










## Compromiso renal y digestivo en infecciones por COVID-19

### *Renal and digestive engagement in COVID-19 infections*

 Roberto C. Navarro-Quiroz<sup>1</sup>,  Linda Atencio-Ibarra<sup>2,3</sup>,  Juan Carlos Herrera Usuga<sup>4</sup>,  
 Laura María Osorio Ospina<sup>5</sup>,  Kelvin Fernando Navarro Quiroz<sup>3</sup>,  Yiner Camilo Potes Rodríguez<sup>6</sup>,  
 Lorena Gómez Escorcía<sup>2,3</sup>,  Gustavo Aroca Martínez<sup>2,3</sup>,  Elkin Navarro-Quiroz<sup>2,7</sup>

<sup>1</sup>CMCC-Centro de Matemática, Computação e Cognição, Laboratório do Biología Computacional e Bioinformática-LBCB, Universidade Federal do ABC, Sao Paulo, Brazil.

<sup>2</sup>Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

<sup>3</sup> Unidad Renal, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

<sup>5</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington, Barranquilla, Colombia.

<sup>6</sup> Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali seccional Palmira, Palmira, Colombia.

<sup>7</sup> Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Puerto Colombia, Colombia.

#### Resumen

La infección por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha causado una de las emergencias epidemiológicas más grandes de los últimos 10 años y sus efectos patológicos son aún estudiados. Por lo anterior, resulta importante describir los mecanismos asociados al compromiso renal y digestivo en la infección por SARS-CoV-2.

Los mecanismos patológicos en tejido renal y en intestino causados por la infección por SARS-CoV-2 son propios del tropismo viral por células de estos sistemas y de los mecanismos citopáticos de etapa lítica de la infección, con una liberación continua de viriones que favorece la generación de un entorno inflamatorio con la consecuente secreción descontrolada de citoquinas proinflamatorias que conducen a la infección entérica del intestino y a las alteraciones en el riñón.

**Palabras clave:** SRAG-CoV-2, COVID-19, enfermedades renales, infecciones por coronavirus, enfermedades gastrointestinales.

doi: <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.427>

#### Abstract

Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) has caused one of the largest epidemiological emergencies in the last 10 years and its pathological effects are still studied. Due to the aforementioned, it is important to describe the mechanisms associated with renal and digestive compromise in SARS-CoV-2 infection.

The pathological mechanisms in kidney tissue and in the intestine caused by SARS-CoV-2 infection are characteristic of the viral tropism by cells of these systems and of the lymphocytic mechanisms of the lytic stage of the infection, with a continuous release of virions that favors the generation of an inflammatory environment with the consequent uncontrolled secretion of proinflammatory cytokines that lead to enteric infection of the intestine and alterations in the kidney.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, kidney diseases, coronavirus infections, gastrointestinal diseases.

doi: <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.427>

## Introducción

El 31 de diciembre de 2019, se identificaron 27 casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China<sup>1</sup>; el agente causal se identificó a partir de muestras de hisopos de garganta reali-

zadas por el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) el 7 de enero de 2020, y posteriormente se denominó Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). La enfermedad fue nombrada COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup>.



**Citación:** Navarro-Quiroz RC, Atencio-Ibarra L, Herrera Usuga JC, Osorio Ospina LM, Navarro Quiroz KF, Potes Rodríguez YC, et al. Compromiso renal y digestivo en infecciones por COVID-19. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl. 2):259-272. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.427>

**Correspondencia:** Roberto Navarro Quiroz, robertenavarro@gmail.com

**Recibido:** 14.04.20 • **Aceptado:** 18.05.20 • **Publicado en línea:** 15.05.20

Los pacientes suelen presentar fiebre y síntomas respiratorios; entre lo que más se reconoce está el daño alveolar difuso y la insuficiencia respiratoria aguda. Estas son las características principales de COVID-19; sin embargo, algunos pacientes también tienen manifestaciones de pérdida de función renal<sup>3</sup>, creatinina sérica basal elevada, BUN basal elevada, proteinuria, hematuria<sup>4</sup>, gastrointestinales con diarrea, vómitos y dolor abdominal<sup>5</sup>. Los estudios han identificado el ARN del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos anales/rectales<sup>6</sup> y muestras de heces<sup>7-9</sup> de pacientes con Covid-19, incluso después de la eliminación del virus en el tracto respiratorio superior<sup>6</sup>.

Por otra parte, la enfermedad renal crónica (ERC) se encuentra con frecuencia en la población general y representa un riesgo de aumento de la morbilidad viral. Se estima que aproximadamente el 15% de los adultos estadounidenses (37 millones de personas) tienen ERC<sup>10</sup>.

Además, se ha descrito que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es receptora del SARS-CoV-2. Dicha enzima se expresa en las células epiteliales gastrointestinales y en células renales, entre otras células<sup>11</sup>, lo que hace a estas células un blanco de los efectos patológicos del SARS-CoV-2 que en la actualidad aún no se han esclarecido por completo<sup>12</sup>.

De lo anterior, se puede deducir que los pacientes con enfermedades renales crónicas (ERC) se encuentran entre los grupos más vulnerables al SARS-CoV-2. En efecto, el riñón es uno de los órganos que se puede afectar por la infección y conducir así a una baja inmunidad, por lo que los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Ministerio de Salud colocan a las personas que tienen una de las ERC entre las más susceptibles a COVID-19<sup>13</sup>.

