



**UNIVERSIDAD  
DEL AZUAY**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico**

**Asociación de los niveles séricos de Ferritina y Dímero D con el  
requerimiento de terapia intensiva en pacientes hospitalizados  
por COVID-19 en el Hospital del Río durante el periodo julio 2020-  
julio 2021**

**Autoras**

**Pamela Sofía Narváez Alvarado**

**María Esther Romero Romero**

**Director**

**Dr. Marco Vinicio Palacios Quezada**

**Asesor Metodológico**

**Departamento de Estadística de la Universidad del Azuay**

**Cuenca, junio 2023**

## Resumen

Para determinar la gravedad y pronóstico de pacientes infectados por SARS-CoV-2 se usan múltiples biomarcadores. Este estudio busca determinar si los niveles séricos de ferritina y dímero D están asociados con el requerimiento de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital del Río en el periodo julio 2020 a julio 2021.

Se utilizó un enfoque de cohorte retrospectivo, los datos se recopilaban en Google Forms, Microsoft Excel y se analizaron en R studio. Se obtuvieron datos de 532 pacientes, con una muestra de 334 para el análisis. 62.87% fueron hombres y 37.13% mujeres, con una media de edad de 59 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, EPOC, diabetes mellitus e hipotiroidismo; 91 pacientes ingresaron a UCI. Los niveles de ferritina y dímero D fueron analizados mediante Kolmogorov-Smirnov y U de Mann-Whitney. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de ferritina ( $W = 7354.5$ ,  $p\text{-value} = 0.005471$ ) y dímero D ( $W = 13686$ ,  $p\text{-value} = 0.0004881$ ) en los pacientes que ingresaron a UCI en comparación con los que no ingresaron. Sin embargo, el dímero D perdió significancia al aplicar el punto de corte establecido ( $W = 906.5$ ,  $p\text{-value} = 0.5514$ ).

En conclusión, los niveles de ferritina y dímero D presentaron asociación con el ingreso a UCI. Estos biomarcadores podrían ser útiles para identificar quienes tienen mayor riesgo y guiar las decisiones clínicas en el manejo de la enfermedad.

## Palabras Clave

*COVID-19, ferritina, dímero D, comorbilidades, UCI, SARS-CoV-2*

Director del trabajo :



Dr. Marco Palacios Q.



Pamela Sofía Narváez Alvarado



María Esther Romero Romero

## Abstract

The SARS-CoV-2 disease uses multiple biomarkers to determine the severity and prognosis of patients. This study aims to determine if serum levels of ferritin and D-dimer are associated with admission to the intensive care unit (ICU) in hospitalized patients with *COVID-19* at Hospital del Río from July 2020 to July 2021.

A retrospective cohort approach was used, and data were collected through Google Forms, and Microsoft Excel, and analyzed in R Studio. Data from 532 patients were obtained, with a sample of 334 for analysis. 62.87% were male and 37.13% were female, with a mean age of 59 years. The most frequent comorbidities were arterial hypertension, COPD, diabetes mellitus, and hypothyroidism; 91 patients were admitted to the ICU. Levels of ferritin and D-dimer were analyzed by Kolmogorov-Smirnov and Mann-Whitney U test. Statistically significant differences were found in ferritin levels ( $W = 7354.5$ ,  $p\text{-value} = 0.005471$ ) and D-dimer levels ( $W$

= 13686, p-value = 0.0004881) between patients admitted to the ICU and those who were not. However, the D-dimer lost significance when applying the established cutoff ( $W = 906.5$ , p-value = 0.5514).

In conclusion, ferritin and D-dimer levels were associated with ICU admission. These biomarkers could be useful to identify patients at higher risk and guide clinical decisions in disease management.

## Keywords

*COVID-19, ferritin, D dimer, comorbidities, ICU, SARS-CoV-2*

Thesis Director:



Dr. Marco Palacios Q.

Translated by:



Pamela Sofía Narváez Alvarado



María Esther Romero Romero

## **Introducción**

La COVID-19 (enfermedad respiratoria aguda producida por el SARS-CoV-2) tuvo inicio en diciembre del año 2019 en Wuhan, China y en pocos meses ante su masiva diseminación en el mundo el 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud caracterizó a la COVID-19 como una pandemia, el primer caso en Latinoamérica, fue reportado en Brasil el 26 de febrero y la primera muerte por la infección en la región se anunció en Argentina el 7 de marzo (1).

El período de incubación del SARS-CoV-2 dura entre 2 y 14 días luego de la exposición, la mayoría de los casos se producen entre los cuatro y cinco días (2). Estos períodos pueden cambiar de acuerdo a las variantes que han surgido a raíz del virus.

El SARS-CoV-2 es un virus de transmisión aérea, a través de gotitas que porten el virus cuando una persona infectada tose, habla o estornuda, estas gotitas ingresan por los ojos, nariz o boca de una persona sana. La transmisión está relacionada con la distancia entre las personas, el tiempo de exposición y la ventilación de los ambientes, y estos fueron los fundamentos para fomentar el distanciamiento social y el uso de mascarilla.

## **CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

De acuerdo a la presentación del cuadro clínico y según los resultados de exámenes complementarios tanto de imagen como laboratorio, los pacientes pueden ser manejados de manera ambulatoria, ser hospitalizados e incluso pueden requerir ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos por la necesidad de ventilación mecánica.

Así, dentro de las características generales de los pacientes hospitalizados por COVID-19, se encuentran las variables demográficos como edad, sexo y

comorbilidades, se observa un incremento de casos en el grupo entre los 20-55 años y a medida que aumenta la edad, la mortalidad lo hace proporcionalmente, igualmente sucede con el número de comorbilidades siendo las más frecuentes las metabólicas como hipertensión, dislipidemias, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares. (3) Existe un predominio en el sexo masculino lo cual se puede atribuir a factores socio conductuales como el hábito tabáquico, más frecuente en varones que aumenta la expresión de ECA en el epitelio pulmonar y oral (4) y factores biológicos como expresión de los receptores de la ECA 2 regulada por hormonas sexuales; también se ha planteado una mayor respuesta inflamatoria frente a la infección por SARS- CoV2 en el sexo masculino por lo que se relaciona con un incremento en la gravedad, necesidad de hospitalización y mortalidad (5).

