

NEUMONÍA

Autora:

Dra. María Alicia Porta M.P.N° 16380/4

Especialista en Pediatría N° 5743

Servicio de Pediatría del Nuevo Hospital de Río Cuarto

Integrante del Comité de Contralor de Pediatría del CMPC

Definición:

Neumonía es una infección aguda o crónica del parénquima pulmonar con signos clínicos de ocupación alveolar y radiológicos de opacidad, sin pérdida de volumen, con localización única o múltiple.

La etiología es generalmente infecciosa (bacterias, virus, hongos o parásitos), pero también puede producirse por la inhalación o aspiración accidental de un líquido (ej: hidrocarburos) o una sustancia química (ej: ácido gástrico).

Las personas con mayor riesgo de padecer neumonía son los niños menores de 2 años y los mayores de 65 años o aquellas que posean enfermedades crónicas.

En Argentina, las neumonías son la segunda causa de mortalidad en menores de 5 años y la séptima causa de muerte en niños entre 5-14 años. UNICEF reporta 4 millones de muertes a nivel mundial por neumonía en menores de 5 años, 70% de ellos tienen menos de 2 años y un 25-75% tienen antecedente de infección viral.

Se observa un progresivo aumento de los casos de infecciones respiratorias agudas (IRA) en la época invernal, lo cual se asocia a un incremento en la demanda de atención, del número de hospitalizaciones y de la mortalidad por causas respiratorias.

Estudios locales confirman que durante los primeros años de la vida se producen la mayoría de las Infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) y que los virus respiratorios son los principales agentes etiológicos relacionados tanto con bronquiolitis como con neumonía en menores de 2 años de edad.

En general, se evidencian pequeñas variaciones en la prevalencia y distribución de los agentes etiológicos reportados entre los diferentes autores, que son equivalentes a los de otras regiones del mundo; pero que a partir de las nuevas técnicas de diagnóstico y caracterización de los virus respiratorios se han ido modificando en el tiempo. Nuestro país cuenta con datos oficiales de vigilancia de las IRA, que incluyen bronquiolitis en menores de 2 años (BQL), enfermedad tipo influenza (ETI), infección respiratoria aguda grave (IRAG) y neumonía, entre otras.

La enfermedad conocida como COVID-19 (infección por SARSCoV2), primera pandemia del siglo XXI, producida por un betacoronavirus y cuya transmisión interpersonal ha sido confirmada (microgotas de saliva, fómites, etc), puede manifestarse con neumonía.

Clasificación:

-Neumonía adquirida en la comunidad (NAC): Es aquella que aparece antes del ingreso al hospital (o dentro de las 48 horas posteriores), o después de las 72 horas del alta hospitalaria. Estos pacientes pueden atenderse en forma ambulatoria en el 80% de los casos. Y de los internados solo un 10 a 25% requieren cuidados intensivos, principalmente asistencia respiratoria mecánica o soporte hemodinámico. La diferenciación con la neumonía "intrahospitalaria" adquiere relevancia por la etiología, el tratamiento y la evolución del cuadro clínico

-Neumonía intrahospitalaria o nosocomial: ocurre luego de 48 hs de hospitalización, en especial la asociada a ventilación mecánica. Es una complicación frecuente y de riesgo de vida, que aumenta la morbimortalidad de los pacientes.

Clasificación etiológica: Según el cuadro clínico de los pacientes, las neumonías se clasifican en:

a.-Típica

b.-Atípica

El cuadro clínico de las **neumonías típicas**, cuya etiología es bacteriana, se manifiesta por signos y síntomas que varían según la edad de los pacientes, severidad de la enfermedad y la etiología. No obstante, se pueden describir manifestaciones comunes a todas las edades.

Las manifestaciones inespecíficas son: fiebre alta de presentación brusca, escalofrío, cefalea, malestar general, dificultad para alimentarse, síntomas gastrointestinales, dolor abdominal, exantemas y compromiso del estado general.