Por lo anteriormente mencionado, resulta importante un levantamiento del conocimiento del mecanismo fisiopatológico de la infección por COVID-19 que compromete los riñones y el sistema digestivo.

## Metodología

Fue realizada una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed y Web of Science, además fue usado el motor de búsqueda bibliográfico Google Scholar. Los términos buscados fueron: COVID-19 infection, SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus nephropathy, pathophysiology of SARS-CoV-2 viral infection, y Gastrointestinal symptoms.

## Genoma

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo y es taxonómicamente miembro del género *Betacoronavirus* que cuenta actualmente con 15 miembros, del subgénero *Sarbecovirus* con dos miembros (coronavirus agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio y coronavirus agudo severo del síndrome respiratorio 2). Se estima el tamaño del genoma en 29,9 kb y porcentaje de GC 38,0, contando con 11 genes y 12 proteínas (poliproteína orf1ab, poliproteína orf1a, glicoproteína de superficie, ORF3a, proteína de envoltura [E], glicoproteína de membrana [M], ORF6, proteína ORF7a, ORF7b, ORF8, [N] fosfoproteína de nucleocápside, proteína ORF10)<sup>14</sup>.

Hasta la fecha, el modelo molecular ha revelado por la tecnología de secuenciación de próxima generación que 2019-nCoV comparte aproximadamente el 79% de la secuencia identificada con SARS-CoV, indicativo de estos 2 linajes B β-coronavirus altamente homólogos y enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), anteriormente conocido como un receptor de entrada para el SARS-CoV, se confirmó exclusivamente en la infección 2019-nCoV a pesar de las mutaciones de aminoácidos en algunos dominios clave de unión al receptor<sup>15</sup>.

Es ampliamente aceptado que la transmisibilidad y la patogénesis humana del coronavirus dependen principalmente de las interacciones, que incluyen la unión del virus, el reconocimiento del receptor, la escisión de proteasas y la fusión de membranas, de su dominio de unión al receptor de glicoproteína (proteína S) del segmento transmembrana, receptores celulares específicos (ACE2) y serina proteasa

transmembrana celular huésped (TMPRSS), con afinidad de unión 2019-nCoV aproximadamente el 73% del SARS-CoV<sup>16</sup>.

El análisis bioinformático sobre los datos de transcriptómicas de células individuales disponibles del pulmón humano y el sistema gastrointestinal normales mostró intensa expresión de ACE2, y reveló que ACE2 no solo se expresa altamente en las células AT2 del pulmón, sino también en las células epiteliales estratificadas superiores y estratificadas del esófago y en los enterocitos absorbentes del íleon y el colon<sup>17</sup>.

Por otro lado, debido al aumento de la permeabilidad de las paredes gastrointestinales al patógeno, los síntomas entéricos como la diarrea se producirán por la malabsorción de enterocitos invadidos, lo que en teoría indica que el sistema digestivo podría ser vulnerable a la infección por COVID-19.

Sin embargo, el mecanismo exacto del síntoma gastrointestinal inducido por COVID-19 es en gran medida difícil de entender. Con base en estas consideraciones, las estrategias basadas en ACE2 contra COVID-19, como las proteínas de fusión ACE2 y los inhibidores TMPRSS2, deben acelerarse en la investigación y el desarrollo clínico para el diagnóstico, la profilaxis o el tratamiento<sup>5</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa principalmente en factores epidemiológicos (antecedentes de contacto), manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio (hemograma, tomografía computarizada de tórax y examen virológico)<sup>18</sup>. Cabe destacar que se han desarrollado varios ensayos de detección de ácido nucleico COVID-19; utilizan la reacción en cadena de la polimerasa fluorescente, las técnicas de polimerización de anclaje de sonda, y la secuenciación genética también se ha utilizado. La Organización Mundial de la Salud ha designado laboratorios de referencia en diferentes países<sup>19</sup>.

Igualmente, en Singapur se ha desarrollado una prueba serológica que permitió la detección<sup>20</sup> y aún

en todo el mundo se continúan desarrollando métodos de detección más sensibles y convenientes.

Ahora bien, la confirmación de casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2 se realiza mediante la detección de secuencias virales con pruebas de amplificación de ácido nucleico como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés Reverse transcription polymerase chain reaction)<sup>21</sup>.

Se ha utilizado el primer *forward* dirigido al gen que codifica la proteína E de la envoltura viral, la cual es común para el subgénero Sarbecovirus; el segundo utiliza dos fuegos de iniciadores dirigido al gen RdRp que codifica la ARN polimerasa dependiente de ARN que es utilizado por el virus para la retrotranscripción, y el tercero se dirige al gen de la nucleocápside (N)<sup>21</sup>. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo ensayo de rRT-PCR dirigido a una región diferente del gen RdRp/Hel del SARS-CoV-2 que mostró una mayor sensibilidad y especificidad que el ensayo de RdRp-P2<sup>22</sup>.

Se encuentra disponible en el mercado y validada una oferta variada de test para el uso diagnóstico in vitro (GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit [OSANG Healthcare Co., Ltd, Corea del Sur]; coronavirus PCR en tiempo real genesig® [COVID-19] [genesig, Reino Unido]; Ensayo Allplex™ 2019-nCoV [Seegene, Corea del Sur], etc.), en tanto que el contar con diagnósticos altamente sensibles y específicos es clave para la identificación de casos, el rastreo de contactos, la identificación de la fuente animal y la implementación de medidas de control para detener la pandemia<sup>23-25</sup>.