## **FACTORES ASOCIADOS A MAYOR GRAVEDAD**

### **COMORBILIDADES**

Las comorbilidades están relacionadas con la gravedad de SARS-CoV-2, empeorando el cuadro de la enfermedad, entre las de mayor asociación tenemos:

### **HIPERTENSIÓN Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Presentar hipertensión arterial se asocia con más de dos veces el riesgo de padecer formas severas de COVID-19, (6) la hipertensión, enfermedad cardiovascular y la edad son factores de riesgo bien conocidos de mortalidad en pacientes críticos. (7) Un informe reciente de Italia sugiere que la prevalencia de hipertensión arterial es significativamente mayor entre los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI que no sobreviven. (8) . La hipótesis sugiere que el uso prolongado de los fármacos utilizados en la hipertensión (inhibidores de ACE-2 y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)), pueden aumentar la expresión del receptor ACE-2, receptor utilizado por la proteína S (*spike*) del SARS-CoV-2 para el ingreso a la célula, generando mayor susceptibilidad a la infección y lesiones (9). Sin embargo, la edad

y la hipertensión tienen estrecha relación, por tanto podría ser un factor influyente y no ser precisamente los receptores ACE-2 los causales, ya que la hipertensión es excesivamente frecuente en los ancianos, y las personas mayores parecen estar en particular riesgo de infectarse con el virus SARS-CoV-2 y de experimentar formas graves y complicaciones de COVID-19. (10)

## **DIABETES MELLITUS II**

Los pacientes con diabetes infectados con SARS-CoV-2 tienen una tasa más alta de admisión hospitalaria, neumonía severa y mayor mortalidad en comparación con sujetos no diabéticos. Los datos emergentes sobre COVID-19 sugieren que entre el 11 y el 58 % de todos los pacientes con COVID-19 tienen diabetes, y se ha informado una tasa de mortalidad por COVID-19 del 8 % en pacientes diabéticos. (6,11) El riesgo de admisiones en la UCI en personas con COVID-19 con comorbilidad diabética es un 14,2% más alto que en personas sin diabetes (9,12,13)

El riesgo de contraer la infección por COVID -19 en pacientes diabéticos se debe a alteraciones en la respuesta inmunológica, como el deterioro de la fagocitosis, incremento de IL -6, déficit de fagocitosis, activación de linfocitos T, y producción de citocinas que afecta su capacidad de respuesta a más del estado inflamatorio crónico propio de la enfermedad (9). El SARS-CoV 2 interactúa en los receptores tipo Toll incrementando la cascada inflamatoria. Se ha planteado también que la hiperglucemia aumenta la expresión de ECA-2 en la membrana celular, potencializando así el riesgo de infección en caso de que la célula entre en contacto con el virus (14)

## **OBESIDAD**

La obesidad favorece la inflamación, y altera significativamente el sistema inmune, de igual manera el mecanismo de entrada del virus a la célula es mediante los

receptores ACE-2 que se encuentra en el amplio tejido adiposo de cada individuo; así también se asocia a una ventilación pobre en la base de los pulmones, lo que disminuye el volumen de reserva espiratoria y por ende genera problemas en la ventilación disminuyendo la saturación de oxígeno. A más de esto el efecto hormonal producido por la leptina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), producidos por la acumulación de tejido adiposo aumenta los niveles de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), sumado a los niveles disminuidos de adiponectina antiinflamatoria, generan mayor susceptibilidad ante situaciones que requieran estos mediadores, perjudicando la quimiotaxis y la diferenciación de macrófagos (15) . Por tanto empeora el pronóstico de los pacientes con obesidad en comparación con personas de peso normal, el 47,6% de las personas con obesidad se infectan con COVID-19 y de estos pacientes, el 68,6% recibe ventilación en una situación crítica (9,16)

## **ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

Debido a la predilección del SARS-CoV-2 por el epitelio pulmonar, podemos inferir que tanto las patologías que afecten el aparato respiratorio pueden influir en el curso de COVID – 19, como el COVID -19 puede provocar un deterioro o exacerbación en las patologías de base. (17). Debido a la prevalencia de estas enfermedades las abordamos a continuación.

En relación con la EPOC, esta se considera un factor de riesgo para contraer COVID - 19 por su estrecha relación con el tabaquismo, que genera un aumento en la expresión de receptores ECA 2 facilitando la entrada al virus, a esto se suma una respuesta inmune deficiente por parte de las células T disminuyendo la defensa frente al SARS-CoV-2. Además, al existir un daño previo a nivel alveolar, se espera que las manifestaciones clínicas en los pacientes hospitalizados por *COVID - 19* con EPOC, sean más graves e incluso requieran ingresar a cuidados intensivos en comparación a pacientes sin dicha patología; la prevalencia de EPOC en los pacientes hospitalizados por COVID - 19 varía de 1.1 a 15%, la diferencia de estos

valores se ve afectada por el tamaño de la muestra de los estudios y la prevalencia de EPOC en cada país. En cuanto al ingreso a UCI los porcentajes van de 4 a 38% (18)

Los pacientes con EPOC presentan una clínica más grave, mayores cuadros de disnea y exacerbaciones agudas de la EPOC, con una mayor probabilidad de presentar insuficiencia respiratoria y cardiaca, respecto a hallazgos de laboratorio no se observó diferencias entre estos grupos, esto se puede atribuir a que la fisiopatología de la EPOC no incluye componentes inflamatorios como tal que puedan aumentar los niveles de los marcadores séricos como ferritina (19) , sin embargo se asocia a un peor pronóstico, mayor mortalidad y mayor tiempo para eliminar la carga viral

La fibrosis pulmonar es parte de la enfermedad pulmonar intersticial, que implica una cicatrización del parénquima pulmonar por la acumulación de fibroblastos. Con una pérdida del parénquima pulmonar contraer COVID-19 supone un cuadro clínico más grave y mayor riesgo de requerir cuidados avanzados e incluso la mortalidad es mayor en este tipo de pacientes (20). Si bien esta patología supone un mayor riesgo al momento de infectarse, también se ha encontrado relación de fibrosis pulmonar post COVID en respuesta al daño pulmonar, principalmente a la inflamación producida. Al igual que otros virus, el SARS-CoV-2 acelera la progresión de la fibrosis pulmonar, los efectos acerca del pronóstico a largo plazo aún no se han estudiado.

## **ALTERACIONES TIROIDEAS**

El estado hiper inflamatorio que se da en COVID-19 aumenta la liberación de IL 6 que se relaciona con un descenso de los niveles séricos de T3; aunque T4 puede estar normal o disminuida al igual que la TSH, esta alteración en los parámetros de laboratorio sin una clínica como tal se lo conoce como síndrome del eutiroides

enfermo, a su vez el incremento de IL 6 está relacionado con tirotoxicosis. El descenso de T3 se relaciona con la gravedad del cuadro clínico (21).

En relación al hipotiroidismo, no se encontró asociación con un mayor riesgo de contraer la enfermedad o un peor pronóstico en pacientes hipotiroideos controlados. He aquí la importancia del tratamiento farmacológico con levotiroxina además de controlar los síntomas permite que los pacientes hipotiroideos presentan el mismo riesgo de contraer la COVID-19 que pacientes eutiroideos (22).

