

Hepatitis Aguda Grave de Origen Desconocido en Población Pediátrica Durante la Pandemia de Covid 19

Doménica Paulina Quiroz Gallardo¹

domenikquiroz-14@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8487-1625>

Universidad Regional Autonoma de Los Andes

María Gabriela López Illescas

gaby_lopez19982@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3990-6147>

Universidad Regional Autonoma de Los Andes

RESUMEN

Esta investigación tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica actualizada enfocada en la comparación de casos clínicos en pacientes pediátricos que presentaron hepatitis aguda grave de etiología desconocida con el propósito de evaluar la severidad que pudiera presentarse en este grupo de riesgo, caracterizado por síntomas gastrointestinales, valores elevados de las enzimas hepáticas (mayor a 500 UI / L), debería considerarse la monitorización de la función hepática (5). Para este estudio se consultó literatura científica comprendida entre enero de 2021 hasta junio de 2022 utilizando plataformas como: PubMed, Scopus, Elsevier, The Lancet, Web of Science, Medline. El total de la población analizada está conformado por 18 pacientes pediátricos que dieron negativo a virus de hepatitis (A-E). De los cuales 4 pacientes, son casos negativos a SARS COV 2, mientras que el restante son casos positivos confirmados, sorprendentemente 5 pacientes dieron positivo para adenovirus. De las cinco hipótesis planteadas en este trabajo, la que mayor impacto tuvo fue la del adenovirus que causó mayor vulnerabilidad, resultado de la circulación reducida de este virus en los últimos dos años. Aún falta recopilar datos sobre esta enfermedad, es importante la notificación de los mismos para conocer su etiopatogenia y posterior manejo terapéutico.

Palabras claves: covid 19; hepatitis; hepatitis aguda; pediatría; origen desconocido

¹ Autor principal

Correspondencia: domenikquiroz-14@hotmail.com

Acute Severe Hepatitis of Unknown Origin in the Paediatric Population During Covid Pandemic 19

ABSTRACT

This research aims to conduct an updated bibliographic review focused on the comparison of clinical cases in pediatric patients who presented with severe acute hepatitis of unknown etiology in order to evaluate the severity that may occur in this risk group, characterized by gastrointestinal symptoms, elevated liver enzyme values (greater than 500 IU/L), monitoring of liver function should be considered (5). For this study, scientific literature was consulted between January 2021 and June 2022 using platforms such as PubMed, Scopus, Elsevier, The Lancet, Web of Science, Medline. The total population analyzed consists of 18 pediatric patients who tested negative for hepatitis virus (A-E). Of which 4 patients are negative for SARS VOC 2, while the rest are confirmed positive cases, surprisingly 5 patients tested positive for adenovirus. Of the five hypotheses raised in this study, the one that had the greatest impact was that of adenovirus, which caused greater vulnerability, resulting from the reduced circulation of this virus in the last two years. It is still necessary to collect data on this disease, it is important to notify them in order to know their etiopathogenesis and subsequent therapeutic management.

Keywords: covid 19; hepatitis; hepatitis acute; pediatrics; unknown origin

*Artículo recibido 20 noviembre 2023
Aceptado para publicación: 30 diciembre 2023*

INTRODUCCIÓN

Hasta el 17 de mayo del 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó 429 casos de hepatitis aguda infantil de origen desconocido, en pacientes con rango de edad entre 1 mes y 16 años, la mayoría de los casos procedían de países de la región europea de la OMS, y por ahora se ha registrado en 22 países, aunque solo en 12 como Reino Unido, España, Estados Unidos e Israel se han encontrado más de cinco casos en el territorio. Sumado a esto se acompaña un pronóstico desfavorable: 6 de los pacientes fallecieron y 26 necesitaron un trasplante. (8)