Las manifestaciones de vías respiratorias inferiores son: tos, taquipnea, aleteo nasal, tiraje intercostal, respiración superficial, quejido, expectoración de esputo, dolor torácico. La semiología del aparato respiratorio se presenta con síndrome de condensación, eventualmente derrame: disminución del murmullo vesicular, rales crepitantes, soplo tubario, aumento de las vibraciones vocales, disminución de

la movilidad del hemitórax afectado, matidez a la percusión. La radiología muestra condensación con broncograma aéreo.

Las **neumonías atípicas** son de etiología preferentemente viral (Influenza A–B, Virus Respiratorio Sincitial, Parainfluenza, Adenovirus, Rhinovirus A, B y C, Metapneumovirus, Coronavius, Bocavirus), Chlamydias, Mycoplasma, Listerias. Las manifestaciones clínicas son fiebre moderada, comienzo lento, inicia en vías respiratorias altas (congestión nasal) y luego se hace descendente, tos seca irritativa, síntomas catarrales, anosmia y/o disgeusia, odinofagia, disnea, auscultación pulmonar generalizada y de características bronquiales. y síntomas extrarrespiratorios: conjuntivitis, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), exantemas, mialgias, astenia, y/o síntomas neurológicos. En los casos más graves, los síntomas pueden avanzar a un síndrome de distress respiratorio acompañado y falla multiorgánica.

La radiología muestra infiltrados alvéolos intersticiales, a veces múltiples, sin broncograma aéreo ni localización precisa y frecuentemente disociados.

Para hacer el diagnóstico, lo habitual es asociar los síntomas y signos clínicos y acompañarlos de imágenes radiológicas compatibles y de estudios de laboratorio. No obstante, en ocasiones se presenta como fiebre sin foco (neumonías silentes propias del neumococo y también TBC), o neumonías ocultas en auscultaciones de características bronquiales, propias de los agentes virales.

Agentes etiológicos de la **NAC** en los distintos grupos de edad

Niños **menores de 1 mes**: Streptococcus grupo B, Listeria Monocytogenes, Bacilos gram negativos, Chlamydia Trachomatis, Virus.

Niños **menores de 3 meses**: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus Influenzae tipo b, Bacilos gram negativos, Chlamydia Trachomatis, Mycoplasma, Ureoplasma Ureoliticum, Bordetella pertussis, Virus respiratorios.

Niños **menores de 5 años**: Streptococcus Pneumoniae, Streptococcus Pyogenes H.influenzae, S. Aureus, Chlamydia, Micoplasma Pneumoniae, Bordetella pertussis, Virus respiratorios.

Niños **mayores de 5 años**: Streptococcus Pneumoniae, S. Aureus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia Pneumoniae, Virus respiratorios.

La etiología bacteriana de las NAC, esta sujeta a la edad del paciente, al padecimiento de enfermedades, como también de los cambios provocados por la presión inmunitaria vacunal. Ejemplos de ello son la desaparición de infecciones por Haemophilus influenzae tipo b y la disminución de neumonías por neumococo en menores de 2 años.

Entre los gérmenes que pueden ocasionar las **neumonías nosocomiales** se encuentran: Streptococcus pneumoniae, Streptococo alfa hemolítico, H influenzae, Stafilococco aureus, Bacilos gram negativos, (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomona aeruginosa, Enterobacter, Serratia, Proteus), Pneumocisti carinii, Virus, Hongos (Candidas, Aspergilus fumigatus).

Los pacientes con enfermedades subyacentes tienen en general una mayor incidencia de neumonías y estas cursan con mayor gravedad que en los niños sanos. La etiología depende de las alteraciones anatómicas y fisiológicas, del grado de inmunosupresión y de la presencia de gérmenes oportunistas.

Diagnóstico: para hacer diagnóstico de Neumonía, se debe asociar los síntomas y signos clínicos con las imágenes radiológicas compatibles y los estudios de laboratorios. No obstante, en ocasiones se presenta como fiebre sin foco (neumonías silentes propias de neumococo y también TBC), o neumonías ocultas en auscultaciones de características bronquiales (propias de los agentes víricos).

Estudios a solicitar

Estudios obligatorios:

Hemograma: leucocitosis y la desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria pueden asociarse a infección bacteriana. La leucopenia es signo de gravedad.

