

## Efectos adversos inmediatos de la transfusión en niños

### Immediate adverse effects of transfusion in children.

Amalia Guadalupe Bravo-Lindoro

#### ANTECEDENTES

La transfusión en pediatría es uno de los procedimientos más comunes en la atención hospitalaria, es relativamente común en neonatos pretérmino, en pacientes con trastornos hemato-oncológicos, y se ha reportado que hasta 5% de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos reciben al menos una transfusión durante su hospitalización.<sup>1</sup>

Un efecto adverso de la transfusión se define como cualquier reacción indeseable que ocurre al aplicar un producto sanguíneo. Los mismos pueden clasificarse de acuerdo con el mecanismo implicado en: inmunológico y no inmunológico, o con el tiempo de inicio en: inmediato o agudo cuando ocurre en las primeras 24 horas de la transfusión y tardío cuando sobreviene posterior a este periodo. En este trabajo abordaremos los efectos adversos de tipo inmediato o agudo.

#### Efectos adversos inmediatos o agudos

Los efectos adversos de la transfusión tienen prevalencias variables de acuerdo con el tipo de reacción (**Cuadro 1**) y aproximadamente 1 de cada 200,000 a 420,000 se asocia con muerte.<sup>2</sup> Los pacientes pediátricos pueden tener mayor incidencia de efectos adversos de la transfusión que los adultos; en Estados Unidos el informe de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) sobre colección, utilización y manejo de sangre en pacientes de 2013 reportó una frecuencia de 250 por cada 100,000 transfusiones de todos los componentes sanguíneos.<sup>3</sup> Estudios efectuados en población pediátrica han

Subdirectora de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 10 de octubre 2019

**Aceptado:** 15 de octubre 2019

#### Correspondencia

Amalia Guadalupe Bravo Lindoro  
amaliabl@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como

Bravo-Lindoro AG. Efectos adversos inmediatos de la transfusión en niños. Hematol Mex. 2020 enero-marzo;21(1):1-7.  
[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i1.3891](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3891)

**Cuadro 1.** Prevalencia de reacciones transfusionales

Tipo de reacción	Prevalencia de reacciones transfusionales (por cada 100,000 unidades transfundidas)
Alérgica	112.2
Anafiláctica	8
Hemolítica aguda	2.5-7.9
Febril no hemolítica	1000 a 3000
Sobrecarga circulatoria	10.9
Daño pulmonar asociado con transfusión	0.4 -1

Modificado de la referencia 2.

reportado prevalencia entre 538 y 620/100,000 transfusiones comparadas con un promedio de 252/100,000 transfusiones en pacientes adultos. Asimismo, los niños menores de dos años parecen ser los más vulnerables, las reacciones alérgicas son las más frecuentemente reportadas seguidas por las febriles no hemolíticas.<sup>4</sup>

Las reacciones transfusionales o efectos adversos de la transfusión son regularmente reportadas al médico por el personal de enfermería durante la administración del producto y a menudo la primera manifestación consiste en modificaciones de los signos vitales o aparición de nuevos síntomas durante el procedimiento.

En general, ante una reacción transfusional debe detenerse la transfusión manteniendo una vena permeable con solución salina isotónica, evaluando inmediatamente las áreas cardiaca, respiratoria y renal, dando el apoyo terapéutico requerido. Los registros del producto etiquetado deberán cotejarse con los del paciente y de inmediato se reportará el incidente al laboratorio de banco de sangre o servicio de transfusión para realizar las pruebas necesarias. Todas estas medidas se consideran universales independientemente del tipo de reacción transfusional.

