



Revision de sintomatologia no respiratoria asociada a la infeccion de covid19

Review of non-respiratory symptoms associated with covid19 infection

Revisão de sintomas não respiratórios associados à infecção covid19

Andrea Liliana Regato-Vélez ^I
andrealilianaregato@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4701-5088>

Nancy Del Carmen López-García ^{III}
nancylopez-g@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5206-3001>

Juana Elizabeth Pincay-Suarez ^{II}
elizabeth30588@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4553-1038>

Angel Manuel Carpio-Magallon ^{IV}
angelcarpio1978@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9940-6398>

Correspondencia: andrealilianaregato@gmail.com

Ciencias de la salud
Artículos de investigación

***Recibido:** 16 de marzo de 2021 ***Aceptado:** 22 de abril de 2021 * **Publicado:** 05 de mayo de 2021

- I. Medico, Investigador Independiente, Ecuador.
- II. Medica, Investigador Independiente, Ecuador.
- III. Magister en Salud Publica, Diploma Superior de Cuarto Nivel en Desarrollo Local y Salud, Licenciada en Enfermeria, Investigador Independiente, Ecuador.
- IV. Licenciado en Laboratorio Clinico, Investigador Independiente, Ecuador.

Resumen

En el entorno clínico, se ha confirmado que el ataque de la enfermedad por COVID-19 va más allá del sistema respiratorio, pues llega a varios órganos que pueden comprometer el sistema cardiovascular, nervioso, gastrointestinal, entre otros. Así también se han reportado manifestaciones de índole psicológica. A este propósito, este estudio tuvo por objetivo general realizar una revisión de la sintomatología no respiratoria asociada a la infección de covid-19. A tal fin, se planteó una investigación de carácter documental-bibliográfico, con una metodología enmarcada en el análisis de contenido. Para la selección del material consultado se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos de publicaciones especializadas, mediante el uso de descriptores como infección de COVID-19, sintomatología no respiratoria. Entre las principales conclusiones se encontró que: el COVID-19, aunque es una enfermedad respiratoria aguda, a veces grave, causada por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2, representa un desafío clínico debido a que las complicaciones y secuelas no respiratorias se han incrementado sustancialmente, por lo que, el manejo de pacientes con este padecimiento deberá ser con un enfoque multidisciplinario.

Palabras clave: COVID-19; sintomatología no respiratoria; tratamiento; multidisciplinario.

Abstract

In the clinical setting, it has been confirmed that the attack of the COVID-19 disease goes beyond the respiratory system, as it reaches several organs that can compromise the cardiovascular, nervous, and gastrointestinal systems, among others. Thus, manifestations of a psychological nature have also been reported. To this end, the general objective of this study was to review the non-respiratory symptoms associated with covid-19 infection. To this end, a documentary-bibliographic research was proposed, with a methodology framed in content analysis. For the selection of the consulted material, a search was carried out in the database of specialized publications, using descriptors such as COVID-19 infection, non-respiratory symptoms. Among the main conclusions it was found that: COVID-19, although it is an acute respiratory disease, sometimes serious, caused by a new coronavirus SARS-CoV-2, represents a clinical challenge because complications and non-respiratory sequelae have increased substantially, therefore, the management of patients with this condition should be with a multidisciplinary approach.

Keywords: COVID-19; non-respiratory symptoms; treatment; multidisciplinary.

Resumo

No campo clínico, está comprovado que o ataque da doença COVID-19 vai além do sistema respiratório, pois pode afetar diversos órgãos que podem comprometer os sistemas cardiovascular, nervoso e gastrointestinal, entre outros. Manifestações psicológicas também foram relatadas. Nesse sentido, este estudo geral teve como objetivo realizar uma revisão dos sintomas respiratórios associados à infecção por covid-19. Para isso, foi plantada uma investigação bibliográfica documental, utilizando uma metodologia delineada na análise de conteúdo. Para a seleção do material consultado, foi realizada uma busca com base em dados de publicações especializadas, utilizando descritores como COVID-19 infecção, sintomas do aparelho respiratório. Entre as principais conclusões está que: COVID-19, apesar de ser uma doença respiratória aguda, os tempos graves, causados por um novo coronavírus SARS-CoV-2, representa um desafio clínico devido a complicações e sequelas no trato respiratório. se houver um aumento substancial, o manejo dos pacientes com essa condição deve ser baseado em uma abordagem multidisciplinar.

Palavras-chave: COVID-19; sintomas não respiratórios; tratamento; multidisciplinar.

