., & Michalak, A. (2021). Liver injury in the era of COVID-19. *World journal of gastroenterology*, 27(5), 377–390. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.377>
- Crespo, J., Iglesias-García, J., Hinojosa Del Val, J. E., García García, F., Gil de Miguel, Á., Fernández Carrillo, C., Ampuero, J., & Pérez-Cuadrado Martínez, E. (2020). COVID-19 and the digestive system: protection and management during the SARS-CoV-2 pandemic. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 112(5), 389–396. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7128/2020>
- Di Maira, T., & Berenguer, M. (2020). COVID-19 and liver transplantation. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 17(9), 526–528. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0347-z>

- Fan, Z., Chen, L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian, C., Zhang, Y., Huang, S., Zhanju, L., & Cheng, J. (2020). Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(7), 1561-1566. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., & China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Li, L., Li, S., Xu, M., Yu, P., Zheng, S., Duan, Z., Liu, J., Chen, Y., & Li, J. (2020). Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. *MedRxiv*, Preprint 2028.20028514. <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20028514>
- Musa, S. (2020). Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab Journal of Gastroenterology*, 21(1), 3-8. <http://doi.org/10.1016/j.ajg.2020.03.002>
- Pérez-Fernández, G. A., Isidor-Santana, G., & Martín-Rodríguez, L. (2020). Gastrointestinal symptoms and liver damage in patients with the diagnosis of COVID-19 in Santa Clara, Cuba. *Medicina Interna de México*, 36(5), 633-640. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=95750> (Acceso diciembre 2021).
- Qi, X., Liu, C., Jiang, Z., Gu, Y., Zhang, G., Shao, C., Yue, H., Chen, Z., Ma, B., Liu, D., Zhang, L., Wang, J., Xu, D., Lei, J., Li, X., Huang, H., Wang, Y., Liu, H., Yang, J., Pan, H., & Dong, J. (2020). Multicenter analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 who develop liver injury. *Journal of hepatology*, 73(2), 455–458. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.010>
- Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., Fan, Y., & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious diseases*, 20(4), 425–434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), 1831–1833.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Yadav, D. K., Singh, A., Zhang, Q., Bai, X., Zhang, W., Yadav, R. K., Singh, A., Zhiwei, L., Adhikari, V. P., & Liang, T. (2021). Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 70(4), 807–809. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>
- Zhang, C., Shi, L., & Wang, F. S. (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(5), 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1)
- Zhang, B., Zhou, X., Qiu, Y., Song, Y., Feng, F., Feng, J., Song, Q., Qingzhu, J., & Wang, J. (2020). Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PloS one*, 15(7), e0235458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235458>