De acuerdo a revisiones sistemáticas y metaanálisis se ha demostrado un mayor riesgo en general en pacientes hipotiroideos, a más de un peor pronóstico. Es importante tener presente la relación del hipotiroidismo con la respuesta inmune que podría ser la responsable de la gravedad de los cuadros clínicos. (23,24)

## **CRITERIOS DE GRAVEDAD EN COVID-19**

Los parámetros de laboratorio tienen gran importancia clínica en el pronóstico, así como para detectar tempranamente formas graves. Entre los exámenes usualmente solicitados, se encuentran la biometría hemática, marcadores de inflamación principalmente procalcitonina, proteína C reactiva, dímero D y ferritina; función renal y hepática, tiempos de coagulación, elemental y microscópico de orina, electrolitos, entre otros. Sus resultados ayudan a determinar la gravedad y a definir el tratamiento.

El presente estudio se enfocó en dos marcadores de inflamación, la ferritina y el dímero D, que tienen estrecha relación con la gravedad de pacientes infectados. Se ha observado incremento en los valores de ferritina y dímero D, correlacionando significativamente con el pronóstico e incluso mortalidad en pacientes hospitalizados. Así lo demostró un estudio realizado en el Hospital Jinyintan en Wuhan, China, el mismo que afirma que los niveles elevados de productos de degradación de fibrina y dímero D son especialmente comunes en pacientes con enfermedad fatal. (25)

## **FERRITINA**

Se ha encontrado que los niveles séricos elevados de ferritina se correlacionan significativamente con la gravedad de la enfermedad en pacientes infectados con COVID-19. (12). El aumento de los niveles de ferritina podría ser indicativo de una fuerte reacción inflamatoria relacionada con la entrada del virus en el cuerpo humano y su impacto en el metabolismo del hierro. (26)

Existe controversia para definir el punto de corte o un valor definitivo del parámetro ferritina para determinar la gravedad, sin embargo, niveles altos se ha asociado a mayor probabilidad de ingreso a UCI, desarrollo de formas graves de la enfermedad y mal pronóstico en general. Revisiones sistemáticas y metaanálisis registrados en bases médicas como Medline, Scopus, Web of Science y la CNKI de China identificaron que los pacientes de mayor gravedad y mortalidad tuvieron valores de ferritina superiores a los registrados en pacientes con enfermedad de menor gravedad y mortalidad (760,2 ng/ml y 408,3 ng/mL respectivamente) (27). Así también se encontraron 6 estudios que demuestran que los niveles de ferritina eran más altos en los no sobrevivientes vs los sobrevivientes (28)

## **DÍMERO D**

La tormenta de citoquinas proinflamatorias producida en pacientes con infección por SARS-CoV-2 junto con el daño endotelial, juega un papel importante en la formación de coágulos, un aumento en la activación de las plaquetas con una hiperfibrinólisis y activación de la cascada de coagulación que conducen a un estado de hipercoagulabilidad (29). El dímero D es el producto de la degradación de la fibrina, un biomarcador hemostático que nos indica la activación del sistema de coagulación con la degradación endógena del fibrinógeno gracias a la plasmina. Este marcador cobra importancia al estar relacionado a estados protrombóticos como en el caso de COVID-19, por lo que valores elevados de este parámetro son un factor de riesgo para el incremento de la severidad y mortalidad en pacientes infectados por SARS-

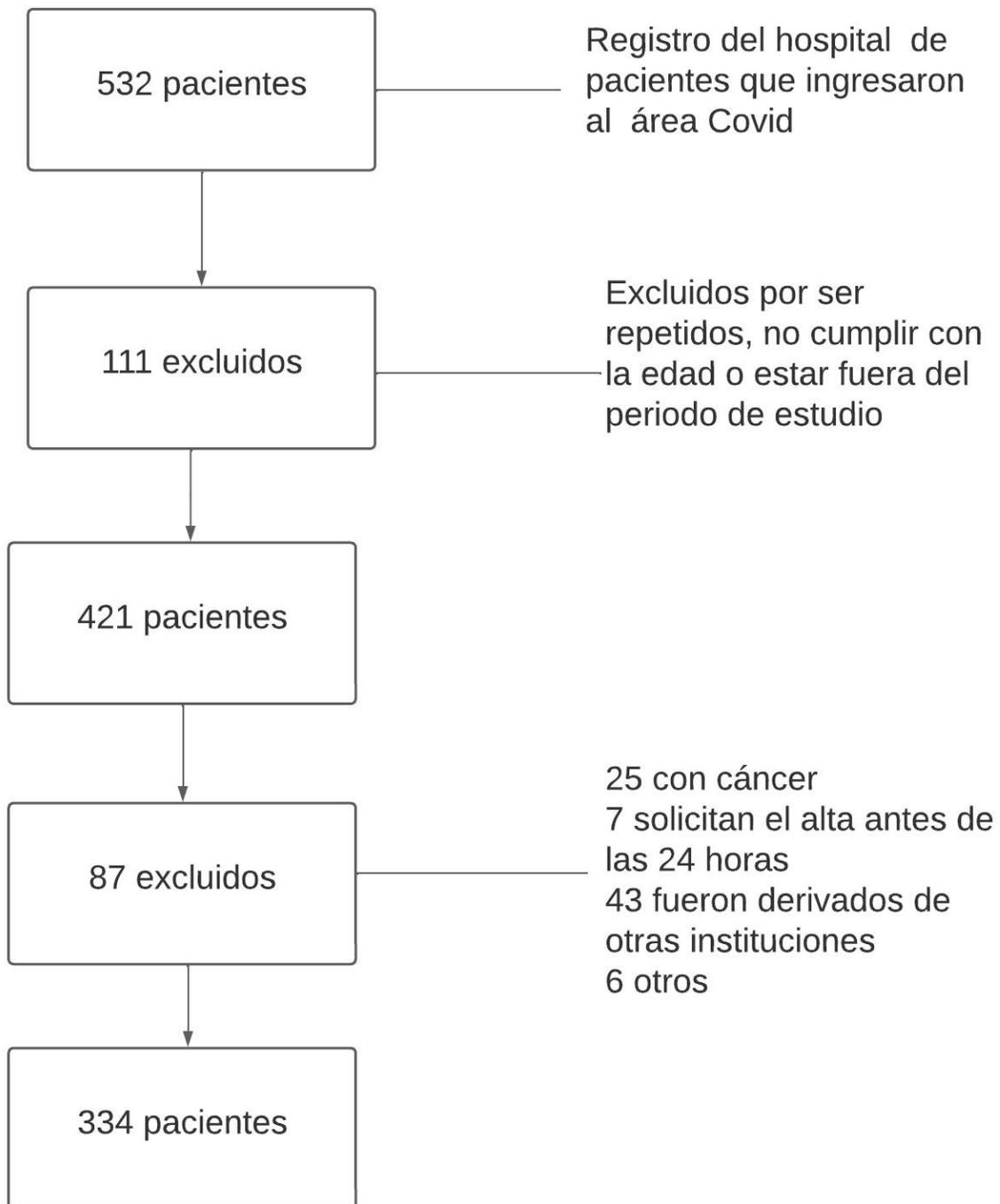
CoV-2 (30). De esa manera se ha encontrado que niveles elevados al ingreso hospitalario se asocia con un riesgo más alto de severidad y mortalidad en pacientes hospitalizados (31). Los valores de dímero D nos permiten estratificar el riesgo de los pacientes y nos pueden orientar al empleo de tratamiento anticoagulante de manera conjunta con escalas, características demográficas y guías. Los valores de referencia varían entre 0.5 y 2 mg/dl, este último valor a demostrado una mejor sensibilidad (92,3) y especificidad (83,3) con un ajuste por edad, sexo y comorbilidades. (32)

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente estudio fue de cohorte retrospectivo, luego de obtener el permiso correspondiente de las autoridades respectivas del Hospital del Río, se accedió a la base de registro de pacientes con COVID-19.