Introducción

Los coronavirus son una familia amplia de virus, que se encuentran comúnmente en humanos y en muchas especies diferentes de animales y, que pueden infectar a las personas. A finales de 2019, se descubrió una nueva cepa de coronavirus en Wuhan, China, llamado oficialmente por el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) como SARS-CoV-2, y el padecimiento causado por este virus ha sido denominado “enfermedad por coronavirus 2019” o COVID-19. (Fielding, 2020).

El COVID-19, es un virus muy infeccioso para los seres humanos y desde su aparición se ha propagado rápidamente entre las personas de manera sostenible a nivel global, siendo catalogado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una pandemia, que ha obligado a todos los gobiernos a escala mundial a extremar medidas para la protección de la salud de la población.

En tal sentido, Organismos internacionales tales como la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OPS & OMS, 2020), han señalado que el Covid-19, es una afección similar a otros coronavirus ya conocidos como el MERS y el SARS y a la gripe. No

obstante, el SARS-CoV-2 presenta una situación de supertransmisión de persona a persona. Las situaciones de supertransmisión son aquellas en las que un pequeño número de casos contribuye en gran proporción a la transmisión de la enfermedad. (Tesini, 2021)

Debido a la difusión del brote epidémico del virus y su grado de riesgo real, se han tomado decisiones como aislamiento social y cuarentena, orientadas a ayudar a proteger la salud individual y la salud de otros, pues, el virus se transmite mediante el contacto estrecho entre personas, principalmente a través de las gotitas respiratorias que se producen cuando una persona infectada tose, estornuda, canta, practica ejercicio o habla. (Tesini, 2021)

Los datos obtenidos hasta ahora indican que, la mayoría de las personas infectadas por COVID-19, probablemente el 80%, no presentarán síntomas o bien sufrirán enfermedad leve. (Tesini, 2021). Enmarcado en estos planteamientos (Fielding, 2020), ha indicado que un gran número de individuos con la enfermedad por coronavirus 2019, es asintomática, aunque la proporción entre infección asintomática y sintomática permanece poco clara, y cambia a medida que se practican pruebas en más individuos. En la misma línea, (Huang , y otros, 2020), refieren que el espectro clínico de SARS-CoV-2 varía de formas asintomáticas o paucisintomáticas a condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria que necesite ventilación mecánica y soporte en la UTI con manifestaciones sistémicas como sepsis, choque séptico, falla orgánica múltiple.

También se ha informado en la literatura especializada que la infección por COVID-19, puede originar, además de la enfermedad respiratoria que puede derivar en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), otro tipo de dificultades no respiratorias graves. (Tesini, 2021). La misma autora refiere que entre las complicaciones graves se cuentan, las siguientes: cardiopatías, incluyendo arritmias, miocardiopatía y lesión cardíaca aguda; trastornos de la coagulación que incluyen tromboembolia y embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia y formación de coágulos arteriales; Síndrome de Guillain-Barré (muy poco frecuente); septicemia, choque y fallo multiorgánico. (Tesini, 2021). En la actualidad se está luchando contra el Covid-19, para encontrar el tratamiento más efectivo y atender a cada afectado de la mejor manera y cambiar el curso de esta pandemia.

A lo largo de los planteamientos hechos, se tiene que este estudio tuvo como propósito realizar una revisión de la sintomatología no respiratoria asociada a la infección de covid-19.

Desarrollo

En el entorno clínico, se ha confirmado que los primeros estudios revelan que el ataque de la enfermedad por COVID-19 va más allá del sistema respiratorio, pues llega a varios órganos con coágulos sanguíneos e inflamación. (Poland, 2020). También se ha reportado choque séptico, encefalopatía, acidosis metabólica, lesión miocárdica o insuficiencia cardiaca, trastornos de coagulación, lesión renal aguda y falla multiorgánica que pueden ser mortales. (Tiago & de Souza , 2020). Asimismo, la documentación emanada de instituciones de corte internacional (OPS & OMS, 2020), refiere que las principales complicaciones reportadas del COVID-19, además de las relacionadas con el aparato respiratorio, son las neurológicas (Whittaker , Anson , & Harky , 2020) incluyendo delirio o encefalopatía, accidente cerebrovascular, meningoencefalitis, alteración de los sentidos del olfato (anosmia) y el gusto (disgeusia) (Carrillo & Altez, 2020). Coincide con estas afirmaciones (Fielding, 2020), cuando aporta que las complicaciones neurológicas reportadas comúnmente son cefaleas; convulsiones; accidentes cerebrovasculares y, más a menudo, una pérdida de los sentidos del gusto y el olfato (ageusia y anosmia).