## Tipos de efectos adversos inmediatos

### *Reacción alérgica y anafiláctica*

Este tipo de reacción ocurre durante la transfusión o después de las primeras cuatro horas en población pediátrica. Los concentrados de plaquetas y de eritrocitos son los causantes más comunes, son tres y siete veces más frecuentes, respectivamente, en niños que en población adulta. Los síntomas son causados por mediadores como la histamina, liberados por activación de los mastocitos y los basófilos. La mayor parte de las reacciones son leves a moderadas y se manifiestan con prurito, exantema, urticaria y angioedema localizado. Las reacciones más graves son de tipo anafiláctico y generalmente ponen en peligro la vida; se manifiestan con broncoespasmo, dificultad respiratoria e hipotensión. Las reacciones alérgicas de intensidad leve a moderada, manifestadas únicamente por alteraciones cutáneas, pueden tratarse con antihistamínicos de tipo H1, difenhidramina (25 a 50 mg cada 6 a 8 horas por vía oral, IM o IV) o cloropiramina (avapena 10 a 20 mg cada 12 h vía IM o IV). Si el cuadro se alivia, puede reinitiarse la transfusión, bajo supervisión estricta y, de reaparecer los síntomas o agregarse nuevos, la transfusión debe detenerse.<sup>2,4-6</sup>

En casos de reacción anafiláctica, además de las medidas de soporte ventilatorio inmediato, se requiere la aplicación de epinefrina subcutánea a razón de 0.01 a 0.3 mg/kg (dilución 1:1000, 0.01 a 0.3 mL/kg) y difenhidramina IV o IM 1 mg/kg/do (máximo 50 mg), repitiendo cada 20 a 30 minutos hasta un máximo de 3 dosis. Cuando la reacción no cede o se agrava, puede administrarse metilprednisolona IV a dosis de 1-2 mg/kg/do (máximo 125 mg) y salbutamol en nebulización (0.01-0.005 mL/kg) en una solución a 0.5%.<sup>6</sup> Los pacientes con antecedente de reacciones alérgicas deben ser vigilados estrechamente cuando reciban transfusiones subsecuentes. No se ha demostrado

en reacciones leves que la administración previa de antihistamínicos, esteroides o ambos disminuya la aparición de los síntomas. Cuando existe una reacción alérgica moderada a severa, deberá evaluarse adecuadamente una nueva transfusión; en caso de ser indispensable, puede premedicarse con antihistamínicos y el producto deberá ser desplasmatizado o, en caso de plaquetas, añadir soluciones aditivas. A pesar de la administración extensa de esteroides, su eficacia no se ha comprobado totalmente. Es importante que en los pacientes con anafilaxia se descarte la deficiencia de inmunoglobulina A, haptoglobina u otros procesos alérgicos.<sup>2,7-15</sup>

#### *Reacción hemolítica aguda*

Aunque la reacción hemolítica aguda afortunadamente es poco frecuente, es indispensable que el personal médico y paramédico conozca sus manifestaciones para establecer el manejo adecuado; el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno pueden disminuir las complicaciones y la mortalidad.

La reacción hemolítica aguda es secundaria a la destrucción de eritrocitos en las primeras 24 horas posteriores a una transfusión. La gran mayoría de estas reacciones ocurren con la transfusión de sangre total o concentrado eritrocitario y son secundarias a incompatibilidad con el sistema ABO, pero pueden asociarse también los antígenos Pk, Vel, Lewis (Le a), Kidd (Jk a y Jk b) y Kell (K1), Duffy, S y s del sistema MN aunque su frecuencia es muy baja.<sup>8,9,16</sup>

Las incompatibilidades menores entre anticuerpos transfundidos por plasma y eritrocitos del receptor se han documentado también, aunque su espectro de gravedad es variable debido a la dilución de los anticuerpos transfundidos; es de importancia cuando se transfunden grandes cantidades de plasma del grupo O a receptores de grupo A, AB, o B y en pacientes pediátricos.