Hasta el momento Ecuador no presenta casos de hepatitis aguda grave en población pediátrica, sin embargo, el Ministerio de Salud Pública (MSP) ha levantado la alerta de vigilancia para todo el sistema de salud del país frente al posible apareamiento de síntomas relacionados a esta patología.(4)

Clínicamente los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, vómitos, ictericia, y en gran parte de los casos no se evidenció fiebre. Al examen de laboratorio se demostró valores elevados de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa mayor a 500 UI / L). En estos pacientes los virus de la hepatitis (A, B, C, D, E) no se han encontrado, pero sorprendentemente, en Inglaterra y Escocia, el 75,5 % y el 50 % de los casos han dado positivo para adenovirus humanos (HAdV) y en algunos casos se realizó una subtipificación molecular, de los cuales 18 niños dieron positivo al adenovirus F tipo 41 (5), siendo esta la principal hipótesis del posible daño hepático causado en niños.

Otras hipótesis sobre la patogenia incluyen: disminución de la inmunidad producto de la ausencia a la exposición de patógenos durante la pandemia de COVID-19 y por ende mayor susceptibilidad a infección por adenovirus, relajación de las medidas durante la pandemia trajo consigo un incremento masivo de infecciones por adenovirus, infección previa o una coinfección (con SARS-CoV-2 o un patógeno alternativo), exposición a toxinas, fármacos o factores ambientales.

Por otro lado, los viajes internacionales y la administración de la vacuna por COVID 19, no se consideran factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad.

Después de obtener información relevante sobre los pacientes, basada en el cuadro clínico y los informes de laboratorio, un equipo multidisciplinario compuesto por médicos de los departamentos de pediatría, enfermedades infecciosas, medicina de emergencia y cuidados intensivos debe garantizar un

reconocimiento diagnóstico rápido y tratamiento oportuno sobre esta enfermedad. (12) (10)

Esta investigación tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica actualizada enfocada en la comparación de casos clínicos en pacientes pediátricos que presentaron hepatitis aguda grave de etiología desconocida con el propósito de evaluar la severidad que pudiera presentarse en este grupo de riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para este estudio se consultó literatura científica comprendida entre enero de 2021 hasta mayo de 2022 utilizando plataformas como: PubMed, Scopus, Elsevier, The Lancet, Web of Science, Medline.

Para poder encontrar información referente al tema, se utilizaron combinaciones de palabras claves y términos individuales referentes al campo médico como: “covid 19 and hepatitis”, “unexplained hepatitis in children”, “hepatitis and SARS-COV-2”, “número de casos hepatitis niños”, “misteriosa hepatitis en niños”, “child hepatitis case”, “severe acute hepatitis in children” “hepatitis aguda en población pediátrica”.

Los criterios de elegibilidad para esta investigación incluyeron artículos científicos completos que constaban de caso único y series de casos, sin restricciones de idioma, que abordaran la temática planteada; covid 19 relacionado con hepatitis aguda en población pediátrica y diversidad de datos en cuanto a las características clínicas de los pacientes hospitalizados.

Los criterios de exclusión se enfocaron en artículos duplicados, resúmenes sobre el tema, cartas al editor y artículos que se basaban en estudios de animales. También se excluyeron aquellos trabajos que no especificaban datos como fecha y ubicación, estudios que no especificaban resultados pediátricos.