Fueron incluidos todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados durante el período julio 2020 - julio 2021. Los datos de interés fueron recolectados en un formulario de Google Forms, y posteriormente toda la información se consolidó en una hoja electrónica de Microsoft Excel.

Se encontraron en el registro del hospital 532 pacientes que fueron ingresados en el área COVID. Al aplicar nuestros criterios de exclusión la muestra final fue de 334 pacientes. Como se describe en el gráfico 1.

**GRÁFICO 1. Distribución de los pacientes del estudio**

**Fuente:** base de datos      **Elaborado por:** los autores

No fueron considerados 43 pacientes derivados de otras instituciones por acudir en estado de gravedad y con varios días de hospitalización.

De los 334 pacientes considerados para el estudio, todos registraron en su historia clínica el resultado del dímero D al ingreso y 329 pacientes registraron ferritina.

Se realizó un análisis independiente de las variables ferritina y dímero D, para evitar que, la ausencia de uno de los dos marcadores de estudio considerado como variable, excluyera al paciente del análisis.

Para el análisis se empleó el programa estadístico R.

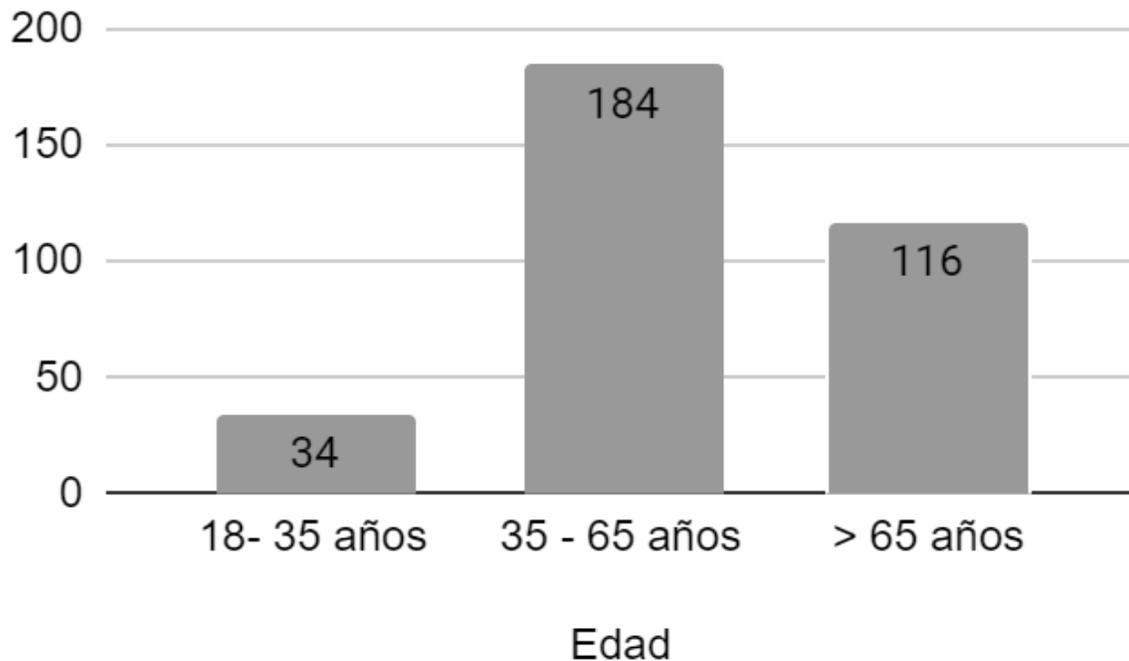
Con la prueba Kolmogorov - Smirnov tanto para dímero D como para ferritina, se observó una distribución no normal, con valores de  $D = 0.29656$ ,  $p\text{-value} < 2.2e-16$ ,  $D = 0.11896$ ,  $p\text{-value} = 4.515e-12$  respectivamente, por lo que como paso siguiente para comparar el grupo que ingresó a UCI con el que no lo hizo, fue la U de Mann Whitney; luego se obtuvieron las medianas de cada grupo.

Como punto de corte para definir nivel elevado de dímero D se consideró un valor mayor a 500 ng/ml y para la ferritina un valor mayor a 233 ng/ml, por ser los rangos establecidos en el laboratorio del hospital donde se realizó el estudio

Para el dímero D y ferritina la variable sexo fue analizada en relación a los niveles de estos marcadores, así también para relacionar la variable edad con los valores de dímero D y ferritina se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

## RESULTADOS

**GRÁFICO 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a la edad**



**Fuente:** base de datos

**Elaborado:** por los autores

En base a nuestra muestra  $n=334$ , 210 pacientes fueron de sexo masculino, y 124 de sexo femenino. Se observó que el 55% ( $n=184$ ) de los pacientes incluidos en el estudio estuvieron en el rango de edad de 35 a 65 años, el 35% fue mayor a 65 años ( $n=116$ ) y el 10% ( $n=34$ ) corresponde al grupo etario de 18-35 años. La mediana de edad fue 59 años, gráfico 2.

**Tabla 1. Ingreso a UCI en relación al sexo**

	<b>FEMENINO</b>	<b>MASCULINO</b>
<b>INGRESO</b>	<b>26</b>	<b>65</b>
<b>NO INGRESO</b>	<b>98</b>	<b>145</b>

**Fuente:** base de datos

**Elaborado:** por los autores

En relación al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, 243 (73%) pacientes no ingresaron a UCI mientras que 91 (27%) sí lo hicieron. De los pacientes ingresados a UCI  $n = 65$  (71.43%) fueron hombres y  $n = 26$  (28.57%) mujeres.

**Tabla 2. Relación entre las comorbilidades más frecuentes con el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos**

	<b>INGRESO</b>	<b>%</b>	<b>NO INGRESO</b>	<b>%</b>
<b>HIPERTENSIÓN</b>	<b>34</b>	<b>37</b>	<b>70</b>	<b>34</b>
<b>EPOC</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>61</b>	<b>29</b>
<b>DIABETES</b>	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>32</b>	<b>15</b>
<b>HTA + DM2</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>7</b>
<b>HIPOTIROIDISMO</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>31</b>	<b>15</b>

**Fuente:** base de datos

**Elaborado:** por los autores

Como se observa en la tabla 1, la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente en los pacientes que ingresaron a UCI n= 34 (37%).