La reacción hemolítica aguda es iniciada por la interacción de los anticuerpos del receptor con sus correspondientes antígenos de los eritrocitos incompatibles del donador, seguida por la activación de la vía clásica del complemento, lo que resulta en lisis intravascular del glóbulo rojo. Después de la unión antígeno-anticuerpo (eritrocitos del donador con anticuerpos del receptor) se produce hemólisis intravascular que libera hemoglobina (Hb) y enzimas dentro del espacio intravascular. La hemoglobina se disocia rápidamente; la porción heme es oxidada a metahemoglobina y la globina se enlaza a la haptoglobina en el plasma. Los productos de oxidación del heme son enlazados por la hemopexina. Los excesos de heme que no pueden ser captados por las hemopexinas se enlazan a la albúmina formando metahemalbúmina. Cuando la capacidad de las proteínas transportadoras se excede, la hemoglobina es filtrada a nivel glomerular por lo que puede aparecer en orina (concentraciones de más de 150 mg/dL). El sistema de complemento también activa otros sistemas, como el de coagulación, produciendo coagulación intravascular diseminada (CID), que se caracteriza por el consumo de diferentes factores de coagulación y plaquetas con depósitos de fibrina en los capilares, que al afectar la circulación renal, puede causar diversos grados de insuficiencia renal. Como resultado de la activación del factor XII, se estimula el activador de precalicreína para convertir la precalicreína en calicreína, que a través de la remoción enzimática de un péptido terminal se convierte en bradicinina que genera relajación arteriolar, con el desvío de la sangre de arteria a capilares venosos con reducción considerable de la presión media. La acción de los fragmentos de complemento (C3a, C5a y el complejo de C5, 6, 7) y una variedad de células efectoras que incluyen mastocitos pueden producir otros efectos farmacológicos, como la liberación de una variedad de compuestos vasoactivos que incluyen

serotonina e histamina. Cantidades variables de catecolaminas se liberan también de la médula adrenal durante la reacción hemolítica como respuesta al estrés. Las manifestaciones clínicas dependen del antígeno implicado, la cantidad de eritrocitos transfundidos, el título de anticuerpos y el rango térmico óptimo de actividad. En 80% de los casos los únicos síntomas son fiebre y calosfríos, además de dolor lumbar intenso, hipotensión y disnea. En pacientes bajo anestesia es posible que los síntomas tempranos no se reconozcan, manifestándose exclusivamente con hipotensión, sangrado difuso y hemoglobinuria. En cuanto un paciente manifieste signos y síntomas que sugieran una reacción transfusional aguda es indispensable su confirmación porque requerirá un tratamiento rápido y oportuno. Debe detenerse la transfusión y mantener una vena permeable con solución fisiológica, mientras se realizan los estudios de confirmación en el banco de sangre donde debe demostrarse la incompatibilidad; corroborar los datos de identificación del paciente y del donador muchas veces es suficiente para el diagnóstico. El tratamiento dependerá de las condiciones clínicas del paciente. Se debe estar preparado para el manejo de las complicaciones más frecuentes (hipotensión, insuficiencia renal, insuficiencia cardiopulmonar y coagulación intravascular diseminada). Debido a que la mayor parte de las reacciones transfusionales agudas ocurren por errores humanos, algunas de las medidas preventivas son de gran utilidad, entre las que están:<sup>6,9</sup>

- Correlación de la muestra del paciente y la solicitud, que debe verificarse a la recepción de la muestra en el banco de sangre, cualquier discrepancia implica rechazo.
- Antes de la entrega del producto sanguíneo, el personal del banco de sangre deberá verificar la identidad del producto preparado con la solicitud del paciente.

- Antes de transfundir, un mínimo de dos personas deben probar que el producto sea el requerido para el paciente (doble verificación).
- Control estricto de los signos vitales y estado clínico del paciente antes, durante y al final de la transfusión.
- En urgencia transfusional, liberar producto con responsiva médica; en caso de imposibilidad para realizar la prueba cruzada se enviará sangre grupo O Rh específico a menos que se conozca por reportes oficiales previos del banco de sangre el grupo sanguíneo del paciente, con al menos dos tipajes anteriores hechos en dos momentos diferentes en que al menos en uno se realice grupo sanguíneo con prueba directa e inversa.
- Educar al personal de salud en relación con la detección temprana de este tipo de reacciones.
- Cada hospital deberá tener sus políticas de operación referentes a la administración de productos sanguíneos. Puede utilizar la repetición de grupo sanguíneo pie de cama, lecturas de código de barra tipo pulsera en la cabecera del paciente entre otros.