Extracción de datos, medidas de resultado y análisis estadístico

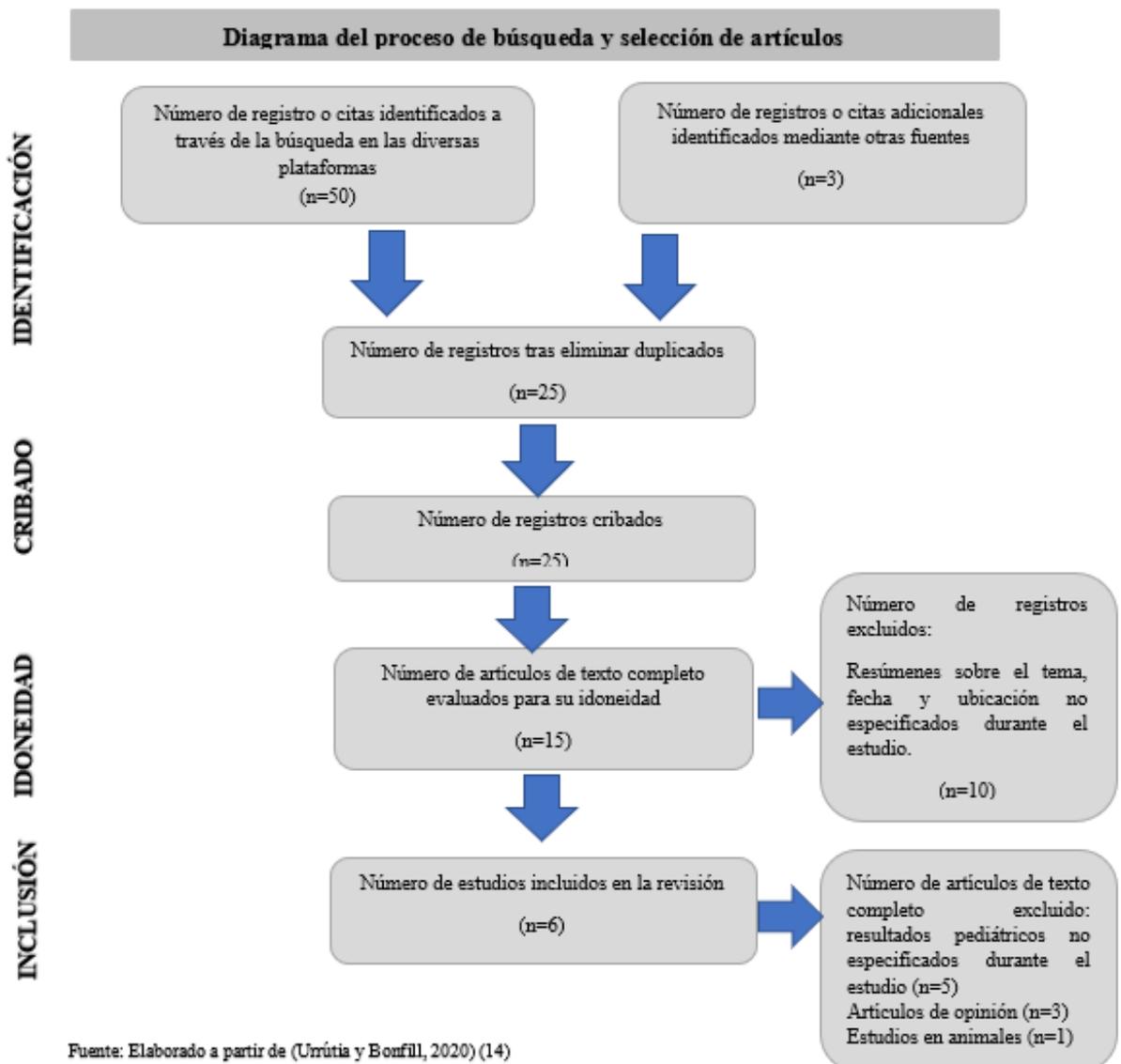
En la búsqueda realizada se encontraron 53 artículos de fuentes de información científica como: PubMed, Scopus, Elsevier, The Lancet, Web of Science, Medline de los cuales para este trabajo se seleccionaron seis (n=6) con un total de 18 pacientes pediátricos, acorde a la información pertinente con el objetivo de esta revisión bibliográfica.