**Tabla 3. Número de comorbilidades en relación con el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos**

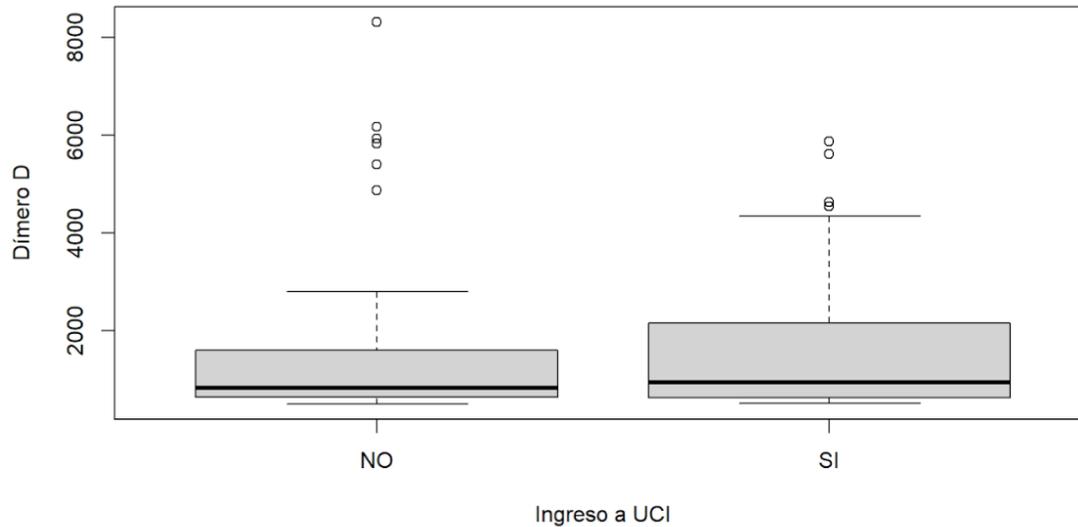
<b>NÚMERO DE COMORBILIDADES</b>	<b>INGRESO</b>	<b>%</b>	<b>NO INGRESO</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	<b>35</b>	<b>38</b>	<b>76</b>	<b>31</b>
<b>1</b>	<b>28</b>	<b>31</b>	<b>83</b>	<b>34</b>
<b>2</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>45</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>23</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

**Fuente:** base de datos

**Elaborado:** por los autores

El número de comorbilidades obtenido fue similar en quienes ingresaron a UCI y quienes no ingresaron. Aquellos que presentaron una o ninguna comorbilidad correspondieron a un 69% y 65% respectivamente.

**GRÁFICO 3. Relación de valores de dímero D (ng/ml) con el ingreso a UCI**



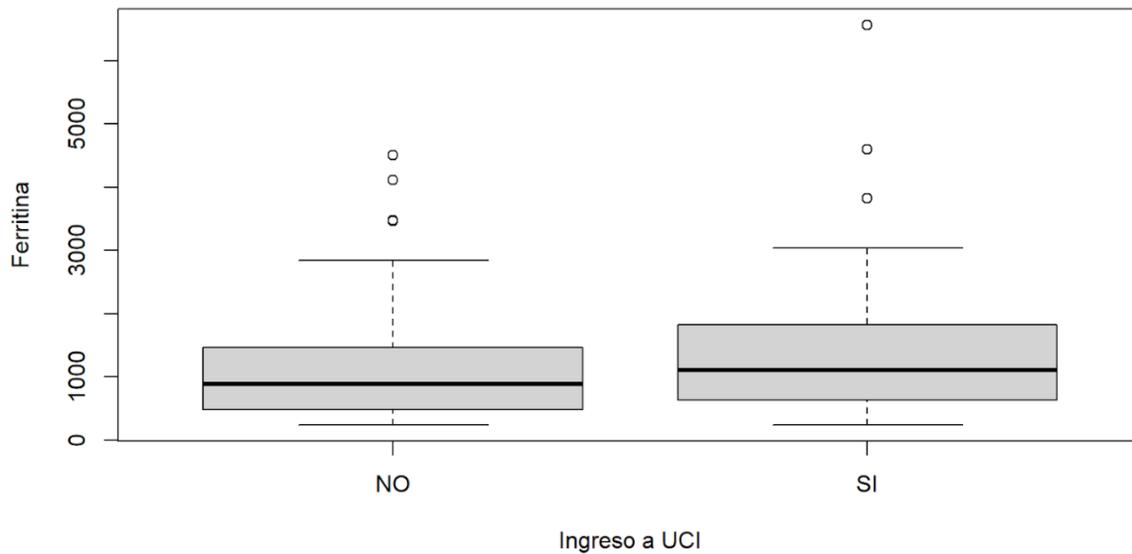
**Fuente:** base de datos

**Elaborado por:** los autores

Al comparar los valores de dímero D entre quienes sí ingresaron a UCI y quienes no ingresaron se obtuvo el siguiente valor  $W = 13686$ ,  $p\text{-value} = 0.0004881$ .

Se utilizó la mediana para tener una referencia en los grupos. Así pues, en el grupo que sí ingresó a UCI la mediana fue de 390 ng/ml, mientras que en los que no ingresaron a UCI la mediana fue de 280 ng/ml.

Cuando se empleó punto de corte para los valores de dímero D, establecido por el laboratorio del hospital se encontró el siguiente valor  $W = 906.5$ ,  $p\text{-value} = 0.5514$ .

**GRÁFICO 4. Relación de valores de ferritina con el ingreso a UCI**

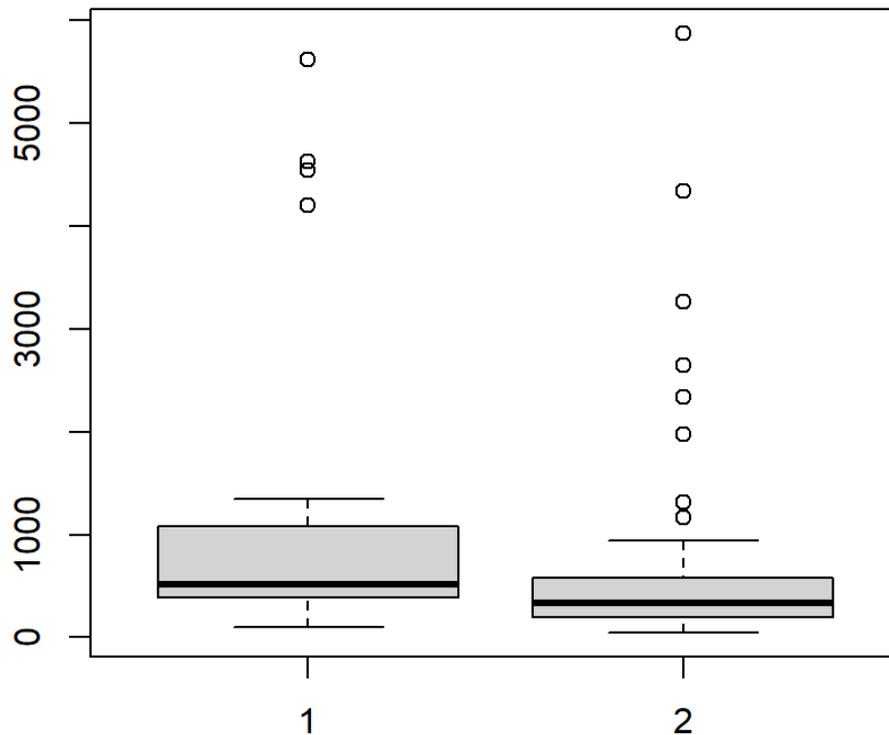
**Fuente:** base de datos

**Elaborado por:** los autores

La relación entre los valores de ferritina y el ingreso a UCI mostró un valor de  $W = 7354.5$ ,  $p\text{-value} = 0.005471$