Igualmente, las investigaciones hacen notar que producto del COVID-19, también se presentan dificultades de salud relacionados con la ansiedad, depresión y problemas del sueño. (Rogers, Chesney, Oliver, & et al, 2020). Del mismo modo, se ha informado de casos de síndrome de Guillain Barré en pacientes con COVID-19. (Whittaker , Anson , & Harky , 2020) . Ligado a ello, se han notificado pacientes en quienes se confirman síntomas gastrointestinales que incluyen diarrea, vómito y dolor abdominal durante el curso de la enfermedad. (Wong , Lui , & Sung , 2020).

Por lo expuesto, se entiende que las complicaciones de la enfermedad por COVID-19 deben tratarse a medida que surgen, así, diversos órganos especializados (OPS & OMS, 2020), han facilitado algunas orientaciones provisionales basadas en la evidencia disponible hasta el momento, la cual es revisada periódicamente, para el personal de salud a cargo de la atención de pacientes en los servicios de urgencias y emergencias y/o de la unidad de cuidados intensivos, relacionadas con el manejo y prevención de algunas complicaciones.

Manifestaciones neurológicas

La enfermedad COVID-19 puede causar compromiso neurológico a través de lesión directa o indirecta. (Mao, Jin, Wang, Hu, Chen, & He, et al, 2020). Las manifestaciones neurológicas se han

reportado hasta en el 36,4% de pacientes con COVID-19 e incluyen cefalea, mareos, alteración de la conciencia y convulsiones. Así mismo, se han comunicado casos de encefalitis, accidente cerebrovascular y síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19. (Arriola & Palomino, 2020). Por su parte, (Romo , Saucedo , Hinojosa , Mercado , Ochoa, & et al, 2020), han indicado que se desconoce la incidencia de las manifestaciones neurológicas por SARS-CoV-2, siendo identificadas en forma tardía o retrospectiva.

Se han propuesto diversos mecanismos patogénicos para explicar las manifestaciones neurológicas de COVID-19: por invasión directa del Sistema Nervioso Central (SNC), por vía hematogena, por vía linfática, por diseminación transináptica retrógrada a través del bulbo olfatorio o a través de mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares que envían señales al tracto solitario, aunado a los mecanismos inflamatorios y a la hipoxia de los pacientes. (Turtle , 2020).

En palabras de (Arriola & Palomino, 2020), las manifestaciones neurológicas de COVID-19 pueden deberse a varios mecanismos, como la invasión directa (por las propiedades neurotrópicas del virus) y a mecanismos indirectos (derivados del estado proinflamatorio, de las alteraciones metabólicas o de la desregulación del sistema inmune).

Es de vital importancia profundizar en este tema para poder definir el valor del daño que la sepsis por SARS-CoV-2 pueda ocasionar en el sistema nervioso y la repercusión de este en las complicaciones y evolución de la enfermedad. (García, Pérez, & Bender, 2020)

Manifestaciones cardiovasculares

El sistema cardiovascular es el segundo órgano más afectado en la infección por SARS-CoV-2 debido a la presencia de receptores ACE 2 en el tejido miocárdico y en los vasos arteriales y venosos. (Atri , Siddiqi , Lang , Nauffal , Morrow , & Bohula , 2020). Se ha documentado que pacientes con formas graves de COVID-19 presentaron lesiones significativas de miocardio, incluyendo miocarditis relacionada a infección, con reducción de la función sistólica y arritmias. (OPS & OMS, 2020).

En esta línea se tiene a (Herrera , Sánchez-, & Contreras, 2020), quienes han manifestado que las afectaciones cardiovasculares, que son menos comunes y condicionadas por un proceso fisiopatológico de inflamación sistémica, están representadas principalmente por daño miocárdico

agudo, seguido de arritmias. También se han descrito choque cardiogénico, insuficiencia cardiaca, tromboembolismo venoso o sistémico y síndrome coronario agudo.

Por otro lado, (Romo , Saucedo , Hinojosa , Mercado , Ochoa, & et al, 2020), expresan que la miocarditis aguda es frecuente en pacientes con COVID-19, evidencia niveles excesivamente elevados de IL-6 en los pacientes que la desarrollan; esta tormenta de citocinas puede producir miocarditis fulminante con una mortalidad entre 40-70%, principalmente en pacientes con falla multiorgánica.