Se extrajo de los artículos seleccionados la información relacionada con población, clínica de los pacientes, resultados, estos datos fueron analizados según el modelo PRISMA (5) y para la tabulación se utilizó una tabla que incluyera aspectos relevantes del estudio como: artículo científico analizado,

autor principal y año de publicación, sexo y edad, cuadro clínico, pruebas complementarias, antecedentes familiares de contacto con COVID 19, diagnóstico microbiológico con SARS COV 2, tratamiento, IgG post Covid, evolución.

Los estudios empíricos que se incluyeron en la revisión se representaron con la letra “n” que hace referencia al rango de la muestra del estudio (artículos seleccionados) que cumplieran con los criterios previamente planteados.

Figura 1



Fuente: Elaborado a partir de (Urrútia y Bonfill, 2020) (14)

RESULTADOS

Tabla 1. Resultados pediátricos de los artículos científicos analizados

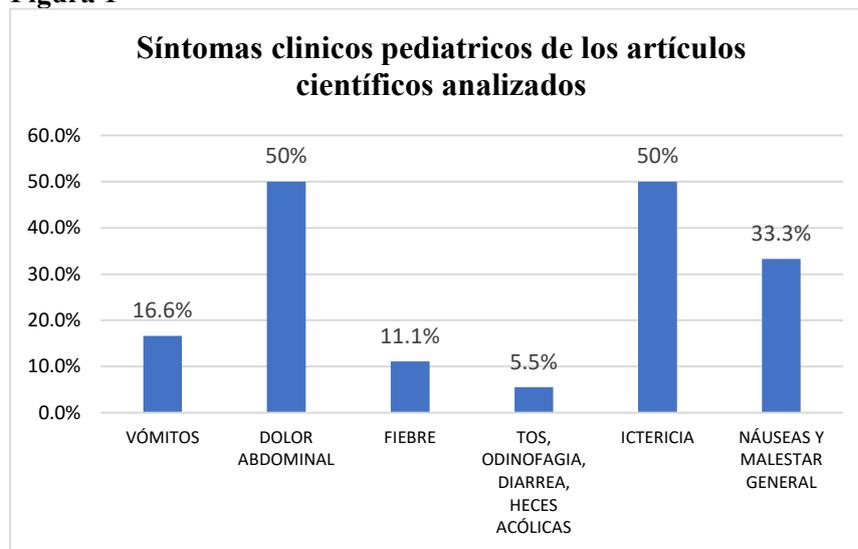
No	Artículo científico analizado	Autor principal y año de publicación	Sexo y edad pediátrica	Cuadro clínico	Pruebas Complementarias	Antecedentes familiares de contacto covid 19	Diagnóstico microbiológico SARS COV 2	Tratamiento	IGG Post Covid	Evolución
1	Clinical Immunology Elsevier: United States of America	Nicolai (2021)	Masculino 11 meses	Asintomático	(AST) 1412 U/L y (ALT) 623 U/L. dímero D positivo, TTP ligeramente elevado, a IL-10 moderadamente elevada, neutropenia y linfopenia. Resto estudio normal	1 familiar con síntomas respiratorios y positivo a SARS-CoV-2.	SARS-CoV-2 positivo por RT-PCR en un hisopado nasofaríngeo (NP)	Plasma convaleciente posteriormente trasplante de células madre seleccionadas CD34 haploidénticas, de su padre	+	Favorable, descenso de las enzimas sin afectación de la función hepática
2	Servicio de Pediatría Departamento de Salud Alicante-Hospital General	Vicedo (2021)	Masculino 10 años	Vómitos, dolor abdominal	(ALT) 1730 U/L y (AST)1068 U/L GGT 120 (PCR y bilirrubina normal) Resto estudio normal	3 familiares diagnosticados de COVID-19	Determinación PCR en nasofaringe y heces: POSITIVA	Monitorización de la función hepática	+	
3	The Pediatric Infectious Disease	Brisca (2021)	Masculino 10 meses	Fiebre, tos.	(ALT) 1010 (AST)860,	1 familiar diagnosticado de COVID-19	PCR en nasofaringe positiva. No	Terapia de apoyo	+	5 aún permanecieron en el hospital