Otra causa de hemólisis aguda de tipo no inmunitaria puede ser cuando se administra en la misma línea intravenosa del concentrado eritrocitario soluciones diferentes a solución salina isotónica, o cuando existe una lesión de la membrana del eritrocito secundaria a calor o daño mecánico (uso de sistemas de administración inadecuados o no validados).<sup>2</sup>

#### *Reacción febril no hemolítica*

Es una reacción de tipo inmunológico. La reacción febril no hemolítica se define como el

incremento de la temperatura mayor o igual a 1°C asociado con una transfusión y sin ninguna otra explicación.<sup>5</sup> Resulta de:

- La interacción de anticuerpos del receptor contra antígenos leucocitarios o plaquetarios en el componente transfundido, que dan por resultado la liberación de pirógenos endógenos (interleucina 1 y 6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]).
- Por la infusión de modificadores de la respuesta biológica como las citocinas que se acumulan en el componente durante el almacenamiento.
- Liberación de citocinas por macrófagos activados del paciente en respuesta a los leucocitos del donador.
- El almacenamiento de las plaquetas favorece la liberación del ligando CD40 que estimula a las células endoteliales que producen prostaglandina E2 con actividad similar a las citocinas pirogénicas.

La reacción febril no hemolítica es un diagnóstico de exclusión tomando en cuenta que la fiebre puede ser una manifestación inicial de una reacción hemolítica aguda o secundaria a contaminación bacteriana; cualquier elevación inexplicable de la temperatura corporal asociada con una transfusión justifica una rápida atención y diagnóstico. Pueden coexistir, además de la fiebre, otros síntomas, como calosfríos, cefalea, náusea y vómito. El cuadro clínico puede aparecer al final de la transfusión, lo que sugiere que la reacción se asocia con dosis-respuesta. Cuando el paciente tenga elevación de la temperatura o calosfríos durante la transfusión, la misma deberá suspenderse rápidamente, manteniendo una vena permeable y excluir el diagnóstico diferencial con una RTH. Si se descarta podrá administrarse antipirético, el más prescrito es el acetaminofén oral a dosis de 10-15 mg/kg/dosis. En la actualidad la administración de productos

leucorreducidos ha disminuido la aparición de estas reacciones, aunque no las evita totalmente. La medicación con antipiréticos antes de la transfusión no ha demostrado ningún beneficio. La administración de soluciones aditivas en plaquetas es una indicación aceptada para disminuir la reacción febril no hemolítica de este producto sanguíneo y se reporta disminución de 0.5 a 0.17%.<sup>2,16</sup>

#### *Transfusión asociada con sobrecarga circulatoria*

En 2018 el Sistema de Hemovigilancia del Reino Unido (SHOT) lo definió como aparición de los síntomas dentro de 24 horas después de la transfusión con la evidencia de los siguientes criterios obligatorios (A, B o ambos): **A.** Daño respiratorio agudo o agravamiento del mismo. **B.** Basado en examen físico, radiografía de tórax u otro examen no invasivo de alteración de la función cardiaca. Y alguno o todos los siguientes criterios adicionales: **C.** Evidencia de alteración cardiovascular no explicada por la condición médica del paciente, como taquicardia, hipertensión, ingurgitación yugular, cardiomegalia o edema periférico. **D.** Evidencia de sobrecarga de líquidos incluyendo: equilibrio positivo, mejora después de diuresis o ambas situaciones. **E.** Aumento de las concentraciones de péptido natriurético tipo B (BNP) o péptido natriurético cerebral N-terminal-pro NT-pro BNP a más de 1.5 veces el valor previo a la transfusión.<sup>17,18</sup> La sobrecarga circulatoria es especialmente importante en el neonato prematuro y puede ser secundaria a un cálculo inadecuado del volumen a transfundir o velocidad de infusión, a insuficiencia cardiaca o a la adición de una cantidad muy elevada de líquidos (equilibrio positivo de líquidos previo a la transfusión). Los pacientes con insuficiencia cardiaca, respiratoria o renal son los más propensos a padecer esta complicación. El diagnóstico diferencial incluye insuficiencia respiratoria asociada con transfusión, sepsis por contaminación bacteriana y reacción hemolítica aguda. El tratamiento consiste en detener la transfusión,

soporte ventilatorio adecuado y administración de diurético. Los pacientes susceptibles a este padecimiento deben ser vigilados estrechamente durante la transfusión y la infusión del producto sanguíneo debe ser lenta.

