

## Caso clínico

doi: <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.2.460>

# Manejo de un paciente con trasplante renal en terapia de mantenimiento con COVID-19 en un hospital no trasplantador. Reporte de caso

*Management of a maintenance renal transplant patient with COVID-19, in a non-transplant hospital*

✉ José Carlos de la Flor Merino<sup>1</sup>, ✉ Tania Linares Gravalos<sup>1</sup>, ✉ Francisco Valga Amado<sup>2</sup>,  
✉ Miguel Rodeles del Pozo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España.

### Resumen

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) ha aumentado drásticamente desde marzo 2020 y en la actualidad no existen datos suficientes para establecer el riesgo de contagio de este virus en receptores de trasplante renal en comparación con la población general. El objetivo de este reporte de caso fue presentar las características del curso clínico y terapéutico de una paciente trasplantada renal en terapia de mantenimiento que presentó neumonía por COVID-19 y fue atendida en un hospital no trasplantador.

La paciente era una mujer de 47 años con antecedente de insuficiencia renal no filiada que recibió trasplante renal de donante por muerte encefálica en el año 2006. Las características clínicas (síntomas, exámenes de laboratorio e imágenes radiológicas) de la mujer fueron similares a las de otros pacientes con COVID-19 de la población general, por lo que fue tratada con hidroxiquina, lopinavir/ritonavir, antibioticoterapia profiláctica y dosis única de tocilizumab. La triple terapia inmunosupresora de mantenimiento que recibía se discontinuó al no poder monitorizar los niveles sanguíneos de algunos fármacos inmunosupresores; asimismo se indicaron dosis bajas de metilprednisolona y 5 dosis de flebogama. La neumonía por COVID-19 en esta paciente inmunodeprimida evolucionó favorablemente sin necesidad de respiración mecánica asistida, y la función renal mejoró a sus valores basales, manteniendo moderada proteinuria. Al alta se reinició la dosis previa de su medicación inmunosupresora habitual.

La experiencia descrita en el presente caso puede ser útil para en tratamiento de pacientes trasplantados y con COVID-19 en hospitales no trasplantadores y que no disponen de la capacidad de verificar los niveles de medicación inmunosupresora.

**Palabras claves:** SARS-CoV-2, COVID-19, trasplante renal, inmunosupresión (DeCS).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.2.460>

### Abstract

SARS-CoV-2 disease (COVID-19) has dramatically increased since March 2020. There is insufficient data to establish the risk of acquiring the infection in kidney transplant recipients in comparison with the general population. The objective of this case is to report here the clinical features and therapeutic course of the renal transplant recipient with confirmed COVID-19 pneumonia in a non-transplant hospital. This is a 47-year-old woman with end stage renal disease (ESRD) of unknown cause who received kidney transplantation 14 years ago. Her clinical characteristics (symptoms, laboratory test results, and chest x-ray images) were similar to those of non-transplanted COVID-19 patients. She was treated with hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, prophylactic antibiotic therapy, and a single dose of tocilizumab for COVID-19. The triple maintenance immunosuppressive therapy she was receiving was temporarily suspended due to the inability to monitor immunosuppressive drugs levels in our hospital, and low dose methylprednisolone plus five doses of flebogamma were administered instead. The COVID-19 pneumonia in this long-term immunosuppressed patient was successfully recovered without the need to assisted mechanical respiration. The renal function improved to its baseline values, maintaining moderate proteinuria. At discharge, the previous dose of his usual immunosuppressive medication was restarted.

We conclude that the experience described with our case may be useful for non-transplant hospitals, which do not have the capacity to perform immunosuppressive medication titration.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, kidney transplantation, immunosuppression (MeSH).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.2.460>



**Citación:** De la Flor Merino JC, Linares Gravalos T, Valga Amado F, Rodeles del Pozo M. Manejo de un paciente trasplantado renal de mantenimiento con COVID-19, en un hospital no trasplantador. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(2):123-128. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.2.460>

**Recibido:** 14.05.20, **Aceptado:** 28.07.20, **Publicado en línea:** 20.08.20

**Correspondencia:** José Carlos De La Flor Merino, [josedelaflor81@yahoo.com](mailto:josedelaflor81@yahoo.com)

## Introducción

En diciembre 2019 se reportó en China el brote de una nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) secundaria al virus SARS-CoV-2<sup>1</sup>, la cual fue declarada como una pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud. Este virus ha tenido un gran impacto, pues su expansión a nivel mundial se ha dado de manera explosiva, por lo que ha causado miles de muertes y ha ocasionado que numerosos sistemas sanitarios colapsen.