	Journal: Italia				Ferritina 780, LDH 1606, GGT 125, PCR 1.3 (Bilirrubina normal) Resto estudio normal		determinación fecal		incluido 1 que recibió trasplante de hígado exitoso.
4	Case report: hepatitis in a child infected with SARS-Co V-2 presenting toll-like receptor 7 Gln11Leu single nucleotide polymorph ism	Lima (2021)	Masculino 5 años	Fiebre, odino-fagia, diarrea, dolor abdominal, vómitos, heces acólicas e ictericia.	(AST) 326 (ALT) 234 (Bilirrubina) 4,4 mg/dl (Bilirrubina directa) 4,0 mg/dl (Dímero D) 1,46 mcg/ml (Proteína C reactiva) 233 mg/L	No refiere	SARS-CoV-2 positivo por RT-PCR en un hisopado nasofaríngeo (NP)	Monitorización de la función hepática y tratamiento de apoyo.	+

5	The Pediatric Infectious Disease Journal: Grecia	Sgouropoulou (2021)	Masculino, 5 años	Vómitos.	(AST) 1413 (ALT) 526, FA:277, PCR 14.3, (Bilirrubina)normal al Resto estudio normal	4 familiares diagnosticados de COVID-19	PCR en 2 muestras nasofaringe negativas, IgG positiva pero no determinación fecal	Evolución espontánea.	+	8 favorable recuperación
6	Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022	Marsh (2022)	7 Femeninas 6 Masculinos La mediana de edad de los casos fue 3,9 años.	De los 13 pacientes 9 completaron el cuestionario sobre la fuente etiológica. Ictericia (8), dolor abdominal (7), náuseas y malestar general (6), ausencia de fiebre (9).	La mayoría de los niños y niñas presentaban transaminasas superiores a 2000UI/L	No refiere	8 pacientes: Resultado Negativo 3 pacientes: Resultado positivo 2 pacientes: Histórico positivo Hisopado respiratorio/sangre . 5 niños PCR positivo para <u>ADENOVIRUS</u> Ninguno de los niños fue vacunado contra SARS COV 2	(12/4/2022): 13 hospitalizados por 6 días, 9 monitorización de la función hepática y tratamiento de apoyo. 3 espera trasplante de hígado.	5 (+) 8 (-)	

Una vez realizada la revisión bibliográfica se incluyeron 6 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. En la **tabla 1** se observa los resultados pediátricos de los estudios analizados, en donde se aprecia caso único y series de casos, la muestra total era de 18 pacientes pediátricos, 2 de ellos con alteraciones genéticas. La prevalencia acorde al sexo es: 61,1% (n=11) hombres y 38,9% (n=7) mujeres. Por otro lado, el porcentaje de los pacientes con resultados negativos para SARS COV 2 es 44,4% (n=8) y el 55,6% (n=10) restante dieron positivo a SARS COV 2.

Clínica por hepatitis aguda de causa desconocida en población pediátrica
Figura 1



En la **Figura 1** se considera una población de 18 pacientes pediátricos, en su mayoría con diagnóstico positivo a COVID-19 a través de exámenes de laboratorio, gran parte fueron pacientes sintomáticos (94,4%), clínicamente se presentaron con: vómitos (16,6%), dolor abdominal (50%), fiebre (11,1%), tos, odinofagia, diarrea, heces acólicas (5,5%), ictericia (50%), náuseas y malestar general (33,3%) y asintomáticos (5,5%).