## Nefropatía por coronavirus

Se ha descrito que el trastorno renal es común en pacientes infectados con coronavirus<sup>26,27</sup>, lo que ha sido confirmado por estudios como el realizado por Li y colaboradores<sup>27</sup>. Estos observaron la función renal en 59 pacientes infectados con COVID-19; 28 fueron diagnosticados como casos graves y tres murieron. Este estudio informó proteinuria en el 63% de pacientes, valores elevados de creatinina,

nitrógeno ureico en suero en el 27% de los pacientes, y la tomografía de los riñones de 27 pacientes mostró inflamación y edema del parénquima renal en todos pacientes (100%)<sup>3</sup>.

Asimismo, una investigación en corte de 701 sujetos con coronavirus positivos ingresados en un hospital en Wuhan (2020) mostró la presencia de proteinuria en el 43,9%, creatinina en suero en el 14,4%, hematuria en el 26,7%, nitrógeno ureico en sangre elevado (BUN) en el 13,1%, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el 13,1% y lesión renal aguda en el 5,1% de individuos infectados de pacientes<sup>4,28</sup>.

Por otra parte, en un estudio de caso clínico de pacientes infectados por COVID-19 en Barranquilla, Colombia, se halló que uno de ellos presentaba antecedentes de síndrome de Prader Willi asociado a retraso mental, obesidad, diabetes no controlada, asma e hipotiroidismo; los demás pacientes mostraron una disminución de linfocitos al tercer de estar (4,1%), BUN 32 mg/dl, urea 68,48 mg/dl y creatinina de 4,1 mg/dl; en cuanto a la evolución, se presentó oliguria e hiperazoemia, por lo que se adicionó al tratamiento metilprednisolona y aporte de líquidos endovenosos por falla hepática con solución salina hipotónica al 0,45% más bicarbonato por el estado de acidosis metabólica<sup>29</sup>.

## Compromiso renal en la infección por COVID-19

En las infecciones por SARS y MERS-CoV, la lesión renal aguda (IRA) se desarrolló en 5 a 15% de los casos y tuvo una alta tasa de mortalidad (60-90%), en tanto que para la infección por SARS-CoV-2 los primeros informes sugieren una menor incidencia (3-9%) de la infección respiratoria aguda (IRA)<sup>30-32</sup>.

Sin embargo, algunos informes han mostrado una mayor frecuencia de anomalías renales, como lo evidencia un estudio en 59 pacientes con COVID-19, donde se encontró que el 34% de los enfermos desarrollaron albuminuria masiva el primer día de ingreso; el nitrógeno ureico en sangre se elevó en un 27% en general; la tomografía computarizada de los riñones mostró una densidad reducida, lo que

sugiere inflamación y edema; el 63% desarrolló proteinuria durante su estadía en el hospital, y dos tercios de los pacientes murieron<sup>3</sup>.

Por su parte, Cheng y colaboradores realizaron un análisis de supervivencia de 701 pacientes con enfermedad renal e infección por COVID-19, donde se demostró que la insuficiencia renal tenía un mayor riesgo para la mortalidad en pacientes infectados con el COVID-19; a su vez, el modelo de regresión de Cox mostró que la lesión renal aguda, la proteinuria, la hematuria, la creatinina plasmática elevada y el nitrógeno ureico fueron factores de riesgo independientes para predecir la mortalidad de los pacientes<sup>4</sup>.

En cuanto a los mecanismos patológicos que se asocian a un mal pronóstico para pacientes con enfermedad renal y COVID-19, se encuentran el equilibrio electrolítico que puede estar afectado por la diarrea y la fiebre o la disminución de la ingesta de líquidos en personas mayores; asimismo, la deshidratación tiene varias consecuencias en el riñón, principalmente la reducción de la tasa de filtración glomerular y la lesión renal aguda.

Aunque la deshidratación es reversible, la isquemia persiste como shock, y la necrosis tubular aguda puede ocurrir, así como otros mecanismos propuestos que comprenden sepsis por COVID-19, que puede inducir el síndrome de tormenta de citoquinas; y los complejos inmunes y anomalías inmunológicas específicas inducidas por virus son posibles<sup>33</sup>. Otro mecanismo que puede explicar la insuficiencia renal en pacientes con infección por COVID-19 es el uso inapropiado de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos<sup>34</sup>.

Adicionalmente, los mecanismos citopáticos como la rabdomiólisis y la hipoxia también son posibles, debido a los efectos citopáticos de la infección viral al riñón en las células tubulares y el intersticio o glomérulos, como se describió previamente<sup>11,35</sup>.

Los estudios arriba mencionados han mostrado el tropismo viral del COVID-19 y, además, revelan que este puede ingresar a las células renales a través de los receptores ACE2 (angiotensina que convierte la

enzima II). Estos receptores ACE2 se presentan ampliamente en las células renales; igualmente, se expresan en varias partes del tracto gastrointestinal como el duodeno y el intestino delgado; en cuanto al tracto pulmonar, han mostrado que allí su expresión es casi 100 veces mayor (Figuras 1 y 2).