La mediana correspondiente al grupo que ingresó fue de 1069 ng/ml, mientras que la mediana del grupo que no ingresó fue de 796.9ng/ml. Una vez aplicado el punto de corte se encontró el siguiente valor de  $W = 13442$ ,  $p\text{-value} = 0.0004187$

**GRÁFICO 5. Valores de dímero D en relación con el sexo**



1= Femenino

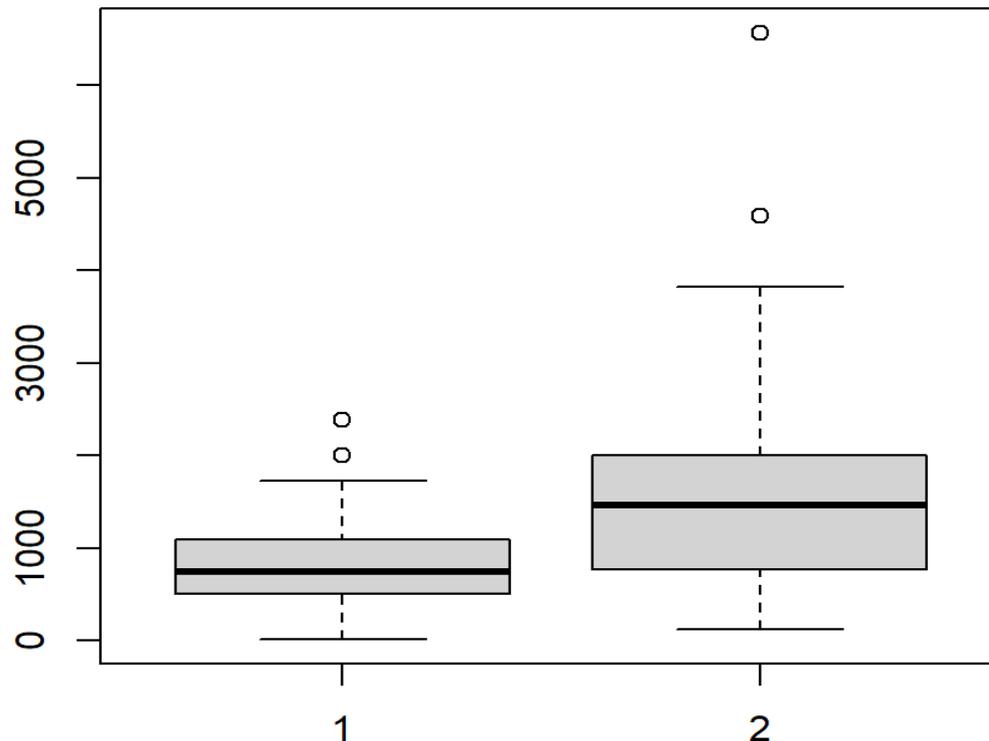
2=Masculino

**Fuente:** base de datos

**Elaborado por:** los autores

En relación a los valores de dímero D se encontraron cifras más altas en el sexo femenino con una mediana de 515 ng/ ml en mujeres frente a 330 ng/ ml en varones, además se encontró un valor de  $W = 1150.5$ ,  $p\text{-value} = 0.007359$  al comparar los valores de dímero D en hombres y mujeres.

**GRÁFICO 6. Valores de ferritina en relación con el sexo**



1= Femenino

2=Masculino

**Fuente:** base de datos

**Elaborado por:** los autores

Para los valores de ferritina la elevación fue mayor en varones con una media de 1463 ng/ml, frente a 749,9 ng/ml en mujeres, con un valor de  $W = 490.5$ ,  $p\text{-value} = 0.001871$  al comparar los grupos.

La edad fue otra variable de interés en nuestro estudio donde se evidenció un  $\rho = 0.4170871$  Spearman's rank correlation  $\rho S = 3555190$ ,  $p\text{-value} = 2.095e-15$  para los valores de dímero D. Al evaluar la edad con los niveles de ferritina se encontró  $\rho = -0.105536$  Spearman's rank correlation  $\rho S = 6442595$ ,  $p\text{-value} = 0.05659$

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que el promedio de edad en los pacientes hospitalizados fue de 59 años, la mayor población se encontró en un rango entre los 35 a 65 años (55%). Mientras que en un estudio descriptivo efectuado en el Hospital Militar de Villa Clara - Cuba en el año 2020, se determinó que la edad promedio fue de 55 años  $\pm$  22, la mayoría de sexo femenino. (33)

Se encontró que la mayoría de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos fue de sexo masculino 145 (60%) en número frente al sexo femenino que fue 98 (40%), en un informe realizado en Estados Unidos desde enero a mayo del 2022, los porcentajes de hombres que fueron hospitalizados (16 %), ingresados en la UCI (3 %) y que fallecieron (6 %) fueron más altos que los de las mujeres (12 %, 2 % y 5 %, respectivamente). Además, el porcentaje de admitidos en UCI fue en pacientes entre 60 a 69 años (9).

En cuestión de género este estudio revela que los hombres parecen tener más riesgo, y presentar mayor número de comorbilidades. En la investigación realizada en 3 hospitales de Washington en el periodo marzo-septiembre 2020 los hombres tenían un 30 % más de probabilidades que las mujeres de ser hospitalizados (RR = 1,30, IC del 95 %,  $p = 0,001$ ) y un 58 % más de probabilidades de morir después de una prueba positiva (RR = 1,58, IC del 95 %;  $p = 0,014$ ) en comparación con las mujeres. De 432 individuos con marcadores inflamatorios medidos, 283 (65,5%) tenían uno o más marcadores elevados). Dentro de los subgrupos basados en la comorbilidad, el riesgo de COVID-19 grave fue tres veces mayor entre los hombres en comparación con las mujeres entre las personas sin comorbilidades (RR = 3,14, IC del 95 %;  $p = 0,001$ ) (5).