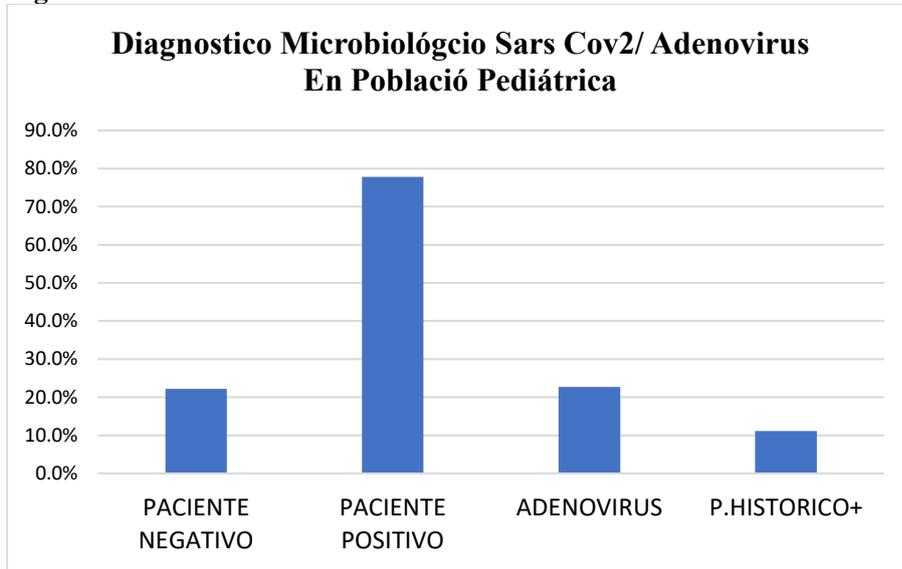
El 72,2% que equivalen a 13 pacientes pediátricos de la población analizada, tuvo una evolución favorable sin precisar de cuidados intensivos, mientras que un 27,8% que equivalen a 5 pacientes pediátricos de la población analizada, se encuentran hospitalizados incluido uno que tuvo trasplante hepático exitoso, finalmente un 0%, que equivalen a 0 pacientes pediátricos de la población analizada, fallecieron.

La mayoría de los pacientes tuvo un resultado positivo para SARS COV 2, esto evidenciaría que este virus, guarda una posible relación con la hepatitis aguda de etiología desconocida en la población

pediátrica analizada, dando como resultado una buena evolución en los pacientes que no tenían un daño hepático previo. Por otra parte, dentro de la serie de casos, se presentaron cuatro pacientes que requirieron trasplante hepático y uno de ellos tuvo una cirugía exitosa.

Relación Hepatitis aguda/SARS COV-2/Adenovirus en población pediátrica.

Figura 2



El total de la población analizada está conformado por 18 pacientes pediátricos. De los cuales un 22,2%, que equivalen a 4 pacientes pediátricos, son casos negativos a COVID-19, mientras que un 77,8%, que equivalen a 14 pacientes pediátricos son casos positivos a COVID-19.

El 27,7% que equivalen a 5 pacientes dieron positivo para adenovirus, y sorprendentemente el 11,1% que equivale a 2 pacientes tuvieron un resultado histórico positivo, esto puede deberse a que una infección por COVID-19 pasada o concurrente podría influir en la gravedad de las infecciones por adenovirus (10), el artículo no especifica cuáles de estos pacientes permanecieron hospitalizados sin embargo se establece una posible probabilidad de que sean el 11,1% mencionado previamente. **(Figura 2).**

DISCUSION DE RESULTADOS

En esta revisión bibliográfica, se analizó el impacto de la hepatitis aguda en la población pediátrica en la actual pandemia del COVID 19, las posibles hipótesis de la etiopatogenia y el abordaje clínico-pronóstico de 18 pacientes analizados en el presente artículo.

Las investigaciones en torno a la hepatitis aguda de origen desconocido en pacientes pediátricos han generado gran interés y a pesar que gran parte de estos estudios se han realizado en Europa, en esta

revisión bibliográfica se incluyeron artículos no solo del continente europeo, sino también de América ya que según la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) países como Estados Unidos está entre los que posee un mayor índice de morbilidad por esta enfermedad. (8)

De los 18 pacientes pediátricos, en su mayoría con diagnóstico positivo a COVID-19 (77,8%), gran parte fueron sintomáticos (94,4%), que clínicamente se presentaron con: vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, náuseas/malestar general y entre los menos frecuentes: tos, odinofagia, diarrea, heces acólicas, y con un caso asintomático.