Las neumonías atípicas cursan con una fórmula leucocitaria con pocas modificaciones.

Reactantes de fase aguda:

- **Eritrosedimentación:** elevada en neumonías bacterianas

- **Proteína C reactiva:** superior a 100 mg/l indica etiología bacteriana con buena especificidad (72%) pero con baja sensibilidad (52%).

- **Procalcitonina:** valor normal hasta 0,5ng/ml. Está elevado en infecciones agudas

EAB

Medio Interno.

Hemocultivos Tienen baja sensibilidad (15 a 20%) pero alta especificidad (100%).

Inmunofluorescencia específica de secreciones nasofaringeas

Radiografía de tórax de frente: al ingreso, muestra ubicación topográfica, magnitud lesional y evolutividad secuencial. El perfil sólo se solicitará en caso de duda diagnóstica. La imagen radiológica puede persistir alterada mucho tiempo (30 días). La dificultad en realizarla nunca debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico.

b.-Estudios optativos:

Cultivo de secreciones de vías aéreas en pacientes con traqueostomía. Serología IgM o IgG para Mycoplasma y Chlamydia pneumoniae, Citomegalovirus y virus E Barr.

Reacción de Polimerasa en Cadena. para diagnóstico de infección por tipificación de influenza A H1N1, Coronavirus (SARSCoV2), Mycoplasma Pneumoniae, Bordetella Pertussis y Chlamydia Trachomatis

Fibro broncoscopia con lavado broncoalveolar en neumonías con evolución tórpida o presentan anomalías radiológicas persistentes o neumonías recurrentes en la misma localización.

Ecografía torácica: de elección para derrames, determina tamaño y si está tabicado.

Punción de líquido pleural, citoquímico con bacteriológico directo, cultivo y latex.

PPD.

TAC de pulmón.

Conducta: luego de haber realizado el diagnóstico, se deberá determinar si el paciente puede tener un manejo ambulatorio o requiere atención hospitalaria en segundo o tercer nivel.

Criterios de internación

- Menores de 6 meses, entre 6 y 12 meses considerar condición clínica del niño.
- Dificultad respiratoria moderada a grave (tiraje, quejido, cianosis).
- Insuficiencia respiratoria o hipoxemia (satO2 menor a 90 %).
- Falta de respuesta al tratamiento antibiótico (en 48-72 horas).
- Alteración del sensorio, convulsiones.
- Descompensación hemodinámica.
- Aspecto toxico infeccioso o signos de sepsis
- Rechazo/imposibilidad para hidratarse y/o alimentarse.
- Neumonía bacteriana complicada (multifocal, necrosis, derrame, absceso).
- Rápida progresión (menor de 48-72 horas).
- Presencia de algún factor de riesgo de IRAB grave.

Factores de riesgo que determinan la internación en pacientes con Neumonía:

a.-Dependientes del huésped: enfermedades crónicas, reflujo gastroesofágico, síndromes aspirativos, prematuridad, malnutrición, asma e hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias recurrentes, edad (menores de 1 año), daño neurológico, secuelas de Adenovirus, diabetes, inmunodeficiencia, fibrosis quística, cardiopatías.

b.- Dependientes del ambiente: hacinamiento, asistencia a guarderías, tabaquismo pasivo o la exposición a contaminantes ambientales, uso de antiácidos (antagonistas del receptor H2), medio social deficiente, drogadicción, escasa accesibilidad a centros de atención médica.

Cuadro clínico : Se deberá evaluar lo siguiente:

-Grado de compromiso del estado general.

-La presencia de tiraje se relaciona con gravedad (hipoxemia).

-Semiología del aparato respiratorio (taquipnea, presencia de rales o sibilancias, síndrome de condensación y, eventualmente, los signos de derrame pleural).

- Signos y síntomas acompañantes (dolor abdominal, exantema, fiebre, compromiso del estado de conciencia, intolerancia a la alimentación, quejido, etc.).

Tratamiento

1er nivel de atención o manejo ambulatorio

-Reposo y posición semisentada,

-Hidratación adecuada: abundante líquido por boca. Alimentación fraccionada: mantener lactancia materna y un aporte nutricional adecuado.