En relación a las comorbilidades encontradas, se observó que los pacientes con hipertensión arterial, EPOC y diabetes mellitus fueron ingresados en la UCI con mayor frecuencia, estos datos guardan similitud con los observados en el Hospital

Militar de Villa Clara, en el que la hipertensión fue la comorbilidad encontrada con mayor frecuencia (40%) (33) . Estos resultados también tienen concordancia con el estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico realizado por la Sociedad Española de Medicina Interna donde se incluyeron 15.111 pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en 150 hospitales de toda España, y al analizar datos clínicos las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (50,9%), dislipemia (39,7%), obesidad (21,2%) y diabetes mellitus (19,4%) ((34) y a si también con estudio de cohorte retrospectivo sobre “Características de Adultos hospitalizados en el sistema de salud en California, donde sigue siendo la hipertensión la comorbilidad más frecuente. (35)

En un análisis realizado por la Cerner Real-World Data de pacientes COVID-19, donde se planteó determinar valores pronósticos de la ferritina sérica y dímero D en pacientes infectados, se trabajó con puntos de corte óptimos de ferritina (714,3 ng/ml) y dímero D (2,1 ng/ml) encontrándose que tanto el grupo de ferritina como el de dímero D tenían porcentajes más altos (ferritina: 53,9 % (  $n = 8059$ ); dímero D: 52,9 % (  $n = 7945$ )) (36) e incluso mayor mortalidad, los pacientes con una ferritina  $\geq 714,3$  ng/mL tenían 3,7 (IC 95 %) más probabilidades de mortalidad hospitalaria en comparación con aquellos con un valor de ferritina más bajo.

En nuestro estudio, utilizamos los siguientes puntos de corte para definir un nivel elevado, dímero D  $>500$  ng/ml y para ferritina  $>233$  ng/ml. El marcador ferritina presentó valores más altos en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, evidenciándose una diferencia estadísticamente significativa entre quienes ingresaron a UCI y quienes no lo hicieron, sugiriendo que dicho marcador es predictor de la gravedad de la enfermedad. En nuestro estudio en el marcador ferritina la elevación fue mayor en varones con una media de 1463 ng/ml , frente a 749,9 ng/ml en mujeres, este hallazgo es similar al descrito por *Qeadan F, et al*, donde las mujeres tienen un rango de ferritina más bajo (12–150 ng/mL) en comparación con los hombres (12–300 ng/mL). (36)

Se ha demostrado que valores elevados de dímero D son predictores de un mal pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19, R Korkusuz en una publicación del 2020 describe en su investigación que en los casos de pacientes fallecidos se determinaron valores de dímero D más altos. (31)

El punto de corte para la medición de dímero D según la mortalidad se determinó que era  $\geq 0,5$ , con una sensibilidad de 72%, especificidad de 73 %. Este dato también coincide con Litao Zhang et. al (32) en su estudio retrospectivo realizado en el Hospital General de Wuhan Asia donde los pacientes con niveles de dímero D  $\geq 2,0$   $\mu\text{g/ml}$  tuvieron una mayor incidencia de mortalidad en comparación con aquellos que tenían niveles de dímero D  $< 2,0$   $\mu\text{g/ml}$  (intervalo de confianza del 95%). Es decir, en su análisis el dímero D al ingreso mayor a 2,0  $\mu\text{g/ml}$  podría predecir la mortalidad hospitalaria. (31) De manera similar en un estudio de casos y controles sobre el dímero D como biomarcador de gravedad y mortalidad, el nivel de dímero D  $> 2,14$   $\text{mg/l}$  predijo la mortalidad hospitalaria con una sensibilidad del 88,2 % y una especificidad del 71,3 % Naymagon L, et al, de manera similar describe en su estudio que pacientes con dímero D elevado requirieron intubación y tuvieron peor pronóstico. (37) Sin embargo, en nuestro estudio al aplicar el punto de corte en dímero D se pierde la significancia, esto podría atribuirse a la muestra pequeña de pacientes que ingresan a UCI. (37)

## **CONCLUSIONES**

Los niveles séricos de ferritina y dímero D están asociados con la gravedad de la enfermedad y el requerimiento de terapia intensiva en pacientes con COVID-19 en el Hospital del Río, existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de ferritina y dímero d de paciente que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos en relación con pacientes que no ingresan.

Los niveles de ferritina y dímero D se elevan con más frecuencia en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI), por lo que pueden ser indicadores pronósticos de mayor gravedad en estos pacientes. Sin embargo, una vez aplicado el punto de corte establecido por el laboratorio del Hospital del Río para el dímero D se perdió significancia.

El sexo de los pacientes tuvo una relación estadísticamente significativa con los niveles de dímero D y ferritina. El dímero D se elevó más en el sexo femenino, mientras que la ferritina fue mayor en el sexo masculino. La edad mostró una relación significativa, aunque baja con los valores de dímero D, pero no se encontró una relación significativa con los valores de ferritina. El número de comorbilidades no es un factor determinante al momento del ingreso a UCI, siendo las más frecuentes; hipertensión, EPOC, diabetes mellitus e hipotiroidismo.

Los resultados obtenidos pueden proporcionar información relevante para la identificación de pacientes con mayor riesgo de complicaciones graves en el contexto de la COVID-19, pero se necesitan más investigaciones para validar y generalizar estos hallazgos.

## **FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

Nuestro estudio realizado a nivel local, presenta concordancia con resultados de estudios a nivel mundial. El empleo de pruebas estadísticas mediante software validado asegura la fiabilidad de los resultados.

Las debilidades del estudio podrían deberse al tamaño pequeño de la muestra poblacional; el tipo de estudio empleado que al ser retrospectivo existe mayor riesgo de sesgo y pérdida de datos; además la institución donde se realizó el estudio pertenece al sector privado de salud por que abarca un número restringido de la población. El colapso del sistema de salud fue otro factor a considerar porque

algunos pacientes a pesar de requerir ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos no lo hicieron por falta de espacio físico así como por condiciones económicas.

## **RECOMENDACIONES**

Si bien luego de la vacunación anti COVID-19, la severidad de los casos disminuyó a nivel mundial notablemente, podría en un futuro plantearse estudios con nuevos marcadores que puedan ser empleados como criterios de pronóstico de enfermedades respiratorias emergentes.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gratitud con mi familia que es el pilar en mi vida, a mis padres por su apoyo incondicional, a mis hermanos y abuelos por su cariño y confianza, me permitieron ser su médico de cabecera, y a mi amiga que es parte de mi familia, sin duda la mejor compañera de aula, tesis y vida.

*María Esther Romero Romero*

A mis padres por enseñarme que los logros se ganan con esfuerzo, dedicación y perseverancia, han sido ejemplo, apoyo y guía durante todos estos años.