Igualmente, (Tavazzi , Pellegrini , Maurelli , Belliato , Sciutti , & Bottazzi et al., 2020), subrayan que se ha demostrado que la comorbilidad cardiovascular se asocia con COVID-19 más grave, incluso al igual que la ventilación mecánica y el ingreso en la UCI. Asimismo, la infección por SARS-CoV-2 puede aumentar la gravedad de las afecciones cardiacas subyacentes como la insuficiencia cardiaca congestiva y la cardiopatía isquémica.

Manifestaciones gastrointestinales

Aunque SARS-CoV-2 es principalmente un patógeno respiratorio, también afecta el tracto gastrointestinal. (Villanueva, Faundez, & Godoy, 2020). Algunos estudios sugieren que entre 3 y 10% de los pacientes que desarrollan infección pulmonar por SARS-CoV-2 presentaron inicialmente síntomas digestivos aislados y leves tales como anorexia, diarrea, náuseas, vómito y dolor abdominal. (Lee , Huo , & Huang , 2020).

Sobre este particular aspecto, (Villanueva, Faundez, & Godoy, 2020), han destacado que a nivel intestinal y hepático produce una respuesta Linfocitos T evidente y una respuesta de citocinas que producirían daño intestinal inflamatorio. Las manifestaciones a nivel intestinal en orden de frecuencia son pérdida de apetito, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. En niños la diarrea es habitualmente leve y autolimitada. Aproximadamente el 10% de los niños con infección desarrollan diarrea y vómitos.

Se delinea de diversos estudios algunos resultados que mostraron que los pacientes presentan vómito en 1.7% seguido de dolor abdominal en 11.9% y diarrea en 22%, siendo este síntoma el más frecuente y se documentó que en estos pacientes se detectó mayor carga viral en muestras fecales. (Romo , Saucedo , Hinojosa , Mercado , Ochoa, & et al, 2020)

Manifestaciones psicológicas

La propagación de COVID-19 a nivel global, ha llevado a encaminar esfuerzos para asegurar el distanciamiento social, por lo que podrían presentarse efectos psicológicos negativos por el aislamiento social. (OPS & OMS, 2020). Así, dentro de las manifestaciones reportadas con mayor frecuencia en los estudios consultados se encontraron los trastornos emocionales, depresión, estrés, apatía, irritabilidad, insomnio, trastorno de estrés postraumático, ira y agotamiento emocional. (Qiu , Shen , Zhao , & et al, 2020)

Siguiendo esta orientación, (Beam & Kim, 2020), han manifestado que todos los grupos de edad, niños, adolescentes, adultos jóvenes y los adultos mayores son grupos poblacionales que tienen riesgo de sufrir las secuelas psicológicas por las medidas de salud pública implementadas durante la pandemia.

En tal sentido, (OPS & OMS, 2020), recomienda la pronta identificación y evaluación de los síntomas de ansiedad y depresión en el contexto de la COVID-19, y la adopción de estrategias de apoyo psicosocial e intervenciones de primera línea para tratarlos se encuentran entre las medidas recomendadas.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus identificado como la causa de la enfermedad por coronavirus o COVID-19. En la actualidad, este padecimiento suma decenas de miles de personas contagiadas a nivel global, y cada día, se reportan más casos, lo cual mantiene en alerta a las organizaciones sanitarias alrededor del mundo pues su propagación y capacidad de contagio es muy intensa.

Aunque el COVID-19, es una enfermedad respiratoria aguda, a veces grave, causada por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2, representa un desafío clínico debido a que las complicaciones y secuelas no respiratorias por esta patología se han incrementado sustancialmente. Hasta la fecha, se conoce que si bien el sistema respiratorio es el más afectado y la principal causa de mortalidad, otros órganos pueden verse comprometidos, como el sistema cardiovascular, el tracto gastrointestinal, entre otros muchos, así también se han reportado casos con compromisos neurológicos y manifestaciones a nivel psicológico. Desde esta óptica, el manejo de pacientes con COVID-19 deberá ser con un enfoque multidisciplinario.