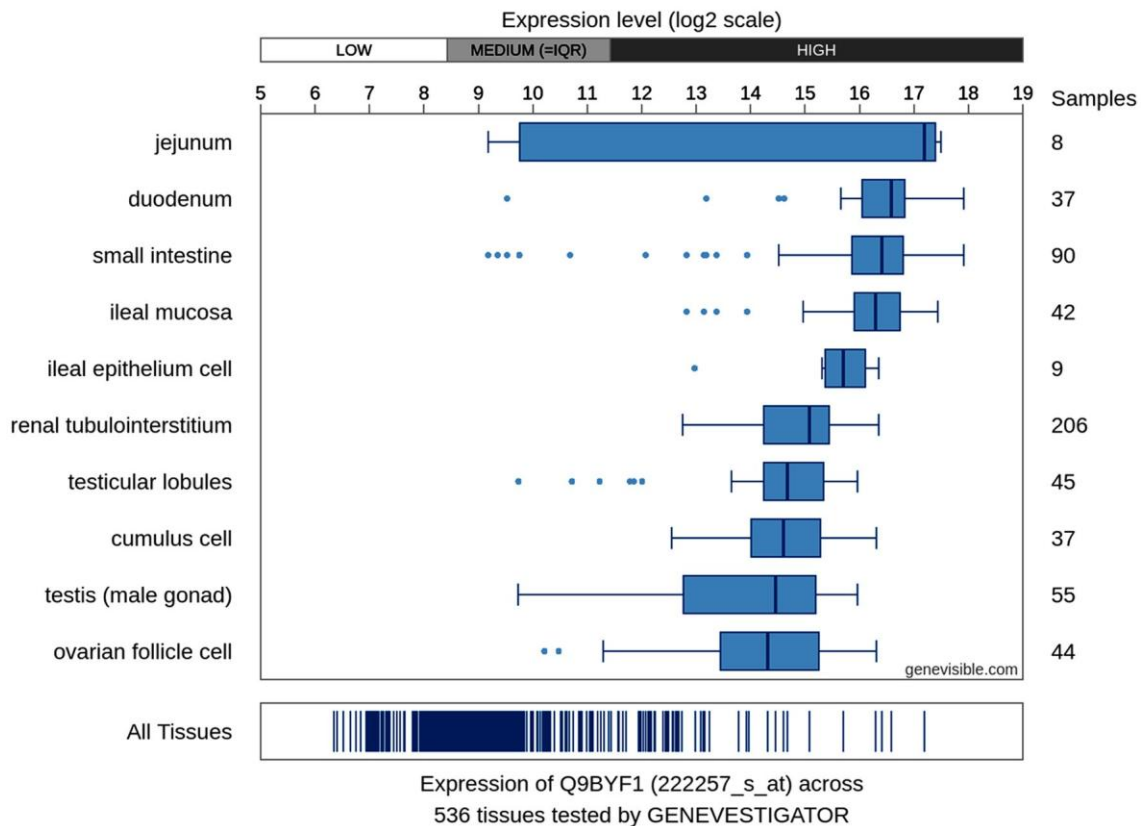
En resumen, la afectación renal en la COVID-19 (coronavirus-nefropatía) tiene una etiología compleja; sin embargo, la lesión renal aguda en la COVID-19 es fuertemente asociada con una mayor mortalidad y morbilidad y es un indicador que tiene que ser valorado para la supervivencia con infección por coronavirus<sup>28</sup>.

Los resultados de estudio de histopatológicos en riñón en pacientes infectados por COVID-19 mos-

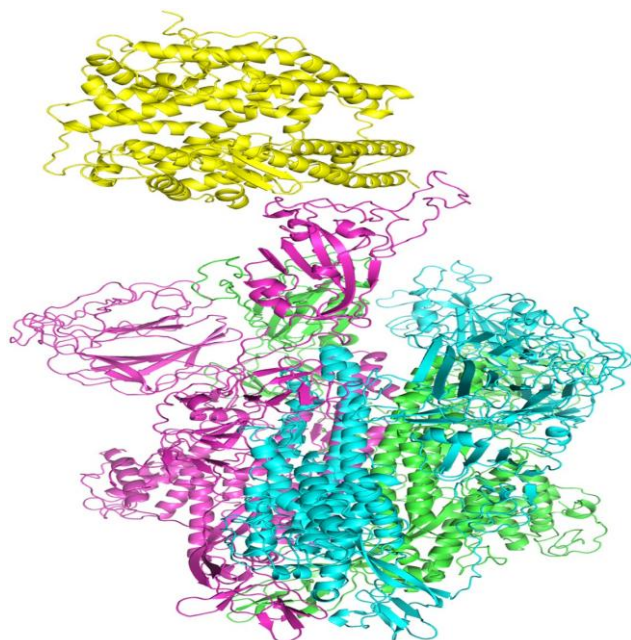
traron lesión aguda prominente del túbulo proximal, manifestada como la pérdida del borde del cepillo, la degeneración vacuolar, la dilatación de la luz tubular con restos celulares y en ocasiones, incluso, necrosis franca y desprendimiento del epitelio con la membrana basal tubular desnuda observada<sup>36</sup>.

La mayoría de las vacuolas en el citoplasma eran de tamaño variable; sin embargo, la vacuolización fina isométrica focal no estaba frecuentemente asociada con terapia con manitol o inmunoglobulina intravenosa<sup>36</sup>.