*Pamela Sofía Narváez Alvarado*

De manera muy especial a nuestro tutor Dr. Marco Palacios Quezada por su tiempo y apoyo, y al departamento de estadística de la Universidad del Azuay por su asesoría.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pierre Alvarez R, Harris PR, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología P, nutrición Pediátrica SLAGHnP H. COVID-19 en América Latina: Retos y oportunidades. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Feb 12];91(2):179–82. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062020000200179&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000200179&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. McIntosh K. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2022 Feb 12]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=caracteristicas%20clinicas%20covid%2019&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=caracteristicas%20clinicas%20covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Wu Z, McGoogan JM. Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China. JAMA [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2022 Feb 15];323(13):1239–42. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
4. Haitao T, Vermunt J V., Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, et al. COVID-19 y diferencias de sexo Mecanismos y Biomarcadores. Elsevier [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Mar 6];95(10):2189. Available from: </pmc/articles/PMC7402208/>
5. Stalter RM, Atluri V, Xia F, Thomas KK, Lan KF, Greninger AL, et al. Elucidating Pathways Mediating the Relationship Between Male Sex and COVID-19 Severity. Clin Epidemiol [Internet]. 2022;14:115–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8800564/>
6. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020 May 1;94:91–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>
7. Salazar MR. Is hypertension without any other comorbidities an independent predictor for COVID-19 severity and mortality? [Internet]. Vol. 23, Journal of

- Clinical Hypertension. Blackwell Publishing Inc.; 2021. p. 232–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8029681/>
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2020 Apr 28;323(16):1574–81. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>
  9. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients [Internet]. Vol. 13, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1833–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402107/>
  10. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19 [Internet]. Vol. 33, *American Journal of Hypertension*. Oxford University Press; 2020. p. 373–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184512/?report=reader%20>.
  11. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 May 21 [cited 2023 Apr 30];382(21):2012–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2004500>
  12. 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 - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2023 Apr 22];323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
  13. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship [Internet]. Vol. 33, *Sociedad Española en Arteriosclerosis*. Elsevier Doyma; 2021 [cited 2023 Apr 30]. p. 151–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598432/>

14. Luján D, Guatibonza-García V, Pérez-Londoño A, Co M. COVID-19 y fisiopatología de la diabetes [Internet]. Bogotá Colombia; 2020 Jun [cited 2023 May 30]. Available from: <http://revistaendocrino.org/>
15. Rico-Fontalvo JE, Daza-Arnedo R, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Saenz-López J, et al. Obesity and Covid-19. *MedPub Journals* [Internet]. 2020;16:3. Available from: [www.archivosdemedicina.com](http://www.archivosdemedicina.com)
16. Rubio Herrera MA, Bretón Lesmes I. Obesity in the COVID era: A global health challenge. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)* [Internet]. 2021 Feb [cited 2023 Apr 30];68(2):123–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8032558/>
17. Chiner-Vives E, Cordovilla-Pérez R, de la Rosa-Carrillo D, García-Clemente M, Izquierdo-Alonso JL, Otero-Candelera R, et al. Short and Long-Term Impact of COVID-19 Infection on Previous Respiratory Diseases [Internet]. Vol. 58, *Sociedad Española de neumología y cirugía torácica. Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica (SEPAR)*; 2022 [cited 2023 Apr 19]. p. 39–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9012323/>
18. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD [Internet]. Vol. 56, *European Respiratory Journal. European Respiratory Society*; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424116/>
19. Bai Y, Wen L, Zhao Y, Li J, Guo C, Zhang X, et al. Clinical course and outcomes of COVID-19 patients with chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective observational study in Wuhan, China. *Medicine (United States)* [Internet]. 2022 May 6;101(18):E29141. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550462/>
20. Naqvi SF, Lakhani DA, Sohail AH, Maurer J, Sofka S, Sarwari A, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis have poor clinical outcomes with COVID-19 disease: A propensity matched multicentre research network analysis. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2021 Aug 9;8(1). Available from: <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/bmjresp/8/1/e000969.full.pdf>

21. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *ELSEVIER* [Internet]. 2020 Oct 1;81(5):507–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498405/>
22. Pereira DN, Silveira LFG, Guimarães MMM, Polanczyk CA, Nunes AGS, Costa AS de M, et al. Hypothyroidism does not lead to worse prognosis in COVID-19: findings from the Brazilian COVID-19 registry. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2022 Mar 1;116:319–27. Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(22\)00016-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(22)00016-9/fulltext)
23. Damara FA, Muchamad GR, Ikhsani R, Hendro, Syafiyah AH, Bashari MH. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression [Internet]. Vol. 15, *ELSEVIER*. Elsevier Ltd; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34731819/>
24. Permana H, Soeriadi EA, Damara FA, Mulyani Soetedjo NN. The prognostic values of thyroid disorders in predicting COVID-19 composite poor outcomes: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 16, *ELSEVIER*. Elsevier Ltd; 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508091/>
25. Zhang W, Sang L, Shi J, Zhong M, Jiang L, Song B, et al. Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study [Internet]. Vol. 13, *AGING* 2021. China; 2021. Available from: [www.aging-us.com](http://www.aging-us.com)
26. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *PubMed, International Immunology* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Feb 15];29(9):401. Available from: </pmc/articles/PMC5890889/>
27. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [Internet]. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020. p. 1021–8. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0369/html>

28. Yang L, Jin J, Luo W, Gan Y, Chen B, Li W. Risk factors for predicting mortality of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 15, PLoS ONE. Public Library of Science; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7703957/>
29. Miesbach W, Makris M. COVID-19: coagulopatía, riesgo de trombosis y justificación de la anticoagulación. Vol. 26, SAGE JOURNALS. SAGE Publications Inc.; 2020.
30. Nugroho J, Wardhana A, Maghfirah I, Mulia EPB, Rachmi DA, A'yun MQ, et al. Relación del dímero D con la gravedad y la mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2: un metanálisis. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Mar 6];43(1):110–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.13336>
31. R Korkusuz, F Karandere, S Senoglu, H Kocoglu, KK Yasar. The prognostic role of D-dimer in hospitalized COVID-19 patients. *Bratislava Medical Journal* [Internet]. 2021;122(11):811–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34672673/>
32. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jun 1;18(6):1324–9.
33. Sánchez Vera N, Saavedra Hernández D, Jorge Hidalgo Mesa C, Herrera González V, Fajardo Rivero M, Clara V. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19 [Internet]. Vol. 50, *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2021. Available from: <http://scielo.sld.cu><http://www.revmedmilitar.sld.cu><https://orcid.org/0000-0003-4129-460X><https://orcid.org/0000-0003-4705-4519><https://orcid.org/0000-0001-9647-1402><https://orcid.org/0000-0003-2337-9538>
34. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020 Nov 1;220(8):480–94.

35. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold [Internet]. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020 [cited 2023 Feb 11]. p. 707–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971553/>
36. Qeadan F, Tingey B, Gu LY, Packard AH, Erdei E, Saeed AI. Prognostic values of serum ferritin and d-dimer trajectory in patients with covid-19. Viruses [Internet]. 2021 Mar 1;13(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807920/>
37. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. Thromb Res [Internet]. 2020 Dec 1;196:99–105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439969/>