#### *Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión*

Se distingue por edema pulmonar no cardiógeno después de la transfusión.<sup>14</sup> Sin embargo, su fisiopatología no está totalmente aclarada. Los anticuerpos anti-HLA y los antineutrófilo pueden causar una lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, pero se postula que la mayoría de los casos ocurren a través de un modelo de dos eventos. El primero es un trastorno clínico que provoca la activación del endotelio pulmonar, lo que lleva al secuestro de neutrófilos en el pulmón. Los pacientes que tengan elevación de la concentración de IL-8, cirugía hepática, abuso en el consumo crónico de alcohol, choque, presión de aire elevada durante la ventilación mecánica y balance de líquidos positivo pueden ser más susceptibles. El segundo evento es el resultado de la transfusión de productos sanguíneos, que activan a los neutrófilos causando daño endotelial y posteriormente la lesión pulmonar aguda. Esto puede ser el resultado de la transferencia pasiva de anticuerpos o mediadores proinflamatorios en el componente transfundido. El riesgo de lesión pulmonar después de la transfusión varía según el componente sanguíneo. El riesgo se ha reducido sustancialmente mediante estrategias dirigidas a la selección de donante (por ejemplo, uso de donantes masculinos solo para plasma y *pool* de plaquetas) y el estudio de anticuerpos anti HLA/HNA con nueva prueba en mujeres con embarazos previos.<sup>2</sup>

La manifestación clínica del daño pulmonar asociado con transfusión incluye disnea, taquipnea e hipoxemia, a veces acompañada de

taquicardia, fiebre, hipotermia e hipotensión o hipertensión. En la radiografía de tórax hay infiltrados intersticiales bilaterales, pero este hallazgo es inespecífico y difícil de distinguir del edema por sobrecarga. El diagnóstico se establece sobre la base de hallazgos clínicos y radiográficos junto con una asociación temporal con la transfusión (generalmente dentro de 6 horas, aunque se han descrito casos tardíos que ocurren incluso 72 horas después de la transfusión). El manejo es de apoyo, con oxígeno suplementario o ventilación mecánica según sea el caso, así como restricción de líquidos.

La hemovigilancia se define como el conjunto de procedimientos organizados de vigilancia relativos a los efectos y reacciones adversas o inesperadas que pueden producirse a lo largo de toda la cadena transfusional, desde la extracción de sangre y componentes sanguíneos hasta el seguimiento de los receptores. Todo ello con el objetivo de conocer las reacciones y efectos adversos de la transfusión, su prevalencia y las causas de los mismos, así como prevenir y tratar su aparición o recurrencia, estableciendo las partes de la cadena transfusional más vulnerables e introducir las acciones preventivas y correctivas necesarias, con lo que se permite aumentar la seguridad, eficacia y eficiencia de la donación, transfusión o ambas.<sup>13</sup> Los comités hospitalarios de medicina transfusional son parte vital de la hemovigilancia en el medio hospitalario, quienes, de acuerdo con su diagnóstico local a través de auditorías internas sobre el uso de sangre y sus componentes y la obligatoriedad de reporte de reacciones adversas entre otras funciones, emiten recomendaciones preventivas y correctivas que permiten mejorar el acto transfusional.<sup>11,12</sup>