De acuerdo con los hallazgos patológicos correspondientes en sus pulmones, se observó pielonefritis aguda con múltiples focos de bacterias y cilindros polimorfocelulares difusos en la luz de los túbulos<sup>37</sup>.



**Figura 1.** Niveles de expresión de ARNm del gen, enzima convertidora de angiotensina 2 (expresados en escala logarítmica: yeyuno, duodeno, intestino delgado, mucosa ileal, células epiteliales ileales, intersticio renal, lóbulos testiculares, células del cúmulo, testículos [gónada masculina], célula del folículo ovárico y todos los tejidos), la cual puede interactuar con la glicoproteína de superficie del COVID-19 (tomado de <https://genevisible.com/tissues/HS/UniProt/Q9BYF1>).



**Figura 2.** Cadena A (6acj), B (verde), C (rosa) de glicoproteína de superficie del COVID-19 (QHD43416) y cadena D: región extracelular del receptor humano ACE2 (Q9BYF1).

Así mismo, han observado infiltraciones en arteria arqueada con numerosas células inflamatorias, lo que probablemente representa una reacción a la infección bacteriana. La agregación difusa de eritrocitos y la obstrucción estuvieron presentes en las asas capilares peritubulares y glomerulares sin una fragmentación clara de los eritrocitos o plaquetas o trombos de fibrina<sup>36</sup>.

Por su parte, la tinción de CD31 para células endoteliales mostró una oclusión casi completa de las luces capilares peritubulares y al dirigir una tinción a ACE2, han revelado el patrón alterado de ACE2<sup>36</sup>; la expresión de ACE2 fue prominente en las células tubulares proximales, particularmente en áreas con lesión tubular aguda (ATI) severa. Además, estaba presente la tinción focal fuerte de las células epiteliales parietales, así como la tinción de podocitos más débil y ocasional<sup>36</sup>.

La tinción inmunofluorescente (IF) directa describe la presencia de atrapamiento no específico de IgM y C3; en biopsia mostró IgG capilar granular

segmentaria como en otras infecciones virales<sup>38</sup>; en algunos casos mostraron tinción de IgA en el área mesangial, así como en la pared capilar, asociada con los depósitos mesangiales y subendoteliales correspondientes<sup>36</sup>.

## Opciones terapéuticas de la COVID-19 para pacientes con enfermedad renal

Durante los primeros 2 meses de la emergencia epidemiológica, se notificó ERC en el 4,3% de los pacientes chinos infectados con COVID-19 con presentación grave. Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal son un grupo altamente susceptible con una tasa de infección del 16%, que excede lo observado en otras poblaciones<sup>39</sup>.

En el contexto de la epidemia o pandemia de la COVID-19, la medicación para pacientes con ERC y/o ESKD no está muy clara. Por lo tanto, los médicos deben ser conscientes de los posibles ajustes de dosis y los eventos adversos renales de estos medicamentos en este grupo de pacientes (Tabla 1).

## Síntomas gastrointestinales de pacientes con COVID-19

Si bien los pacientes con COVID-19 generalmente presentan una enfermedad respiratoria, algunos informaron síntomas gastrointestinales, como diarrea, vómitos y dolor abdominal durante el curso de la enfermedad. El primer caso reportado con estos síntomas de COVID-19 en Estados Unidos fue un hombre de 35 años<sup>7</sup>, quien presentó un historial de 2 días de náuseas y vómitos al ingreso al hospital, seguidos de diarrea y molestias abdominales en el segundo día de hospitalización. El ARN del SARS-CoV-2 se detectó en las heces del paciente mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)<sup>7</sup>.

De manera similar, un grupo de familias con COVID-19, durante el inicio de la epidemia, describió diarrea en dos adultos jóvenes (de 36 y 37 años) de los seis pacientes, con deposiciones reportadas de hasta ocho veces al día<sup>41</sup>.

**Tabla 1.** Opciones de tratamiento farmacológico para el COVID-19: daño renal potencial y ajuste toma de dosis en pacientes con ERC<sup>40</sup> ([https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30349-5/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30349-5/fulltext))

	2019-nCoV Estado	Dosis de acuerdo con la tasa de filtración glomerular	Eventos adversos renales
<b>Análogos de nucleósidos</b>			
<i>Favipiravir</i>	Fase II	* No informado	No informado
<i>Remdesivir</i>	Fase III		
<i>Galidesivir</i>	Animal		Toxicidad mitocondrial potencial
<i>Azvudine</i>	Fase II		
<i>Ribavirin (in combination)</i>	Fase II	Ajuste de la dosis de acuerdo con la recomendación estándar	No informado
		El medicamento puede administrarse independientemente del programa de hemodiálisis	Hiperuricemia por anemia hemolítica
<b>Neuraminidase inhibitors</b>			
<i>Oseltamivir (in combination)</i>	Fase IV	Ajuste de la dosis de acuerdo con la recomendación estándar	No informado
		El medicamento debe administrarse después de la sesión de diálisis para evitar la pérdida del medicamento.	
<b>Fusión peptide inhibitor</b>			
<i>EKI</i>	Cultivo de células	-	-
<b>inhibidores de la proteasa HIV</b>			
<i>Lopinavir/ Ritonavir</i>	Fase IV/III	El medicamento debe administrarse a la dosis normal e independientemente del horario de hemodiálisis.	Reversible AKI
<i>Danoprevir (en combinación)</i>	Fase IV	* No informado	No informado
<i>Darunavir + Cobicistat</i>	Fase II/III	El medicamento puede administrarse a una dosis normal e independientemente del programa de hemodiálisis.	Nefrolitiasis
			Falso aumento del nivel de creatinina
<b>Membrane fusion inhibitor</b>			
<i>Umifenovir</i>	Fase IV	* No informado	No informado
<b>Aminoquinoline</b>			
<i>Cloroquina</i>	Fase IV	Ajuste de la dosis de acuerdo con la recomendación estándar	Lipidosis renal que simula la enfermedad de Fabry
<i>Hidroxicloroquina</i>	Fase III	El medicamento puede administrarse independientemente del programa de hemodiálisis	Lipidosis renal que simula la enfermedad de Fabry
			Falsa proteinuria