Este análisis dio como resultado una alta probabilidad de que la población pediátrica estudiada y positiva a SARS COV 2 sea más susceptible a desencadenar una inflamación en los hepatocitos (2), sin embargo, no presentan mayor severidad en su cuadro clínico y evolución, siempre y cuando no sean pacientes inmunocomprometidos o con daño hepático. Se recomienda hacer un seguimiento estrecho en niños con COVID 19 y anomalías hepáticas dado el conocimiento limitado del impacto a largo plazo de SARS COV 2 en el hígado (1).

Existen varias hipótesis sobre la etiopatogenia de esta enfermedad que incluyen: infección previa o una coinfección (con SARS-CoV-2 o un patógeno alternativo), exposición a toxinas, fármacos o factores ambientales. Esto es especialmente relevante, por una parte, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas preexistentes, en los cuales el riesgo de toxicidad es mayor y, por otra, en pacientes trasplantados hepáticos, por las potenciales interacciones con fármacos inmunosupresores utilizados de forma habitual. (13)

El 27,7% que equivalen a 5 pacientes dieron positivo para adenovirus, y la principal hipótesis se centra en este virus, ya sea una nueva variante con un síndrome clínico distinto o una variante que circula de forma rutinaria, que está afectando más gravemente a los niños más pequeños que son inmunológicamente ingenuos. Este último escenario puede ser el resultado de la mezcla social restringida durante la pandemia de COVID-19 (3).

En la muestra obtenida se presentaron 2 casos con alteraciones genéticas: inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X y receptor toll-like 7 polimorfismo de un solo nucleótido Gln11Leu. En el primer paciente la falta de células T, células NK y células B funcionales, se asoció con un curso

atípico que incluyó hepatitis de presunta etiología viral, los hallazgos en este paciente único deberían informar estudios futuros sobre el papel de la inmunidad adaptativa y las células NK para determinar la gravedad y las manifestaciones clínicas de COVID-19 y la eliminación viral (11).

En el segundo paciente, la hepatitis provocada por el SARS-CoV-2 podría estar asociada a la alteración de la inmunidad innata frente al virus provocada por el polimorfismo en el receptor tipo Toll 7 (tlr-7 rs179008) (9).

En la actualidad, se pueden descartar las vacunas contra el COVID-19 como un desencadenante potencial ya que la mayoría de los niños afectados no han sido vacunados. No se han visto vínculos hasta ahora con respecto a otras vacunas basadas en adenovirus. (7)

CONCLUSIONES

En aquellos niños que padezcan de forma aguda síntomas gastrointestinales, ictericia, que precisen ingreso hospitalario o con valores de ALT/AST mayor a 500U/L, se debe tener en cuenta la monitorización de la función hepática.

La hepatitis grave de origen desconocido conlleva al trabajo de un equipo multidisciplinario sumado a una buena anamnesis, examen físico y análisis de laboratorio para un temprano diagnóstico y tratamiento oportuno.

Es necesaria la recolección de más datos para caracterizar de manera adecuada el fenotipo inmunológico y fisiopatología del daño hepático agudo-grave como parte de la infección por SARS COV 2.

De las hipótesis mencionadas la que mayor impacto tiene, es la que guarda relación con el adenovirus y esto puede deberse a que existe una mayor vulnerabilidad entre los niños que surgieron durante la actual pandemia de COVID-19, resultado de la circulación reducida de adenovirus en los últimos dos años.

La gravedad de las infecciones por adenovirus se podría ver influenciadas por una infección por COVID-19 pasada o concurrente, así también como pacientes inmunocomprometidos y con daño hepático: cirrosis compensada o descompensada, enfermedad hepática crónica, enfermedad hepática en etapa terminal en espera de trasplante.