Referencias

1. Arriola, L., & Palomino, K. (2020). Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura . *Nefrología Argentina*. Vol. 12. Núm 4. DOI: 10.1016/j.neuarg.2020.07.005. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-manifestaciones-neurologicas-covid-19-una-revision-S1853002820300689>, pp. 271-274.
2. Atri , D., Siddiqi , H., Lang , J., Nauffal , V., Morrow , D., & Bohula , E. (2020). COVID-19 for the cardiologist: basic virology epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci*; 5 (5). <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2452302X20301571?token=749958327A5BD0A6700579CE08B5F80691AA4E668BB489B346FECEBEE64C7D9DA09B7A2D9123C8550A5A4A6A36266B38>, pp.518-536.
3. Beam, C., & Kim, A. (2020). Psychological sequelae of social isolation and oneliness might be a larger problem in young adults than older adults. *Psychological trauma : theory, research, practice and policy*, 10.1037/tra0000774. <https://doi.org/10.1037/tra0000774>.
4. Carrillo, R., & Altez, C. (2020). Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome open research*, 5, 94. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1>.
5. Fielding, A. (2020). Tema 27: Diagnóstico clínico y tratamiento aborda la COVID-19. *Access-Medicina. Boletín: COVID-19. TEMA%2027_%20Diagnóstico%20clínico%20y%20tratamiento%20aborda%20la%20COVID-19%20—actualización%20del%2013%20de%20octubre%20de%202020.pdf*, pp.1-15.
6. García, J., Pérez, M., & Bender, J. (2020). Covid-19. Manifestaciones neurológicas. Editorial. *Gaceta Médica Espirituana*;22(1). Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus.ISSN 1608-8921, pp. 1-6.
7. Herrera , C., Sánchez-, E., & Contreras, E. (2020). Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. *Med Int Méx*;36 (3).

- <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mim203k.pdf>, pp.357-364.
8. Huang , C., Wang , Y., Li , X., Ren , L., Zhao , J., Hu , Y., y otros. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Revista Lancet*, 395 (10223). <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>, pp.497-506.
 9. Lee , I., Huo , T., & Huang , Y. (2020). Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc*; 83 (6). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176263/pdf/ca9-publish-ahead-of-print-10.1097.jcma.0000000000000319.pdf>, pp.521-523.
 10. Mao, L., Jin, M., Wang, Y., Hu, S., Chen, Q., & He, et al. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* .
 11. OPS & OMS. (2020). Alerta Epidemiológica. Complicaciones y secuelas por COVID-19. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52612/EpiUpdate12August2020_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y, pp.1-17.
 12. OPS & OMS. (2020). Orientaciones para comunicar sobre la enfermedad por el coronavirus 2019. Guía para líderes. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), pp.1-16.
 13. Poland, G. (2020). Síntomas prolongados y complicaciones de la COVID-19. *Mayo Clinic*. <http://mayoclinic.org/discussion/sintomas-prolongados-y-complicaciones-de-la-covid-19/>.
 14. Qiu , J., Shen , B., Zhao , M., & et al. (2020). A nationwide survey of psychological distress 331 among Chinese people in the COVID-19 epidemic: Implications and policy recommendations. *Gen Psychiatry*;33 (2). DOI: 10.1136/gpsych-2020-100213. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213>, pp. 19-21.
 15. Rogers, J., Chesney, E., Oliver, D., & et al. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and

- meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The lancet. Psychiatry*, 7(7). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0), pp. 611–627.
16. Romo , D., Saucedo , R., Hinojosa , M., Mercado , R., Ochoa, G., & et al. (2020). Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. 33 (s1): s10-s32. <https://dx.doi.org/10.35366/96668>, pp. 1-23.
 17. Tavazzi , G., Pellegrini , C., Maurelli , M., Belliato , M., Sciutti , F., & Bottazzi et al., A. (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 22 (5). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ejhf.1828>, pp. 911-915.
 18. Tesini, B. (2021). *Coronavirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS)*. University of Rochester School of Medicine and Dentistry.
 19. Tiago , H., & de Souza , J. (2020). Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review Tiago H. de Souza. *meRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20049833v2.full.pdf>.
 20. Turtle , L. (2020). Respiratory failure alone does not suggest central nervous system invasion by SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 92 (7). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25828>, pp.705-706.
 21. Villanueva, M., Faundez, R., & Godoy, M. (2020). Manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 en niños. *Revista chilena de pediatría*. Vol.91. No.4. Santiago de Chile. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i4.2484> , pp. 1-20.
 22. Whittaker , A., Anson , M., & Harky , A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*;142 (1). doi:10.1111/ane.13266.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273036/>, pp. 14-22.
 23. Wong , S., Lui , R., & Sung , J. (2020). Covid-19 and the digestive system. *Gastroenterol Hepatol*; 35 (5). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgh.15047>, pp. 744-748.