Continuación Tabla 1

<b>Inmunoterapia</b>			
<i>Camrelizumab</i>	Fase II	* No informado	Aún no informado
			Potencial ligando PDL-1 como toxicidad renal
<b>anticuerpo monoclonales</b>			
<i>Adalimumab</i>	Fase IV	El medicamento debe administrarse a la dosis normal*	GN autoinmune (MN, IgA, lupus, vasculitis ANCA). AIN granulomatoso
<i>Tocilizumab</i>	Fase IV		No informado
<i>Bevacizumab</i>	Fase II/III	El medicamento debe administrarse a la dosis normal. e independientemente del horario de hemodiálisis	HT, proteinuria, TMA, GN, NI
<i>IFX-1 Anti C5a</i>	Fase II	* No informado	No informado
<i>Leronlimab</i>	Fase II		
<i>REGN-3048, REGN-3051</i>	Fase I		
<i>VelocImmune</i>	Fase I		
<b>Otros</b>			
<i>Tenofovir Alafenamide</i>	Fase IV	Ajuste de la dosis de acuerdo con la recomendación estándar	AKI. Proximal renal tubular acidosis
<i>Thalidomide</i>	Fase II	El medicamento puede administrarse independientemente del programa de hemodiálisis	Hipercalcemia
<i>Inmunoglobulina</i>	Fase II/III	El medicamento debe administrarse a la dosis normal.	AKI Nefrosis osmótica
		En ausencia de datos de aclaramiento de hemodiálisis, El medicamento puede administrarse independientemente del programa de hemodiálisis	
<i>Pirfrnidone</i>	Fase III	* No informado	No informado
<i>Tranilast</i>	Fase IV		No informado
<i>Fingolimod</i>	Fase II	El medicamento debe administrarse a la dosis normal. e independientemente del horario de hemodiálisis	TMA
<i>Leflunomide</i>	Fase III		Anti GBM GN
			HT
			Tubular renal acidosis
			TMA (en combinación con metotrexato)
<i>Artemisinina Piparequine</i>	Fase IV	* No informado	AKI Insuficiencia hepatorenal aguda fatal

Abreviaturas: ERC, enfermedad renal crónica; AKI, lesión renal aguda; GN, glomerulonefritis; AIN, nefritis intersticial aguda; HT, hipertensión; TMA, microangiopatía trombótica; GBM, membrana basal glomerular.



Corroborando lo anterior, cohortes posteriores han informado de forma sistemática síntomas gastrointestinales entre pacientes con COVID-19, como lo hizo un gran estudio que recolectó datos de 1.099 pacientes de 552 hospitales en China; en efecto, informó náuseas o vómitos en 55 pacientes (5,0%) y diarrea en 42 (3,8%). Otras cohortes han reportado frecuencias de diarrea que van del 2,0 al 10,1%, y náuseas y/o vómitos que van del 1,0 al 10,1%<sup>18</sup>.

En una cohorte de 140 pacientes con COVID-19 en Wuhan, se describieron síntomas gastrointestinales en el 39,6% de los pacientes<sup>20</sup>, incluyendo náuseas en 24 (17,3%), diarrea en 18 (12,9%) y vómitos en 7 (5,0%). Del mismo modo, la tasa de diarrea fue del 35,6% en una cohorte de 73 pacientes<sup>42</sup>.

Estas tasas fueron más altas que en algunas otras cohortes y destacaron la variabilidad de las presentaciones clínicas. Por otro lado, el dolor abdominal o las molestias se describieron con moderación 4, y se informaron en 2,2-5,8% en las cohortes de pacientes<sup>16,20</sup>. Similar a los adultos, se observaron síntomas gastrointestinales en una cohorte de 171 pacientes pediátricos con COVID-19<sup>43</sup>.

En un estudio llevado a cabo en 745 niños de quienes se sospechaba que tenían la infección por COVID-19, se observaron diarrea y vómitos en 15 (8,8%) y 11 (6,4%) de ellos, respectivamente. Aunque se han propuesto diferentes características clínicas, en el curso de enfermedad, los síntomas respiratorios en niños, al parecer, son más leves y se presentan menos; los síntomas gastrointestinales parecen ser similares, aunque se necesitan más datos clínicos para llegar a tal conclusión<sup>44</sup>.