Es necesario notificar a los organismos de salud pública nacionales e internacionales para una pronta investigación y gestión de seguimiento adecuadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brisca, G., Mallamaci, M., Tardini, G., Martino, L., Chianucci, B., Ricci, M., Buffoni, I., & Romanengo, M. (2021). SARS-CoV-2 infection may present as acute hepatitis in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(5), E214–E215.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003098>
- Khan, Y. H., Mallhi, T. H., Alanazi, A. S., Butt, M. H., Khan, A., & Salman, M. (2022). Outbreak of acute hepatitis of unknown etiology in children: The critical role of healthcare professionals in neutralizing misleading narratives during the COVID-19 pandemic. *Journal of Medical Virology*, 1–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.27819>
- Marsh, K., Tayler, R., Pollock, L., Roy, K., Lakha, F., Ho, A., Henderson, D., Divala, T., Currie, S., Yirrell, D., Lockhart, M., Rossi, M. K., & Phin, N. (2022). Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Eurosurveillance*, 27(15), 1–7.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.15.2200318>
- Ministerio de salud pública. (2022). Comunicado. No se han presentado casos de hepatitis aguda grave infantil en Ecuador. *Gobierno de La República Del Ecuador*.
<https://www.salud.gob.ec/comunicado-no-se-han-presentado-casos-de-hepatitis-aguda-grave-infantil-en-ecuador/#:~:text=El>
- Miró, C. (2021). Hepatitis aguda en el paciente pediátrico como única manifestación de la covid 19. *Servicio de Pediatría Alicante*, 1–5.
- Mohapatra, R. K., Kandi, V., Tuli, H. S., Verma, S., Chakraborty, S., Rabaan, A. A., Chakraborty, C., & Dhama, K. (2022). Emerging cases of acute hepatitis of unknown origin in children amid the ongoing COVID-19 pandemic: Needs attention – Correspondence. *International Journal of Surgery*, 102(May), 106682. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106682>
- Mucke, M. M., Zeuzem, S., & El, I. (2022). *El reciente brote de hepatitis aguda grave en niños de origen desconocido : lo que se sabe hasta ahora*. 77, 237–242.
- Organización Mundial de la Salud, & Organización Panamericana de la Salud. (2022). Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. *OPS*.

- Pessoa, N. L., Bentes, A. A., de Carvalho, A. L., de Souza Silva, T. B., Alves, P. A., de Sousa Reis, E. V., Rodrigues, T. A., Kroon, E. G., & Campos, M. A. (2021). Case report: hepatitis in a child infected with SARS-CoV-2 presenting toll-like receptor 7 Gln11Leu single nucleotide polymorphism. *Virology Journal*, *18*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01656-3>
- Rabaan, A. A. (2022). Suspected Adenovirus Causing an Emerging HEPATITIS among Children below 10 Years: A Review. *Pathogens*, *11*, 2–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/pathogens11070712>
- S.C, N., Hanners, N., Sue, P., Aquino, V., Zhen, Q., Schoggins, J., & Wysocki, C. A. (2021). SARS-CoV-2 infection associated with hepatitis in an infant with X-linked severe combined immunodeficiency. *Elsevier*, 1–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108662>
- Sgouropoulou, V., Vargiami, E., Kyriazi, M., Papadimitriou, E., Agakidis, C., & Zafeiriou, D. (2021). TRANSIENT SEVERE LIVER INJURY: A UNIQUE PRESENTATION OF COVID-19 DISEASE IN A PEDIATRIC PATIENT. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *40*, 204–205. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003104>
- Téllez, L., & Martín, R. (2020). Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. *Elsevier*, *43*, 472–480. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.06.006>
- Urrútia, G., & Bonfill, X. (2020). Declaración PRISMA: una prouesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Elsevier*, *11*, 507–511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>