-Antitérmicos paracetamol o Ibuprofeno.

-Manejo del síndrome bronquial obstructivo (salbutamol en puff cada 4 o 6 hs)

-Kinesioterapia respiratoria con aspiración de las secreciones.

-Antibiótico ambulatorio: tratamiento empírico inicial basado en la prevalencia de diversos agentes patógenos según elementos epidemiológicos o clínicos.

Tratamiento por 10 días, solo se modificará si la evolución es desfavorable.

De 3 meses-5 años: Amoxicilina, Ampicilina, Amoxicilina clavulánico, Cefuroxima, Claritromicina, Eritromicina.

Mayores de 5 años: Penicilina V K, Amoxicilina, Claritromicina, Eritromicina.

Seguimiento: primer nivel

Los pacientes tratados en forma ambulatoria deberán ser controlados diariamente las primeras 48 horas, y luego cada 48-72 hs hasta el alta definitiva. Se instruirá sobre signos de alarma y se aprovechará la oportunidad para insistir en el valor de la prevención y vacunas.

Si a las 48 ó 72 hs no cede el cuadro clínico o aparecen complicaciones, se debe derivar al paciente para reevaluar el tratamiento y o decidir la internación.

2do Nivel de atención: Los niños que requieran internación con monitoreo de los parámetros respiratorios, sin ARM ni procedimientos diagnósticos especiales.

Descripción de Enfermedad grave que requiere internación

Se define taquipnea a la FR >60/min: en el menor de 2 meses; >50/min: entre 2 y 11 meses; y >40/ min: >12 meses.

En niños menores de dos meses: frecuencia respiratoria (FR) mayor a 60 por min, quejido, retracciones torácicas, estridor, sibilancias, apnea, cianosis, rechazo del alimento, alteraciones del sueño (somnolencia, insomnio), crisis convulsivas y fiebre mayor a 38 grados o hipotermia menor a 35 grados.

Niños mayores de 2 a 12 meses: FR mayor a 50 por min., retracciones torácicas, quejido, cianosis, incapacidad para alimentarse, anormalidades del sueño, crisis convulsivas.

Niños mayores de 1 año: FR más de 40 por min, y más de 30 por min en mayores de 5 años.

3er Nivel de atención o UTIP: Los que requieran ARM o procedimientos diagnósticos especiales. Pacientes con Apnea o antecedentes de paro respiratorio, cuadro infeccioso grave, sepsis, meningitis u otras infecciones invasivas, inestabilidad hemodinámica, Insuficiencia Cardíaca congestiva, falla multiorgánica, Insuficiencia respiratoria grave.

Tratamiento de las neumonías en la internación

Hidratación parenteral, protección gástrica, antitérmicos, broncodilatadores en aerosoles, antibióticos endovenosos y oxígeno si fuera necesario (narina o máscara, aumenta la concentración de O₂ en aire inspirado) y realimentación progresiva de acuerdo a la evolución del niño.

La selección del antibiótico vía endovenosa, se hará según: epidemiología, cuadro clínico, edad, hallazgos radiológicos, hemocultivos, inmunofluorescencia en aspirado nasofaríngeo y serología.

Neumonía del recién nacido: Cefotaxime, Ceftriaxone, Ampicilina + Gentamicina.

Neumonía en paciente de 1 mes a 6 meses: Ampicilina, Ceftriaxone, Cefuroxima o Cefotaxime, con sospecha de Chlamydia agregar Claritromicina o Eritromicina.

Neumonía en mayores de 6 meses: Ampicilina, Ceftriaxona, Cefotaxima, Claritromicina, Eritromicina.

Mayores de 5 años: penicilina G Na, Claritromicina, Eritromicina. Azitromicina.

Tratamiento antibiótico de la neumonía en la infancia, según el germen

Streptococcus pneumoniae Sensible Penicilina (200 000 UI/kg/día) o ampicilina (200 mg/kg/día). Resistencia intermedia: Penicilina (200 000 UI/kg/día) o ampicilina (200 mg/kg/día) Resistencia alta: Ceftriaxone (80 mg/kg/día) o cefotaxime (200 mg/kg/día).