La diarrea puede ser un síntoma inicial e incluso puede ocurrir antes que la pirexia o los síntomas respiratorios en algunos casos<sup>45</sup>, y es un síntoma muy común durante el brote de SARS del 2003<sup>46</sup>. Entre los pacientes con SARS en Hong Kong, aproximadamente el 20% tenía diarrea en la presentación de la enfermedad<sup>47</sup>. La duración media de la diarrea fue de 3,7 días, y la mayoría fue autolimitada<sup>47</sup>. Hubo tasas más altas de diarrea durante el curso de la enfermedad, hasta el 73% de pacientes con SARS<sup>47</sup>;

en comparación con estas cifras, los síntomas gastrointestinales en la COVID-19 parecen ser menos comunes.

## Mecanismos de afectación del tracto gastrointestinal

Aunque la neumonía es característica de la infección por COVID-19, la evidencia de estudios previos de COVID-19 indicó que el coronavirus tiene tropismo en el tracto gastrointestinal, lo cual hace probable que produjese infección entérica como el MERS-CoV; otro fenómeno observado en el MERS-CoV y que puede darse en la COVID-19 es la alta tasa de replicación en las células epiteliales intestinales<sup>48</sup>.

Este tropismo gastrointestinal puede explicar la frecuente aparición de diarrea en la infección por coronavirus. La microscopía electrónica en muestras de biopsia y autopsia seleccionó repeticiones virales activas en el intestino delgado y grueso<sup>11,49</sup>.

En cuanto a los efectos descritos en pacientes infectados por COVID-19<sup>26</sup>, se encuentran los niveles plasmáticos de citocinas más altos (interleucina [IL] -2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inductora de interferón, proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos-1 $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ), que estuvieron presentes en pacientes que requerían ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Informes limitados sugieren que las complicaciones graves son poco frecuentes en los niños ([https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fchildren-faq.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fchildren-faq.html)).

## Patogénesis hipotética

Con base en la literatura publicada y las observaciones clínicas de pacientes con COVID-19, proponemos hipótesis razonables sobre la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 en humanos y las describimos de la siguiente forma:

El virus puede pasar a través de las membranas mucosas, especialmente la mucosa nasal y laríngea, luego ingresa a los pulmones a través del tracto respiratorio, en tanto que los primeros síntomas más comunes de infección son fiebre y tos<sup>18</sup>.

El virus puede ingresar a la sangre periférica desde los pulmones, causando viremia, y luego atacaría a los órganos objetivo que expresan ACE2, como los pulmones, el corazón, el riñón y el tracto gastrointestinal<sup>50</sup>.

El SARS-CoV-2 detectado en las muestras fecales<sup>18</sup> es más probable porque el virus ingresa a la sangre desde los pulmones y luego viaja desde la sangre a los intestinos.

Dawei Wang y colaboradores encontraron que la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el SDRA fue de aproximadamente 8 días<sup>30</sup>; especulamos que de esta manera el virus comienza un segundo ataque, causando que la condición del paciente se agrave alrededor de 7 a 14 días después del inicio.

Durante el proceso de infección, el recuento de glóbulos blancos en la sangre periférica en la etapa temprana de la enfermedad es normal o ligeramente bajo, y se observa linfopenia en pacientes.

Se ha especulado que la reducción de linfocitos B puede ocurrir de forma temprana en la enfermedad, lo cual puede afectar la producción de anticuerpos en el paciente; especialmente en pacientes de tipo grave, los linfocitos se redujeron significativamente. Lo que aún no está claro es cómo ocurre esta disminución de linfocitos en pacientes de tipo grave con COVID-19. Además, los factores inflamatorios asociados con enfermedades que contienen principalmente IL-6<sup>51</sup> aumentan significativamente, lo que también contribuye a agravar la enfermedad alrededor de 7 a 14 días después del inicio. Los no sobrevivientes tenían niveles más altos de neutrófilos, D-Dímero, nitrógeno ureico en sangre y creatinina que los sobrevivientes<sup>30</sup>.

Con base en los supuestos anteriores, la fase clínica se divide en tres: la fase de viremia, la fase

aguda (fase de neumonía) y la fase de recuperación. Si la función inmune de los pacientes en la fase aguda (fase de neumonía) es efectiva, y no hay más enfermedades básicas, el virus puede suprimirse de manera efectiva y luego entrar en la fase de recuperación. Si el paciente es mayor, o está en un estado de inmunodeficiencia, combinado con otras enfermedades básicas como la hipertensión y la diabetes, el sistema inmunitario no puede controlar eficazmente el virus en la fase aguda (fase de neumonía); entonces el paciente se convertirá en un tipo grave o crítico. Como se ha mencionado en la hipótesis sobre las células T, las células B se redujeron aún más, mientras que las citocinas inflamatorias y el Dímero D continuaron aumentando en pacientes de tipo grave, por lo que se requiere mejorar la función inmune de los pacientes e inhibir la tormenta de factores inflamatorios<sup>52</sup>.

## Conclusión

Los mecanismos patológicos causados en el tejido renal y en el intestino por la infección por SARS-CoV-2 son propios del tropismo viral y de los mecanismos citopáticos de la etapa lítica de la infección; adicionalmente, el resultado de la respuesta inmune más la liberación descontrolada de citoquina proinflamatoria y la liberación continua de viriones favorece el ambiente inflamatorio que puede conducir a infección en el intestino y en el riñón; la inmunoprecipitación y los procesos inflamatorios pueden disminuir la función renal al reducir la tasa de filtración glomerular. Pero aún falta por esclarecer los mecanismos inmunológicos que favorecen la aparición de estas alteraciones tanto en el sistema excretor como en el sistema digestivo; esos mecanismos, al parecer, juegan un papel importante en las patologías observadas en dichos sistemas.