Las reacciones adversas de la transfusión inmediatas tienen diferentes mecanismos fisiopatológicos y una gran variación en los riesgos de acuerdo con las características particulares de los pacientes. Es muy importante que, en su manejo, el personal

médico y paramédico esté perfectamente capacitado para el reconocimiento rápido y suspender la transfusión, así como para establecer comunicación con el servicio de transfusión. El diagnóstico correcto es esencial para proporcionar el tratamiento adecuado y garantizar la seguridad de futuras transfusiones. Muchas de las recomendaciones tienen evidencia baja, derivada de los pocos estudios prospectivos existentes particularmente en la población pediátrica. Sin embargo, derivado de las particularidades de la etapa pediátrica, las reacciones adversas ocasionadas por plaquetas y eritrocitos son más frecuentes que en los adultos. La tasa de reacciones alérgicas por plaquetas se ha reportado hasta tres veces la tasa de adultos y la tasa de reacciones alérgicas a los glóbulos rojos fue más de siete veces la tasa de adultos. La segunda reacción más frecuente en pediatría es la reacción febril no hemolítica que también puede ser dos veces más frecuente en los niños que en los adultos.

Definitivamente, derivado de los riesgos transfusionales mayores en la población pediátrica, las conductas relacionadas con la indicación de las transfusiones deberán valorarse perfectamente en cuanto a su relación riesgo-beneficio.

## REFERENCIAS

1. Oakley F, Woods M, Arnold S, Young P. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. *Transfusion* 2015; 55:563-70. doi: 10.1111/trf.12827
2. Delaney M, Wendel S, et al. Transfusion reactions, prevention, diagnostic and treatment. *Lancet* 2016;388(10061):2825-2836. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6.
3. Whitaker BL, Rajbhandary S, Harris A. The 2013 AABB blood collection, utilization, and patient blood management survey report (Internet) Bethesda: AABB;2015[cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://www.aabb.org/research/hemovigilance/bloodsurvey/Documents/2013-AABB-Blood-Survey-Report.pdf>
4. Vassoughi S, Perez G, Whitaker B, Fung M, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion* 2017;00:1-9. doi: 10.1111/trf.14359.
5. Yanagisawa R, Shimodaira S, et al. Factors related to allergic transfusion reactions and febrile non-hemolytic transfusion reactions in children. *Vox Sang* 2016;110:376-384. doi: 10.1111/vox.12373.
6. Bravo A, Aguilar D, Bejar Y. Efectos adversos no infecciosos de la transfusión sanguínea. En: *Terapia Transfusional en Pediatría*. Prado, 2009;481-511.
7. Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al, and the BCSH Blood Transfusion Task Force. Guideline of the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by de BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012;159:143-53. doi: 10.1111/bjh.12017.
8. Kopko P, Golsfinger D. Modern approaches to the diagnosis and management of red cell transfusion reaction. *Red Cell Transfusion*. Reid M, Nance S, editors. Humana Press 1998:189-204.
9. Bravo A. Reacción hemolítica aguda. *Rev Mex Med Tran* 2010;1:18-21.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 "Para el uso de sangre y sus componentes con fines terapéuticos".
11. Savage W. The unique challenges of hemovigilance for pediatric patients. *Transfusion* 2015;55:466-7. doi: 10.1111/trf.12955.
12. Bolton-Maggs. Transfusion and hemovigilance in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1527-1540. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.010.
13. Muñiz E, León G, Torres O. *Manual Iberoamericano de Medicina Transfusional*. 2015
14. Carson J, Triulzi D, Ness P. Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. *N Engl J Med* 2017;377:1261-1272. DOI: 10.1056/NEJMra1612789.
15. Radillo A. Reacciones adversas a de la transfusión y su manejo. En: *Medicina Transfusional*. 3<sup>a</sup> ed. Prado, 2017. 607-303.
16. Cohn CS, Stubbs JS, Schwarch J, et al. A comparison of adverse reactions rates for PAS C versus plasma platelet units. *Transfusion* 2014;54:1927-34. doi: 10.1111/trf.12597.
17. Serious Hazards of Transfusion (SHOT-Report-2018). (Internet) Consultado 8 de septiembre 2019 Available from: [https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2018.Web\\_Version.pdf](https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2018.Web_Version.pdf) -Report.pdf
18. Wiersum-Osselton J, Whitaker BL, Grey S, et al. Revised international surveillance case definition of transfusion associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol* 2019;6:e350-58. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30080-8.