Haemophilus influenzae tipo b: No productor de betalactamasa Ampicilina (200 mg/kg/día), Productor de betalactamasa Amoxicilina/ampicilina con inhibidores de betalactamasa.

Mycoplasma pneumoniae Claritromicina (15 mg/kg/día) o azitromicina (10 mg/kg/día).

Chlamydia pneumoniae Claritromicina (15 mg/kg/día) o azitromicina (10 mg/kg/día).

Streptococcus pyogenes grupo B Penicilina G (150 000 UI/kg/día).

Staphylococcus aureus Sensible: Cefalotina (100 mg/kg/día) Meticilino resistente sin sepsis Clindamicina (30 mg/kg/día) Sepsis o infiltrado necrotizante Vancomicina (60 mg/kg/día).

Chlamydia trachomatis Eritromicina (50 mg/kg/día) o clindamicina (30 mg/kg/día) o azitromicina (10 mg/kg/día).

En supuración pleuropulmonar ocasionada por neumococo, considerar ampicilina a 300 mg/kg/día.

Tratamiento empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad presumiblemente bacteriana:

Edad ≤ 3 mes. Con o sin factores de riesgo. Internación. Antibioterapia: ampicilina (200 mg/kg/día) + gentamicina (5 mg/kg/día) o ampicilina + cefotaxime (200 mg/kg/día) o ampicilina + ceftriaxona (50 mg/kg/día)

> 3 meses

Ambulatorio: amoxicilina (80-90 mg/kg/día)

Internación: ampicilina (200 mg/kg/día). (Si la evolución clínica es desfavorable, cefotaxime o ceftriaxona).

Siempre se deberá indagar epidemiología para tuberculosis, factores de riesgo predisponentes para la recurrencia de neumonía (malformación congénita, síndrome aspirativo, inmunosupresión, etc.), así como complicaciones que requieran el seguimiento o la participación del especialista.

Duración del tratamiento: con buena evolución clínica, hemocultivos negativos y afebril, rotar ATB a vía oral, total 10 días. En infecciones por H. influenzae 7-10 días, S pneumoniae: 7-14 días, Mycoplasma y Chlamydia Pneumoniae: 14 días, Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa, Klebsiella Pneumoniae y anaerobios 2 a 3 semanas y Empiomas: 21 días o más, dependiendo de la evolución.

Dosis y vías de administración de los antibióticos:

Ampicilina 100 a 200 mg/ kg/ día EV cada 6 horas

Amoxicilina: 80-100 mg/kg/día VO cada 8 hs.

Amoxicilina clavulánico 20-40mg/kg día VO o EV cada 8 hs.

Cefotaxime 100-200 mg/ kg/ día, cada 6-8 hs I.V.

Cefuroxima 150 mg/ kg/ día cada 8 hs EV y Cefuroxima 40mg/kg/día VO cada 8 hs

Ceftriaxone 50 -75 mg/ kg/ día cada 12 hs I.V. o IM,

Gentamicina 1,5 - 5 mg/ kg/ día I.V cada 12 hs.

Penicilina G Na 100.000U/Kg/día EV o Penicilina VK cada 6 hs VO.

Azitromicina 10 mg/kg/día cada 24 hs (*Neumonía atípicas*)

Claritromicina: 15mg/kg/día VO o EV cada 12 hs. (*Neumonía atípicas*)

Eritromicina: 40 mg/kg/día VO cada 6 hs. (*Neumonía atípicas*)

Diagnóstico diferencial:

Neumonía neonatal: SDR, taquipnea transitoria del RN, aspiración de LAM, neumotórax, cardiopatía congénita, sombra del timo, malformaciones congénitas.

Neumonía en la infancia: hiperactividad bronquial con atelectasia, aspiración de cuerpo extraño, fibrosis quística, S. de ciliadas inmóviles, anomalías pulmonares congénitas, edema pulmonar, S de inmunodeficiencia adquiridas, enfermedad del colágeno,

Complicaciones:

Neumonías a focos múltiples, derrame pleural, neumotórax con o sin fístula bronquial, absceso pulmonar (cavidad con paredes gruesas y contenido purulento), atelectasias, bulla o neumatocele, pionematocele, sepsis (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como resultado de infección) y fallo respiratorio agudo.