## Financiación

Este estudio fue financiado en parte por la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES), Código de Finanzas 001.

## **Conflicto de intereses**

Los autores manifestaron no tener ningún conflicto de intereses.

## **Responsabilidades éticas**

### **Protección de personas y animales**

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

## **Confidencialidad de los datos**

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

## **Derecho a la privacidad y consentimiento informado**

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## **Contribución de los autores**

Todos los autores tuvieron igual contribución en la elaboración del artículo.

## Referencias

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):401-2. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020 Apr 1;76:71-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.02.034>
3. Volunteers A-2019-nCoV, Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020 Mar 27. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
4. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int [Internet]*. 2020 Mar 19 [cited 2020 Apr 5];0(0). Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30255-6/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30255-6/abstract)
5. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 Mar 3;158(6):1518-9. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
6. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):386-9. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
7. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-36. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
8. Tang A, Tong Z, Wang H, Dai Y, Li K, Liu J, et al. Early Release - Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China - Volume 26, Number 6-June 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cited 2020 Apr 14]; Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0301\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0301_article)
9. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA [Internet]*. 2020 Mar 3 [cited 2020 Apr 14]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>
10. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/2019-national-facts.html>
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.1570>
12. Gu J, Korteweg C. Pathology and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Pathol*. 2007 Apr;170(4):1136-47. Available from: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061088>
13. WHO | Frequently asked questions on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Apr 14]. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/faq/en/](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/faq/en/)
14. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-74. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
16. Huang Q, Herrmann A. Fast assessment of human receptor-binding capability of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *bioRxiv*. 2020 Feb 4. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.01.930537>
17. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv*. 2020 Jan 31; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>
18. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020 Feb 9; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>

19. Specimen referral for 2019nCoV - operational details of referral laboratories\* [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-appointed-2019-ncov-referral-laboratories-7-february-2020.pdf?sfvrsn=c3fa3ec3\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-appointed-2019-ncov-referral-laboratories-7-february-2020.pdf?sfvrsn=c3fa3ec3_4)
20. Normile D. Singapore claims first use of antibody test to track coronavirus infections. Science [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2020 Apr 14]; Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/singapore-claims-first-use-antibody-test-track-coronavirus-infections>
21. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2020 Apr 14];25(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988269/>
22. Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. J Clin Microbiol. 2020 Mar 4; Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
23. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. Clin Microbiol Rev. 2007 Oct;20(4):660–94. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>
24. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clin Microbiol Rev. 2015 Apr;28(2):465-522. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>
25. Spagnuolo G, De Vito D, Rengo S, Tatullo M. COVID-19 Outbreak: An Overview on Dentistry. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jan;17(6):2094. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph17062094>
26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
27. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. The Lancet. 2003 May 24;361(9371):1767-72. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13412-5)
28. Valizadeh R, Baradaran A, Mirzazadeh A, Bhaskar LV. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. J Renal Inj Prev. 2020; 9(2): e18. Available from: <https://doi.org/10.34172/jrip.2020.18>
29. Pertuz SI, Aroca-Martinez G, Verbel M de los AV, Osorio AC, Cadena-Bonfanti A, Correa-Monterrosa M, et al. Reporte de 4 casos COVID-19 hospitalizados en unidad de cuidados intensivos en una institución hospitalaria en Barranquilla, Colombia. Rev Colomb Nefrol [Internet]. 20 [cited 2020 Apr 14];7(Supl 2). Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/420>
30. 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 Mar 17;323(11):1061–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
31. 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. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507–13. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
32. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2020 Apr 14]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
33. Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nat Med. 2015 Dec;21(12):1508-13. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.3985>
34. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kidney Int. 2005 Feb;67(2):698–705. Available from: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x>
35. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003 Nov;426(6965):450-4. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
36. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2020 Apr 14];0(0). Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30369-0/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30369-0/abstract)

37. Rodríguez EC, Zambrano DP, Cadiñanos PM de L, Osorio LR, Iguacel CG, Egido J, et al. Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a endocarditis afebril y anca anti-proteínasa 3. *Rev Colomb Nefrol.* 2017 Mar 29;4(1):85-92. Available from: <https://doi.org/10.22265/acnef.4.1.258>
38. Martínez GA, Tolosa RG, Camargo T, Niño LM. Glomerulonefritis por inmunocomplejos tipo lupus-like asociada a VIH: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Nefrol* [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 14];1. Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/140>
39. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv.* 2020 Feb 27. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>
40. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. COVID-19 therapeutic options for patients with Kidney Disease. *Kidney Int* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Apr 14];0(0). Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30349-5/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30349-5/abstract)
41. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-23. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
42. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2020 Apr 14];0(0). Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30282-1/abstract](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30282-1/abstract)
43. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1663-5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
44. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):502-5. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
45. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Apr 8 [cited 2020 Apr 14]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235652030481X>
46. Leung WK, To K-F, Chan PKS, Chan HLY, Wu AKL, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003 Oct;125(4):1011-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)01215-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01215-0)
47. Abdullah ASM, Tomlinson B, Cockram CS, Thomas GN. Lessons from the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak in Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* 2003 Sep;9(9):1042-5. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid0909.030366>
48. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
49. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24;12(1):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
50. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):562-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
51. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv.* 2020 Feb 12. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
52. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 1;9(1):727-32. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>