Derrame pleural: Puede ser un simple exudado o derrame purulento (empiema), generalmente unilateral. En el análisis citoquímico tiene Ph <7.2, células > 1.000/mm³ a predominio de PMN, proteínas > 3 gs /dl glucosa < 60mg/dl y LDH >200U/l.

Se diagnostica por radiografía de torax, ecografías, TAC. Tratamiento si es pequeño (10 mm de espesor) conservador, pero si el derrame es importante, debe hacerse la toracocentesis y la consulta con cirujano pediatra para colocación de tubo de drenaje pleural bajo trampa de agua.

Neumotorax secundario a la enfermedad pulmonar por cambios en la presión durante los esfuerzos respiratorios. Si el neumotorax es pequeño y el paciente está estable, conducta expectante y si el neumotorax de gran tamaño, drenaje con tubo de toracotomía bajo trampa de agua. Siempre interconsulta con cirujano.

Neumomediastino generalmente en aspiración de cuerpo extraño, neumonía por Micoplama, y otra infecciones del tracto respiratorio. La evolución es buena y de resolución espontánea si no hay perforación de esófago, traquea o bronquios, en tales casos precisa cirugía inmediata.

Riesgo de iatrogenia

Para minimizar los riesgos de iatrogenia se sugiere:

- 1.- Realizar un diagnóstico correcto.
- 2.-Apreciar la gravedad inicial o potencial del cuadro, solicitar estudios e iniciar tratamiento adecuado.
- 3.-Uso apropiado y preciso del vocabulario al comunicar la patología a la familia.

- 4.-Tener en cuenta que la semiología clásica no es típica en el paciente pequeño.
- 5.-Si el paciente está críticamente enfermo hacer derivación oportuna al segundo o tercer nivel de atención.
- 6.-Otorgue prioridad a la atención de los pacientes con riesgo de IRAB grave.
- 7.-No menospreciar los diagnósticos de profesionales de lugares con menos recursos porque puede hacer diagnóstico mediante la signo-sintomatología que presenta el paciente.
- 8.-Hacer uso racional de antibióticos para no crear resistencia.
- 9.-Evitar el uso indiscriminado del O₂, pues es una droga terapéutica. Puede producir efectos tóxicos sobre el sistema respiratorio, fibroplasia retrolenticular en neonatos, hipoventilación por depresión de los centros respiratorios, favorece atelectasias y disminuye la velocidad de batido de los cilios del tracto respiratorio.
- 10.-Evitar las lesiones nasales por las cánulas mediante el uso de material siliconado.
- 11.-Ante la presencia de derrame pleural de más de 10 mm hacer interconsulta con especialista
- 12.-No demorar el drenaje del neumotórax que compromete la dinámica respiratoria del paciente.
- 13.-Asegurarse que la madre comprenda las indicaciones e instruya con los signos de alarma.
- 14.-Aplice las normas de bioseguridad para IRAB, en su lugar de trabajo, centros de salud y hospitales.
- 15.-Controle la respuesta al tratamiento.
- 16.-Mantener la comunicación con los colegas mediante referencia y contrareferencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Comité de Neumonología, Comité de Infectología, Comité de Medicina Interna Pediátrica, Comité de Pediatría Ambulatoria, Colaboradores. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):S171-S197
- 2- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2019(479)SE 52. [Acceso: el 29 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_479.pdf
- 3- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2020 (481)SE02. [Acceso: el 29 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_481_edicion_corregida.pdf
- 4-Kliegman, Robert M. Nelson Tratado de Pediatría. 21 Edición. Ed Elsevier Castellano.
- 5-Andrés Martín A, Escribano Montaner A y col. Consensus Document on Community-Acquired Pneumonia in Children. SENP-SEPAR-SEIP. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2020 Nov;56(11):725-741. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.03.025. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534869.