La COVID-19 plantea desafíos para todos los sistemas de salud, y es que hasta el momento, cuando aún se debate sobre el enfoque terapéutico, no se sabe la verdadera efectividad de la inmunosupresión (IS) ni de otros posibles tratamientos en el manejo de esta enfermedad, así como tampoco se conoce el riesgo de adquirir el virus en receptores de trasplante renal en comparación con la población general<sup>2-4</sup>.

Dado este panorama, el objetivo del presente caso fue presentar las características del curso clínico y terapéutico de una paciente trasplantada renal en terapia de mantenimiento con neumonía por COVID-19, quien recibió atención en un hospital no trasplantador.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 47 años con insuficiencia renal no filiada, en programa de hemodiálisis desde el 2004 y con antecedente de hipertensión e hiperuricemia en tratamiento con atenolol, losartan y alopurinol, quien en 2006 recibió trasplante renal de donante en muerte encefálica, presentando una incompatibilidad en cada locus, fue inducida con ciclosporina, micofenolato mofetilo (MMF) y prednisona; tras un postoperatorio satisfactorio, fue dada de alta con 1 mg/dL de creatinina (Cr) sérica. Se le practicó una biopsia renal por proteinuria a los 2 años del trasplante que evidenció rechazo crónico activo mediado por anticuerpos, por lo que se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona (MPD) e inmunoglobulina intravenosa (IGIV), volviendo así a su función renal basal.

Al momento de la consulta, la mujer se encontraba en tratamiento con tacrolimus (1,5 mg/12 horas), prednisona (5 mg/24 has) y MMF (500 mg/12 horas), además de función renal con creatinina (Cr) de 1mg/dL, filtrado glomerular por CKD-EPI de 50 mL/min y cociente albumina/creatinina (CAC) de 288 mg/g, y acudió al servicio de urgencias por un cuadro clínico de 7 días de evolución caracterizado por astenia, mialgias, disgeusia, fiebre de 38°C, tos seca y disnea progresiva. A la exploración física se estableció que se encontraba en un estado general regular, con temperatura axilar de 38,5°C, presión arterial de 120/60 mmHg y disneica al reposo con saturación de oxígeno aire ambiente de 88 %; la auscultación cardíaca fue normal y la pulmonar, con crepitantes en ambas bases. El abdomen y las extremidades no presentaban alteraciones.

En la analítica al ingreso destacó el deterioro de la función renal, dímero D y fibrinógeno elevado, linfopenia, aumento de reactantes de fase aguda y antigenemia CMV negativa (Tabla 1). Se descartó la presencia de virus de la influenza tipo A y B y virus sincitial respiratorio (VSR). Se realizó la detección del antígeno de legionella y neumococo en orina, siendo negativos todos los resultados. Se ordenó una radiografía de tórax que mostró patrón alvéolo-intersticial bilateral y, ante la sospecha de COVID-19, se realizó prueba PCR para SARS-CoV-2 con resultado positivo.

A la paciente se le inició tratamiento dirigido para COVID-19 con hidrocicloloroquina, lopinavir/ritonavir (ambos durante 7 días) y antibioticoterapia profiláctica (azitromicina y ceftriaxona); al tercer día de ingreso se suministró dosis única de tocilizumab al cumplir los criterios de inclusión y exclusión según el protocolo de actuación del hospital. Se discontinuó la triple terapia inmunosupresora que estaba recibiendo y se inició metilprednisolona a dosis de 20 mg/día (durante 7 días) más 5 dosis de IGIV humana inespecífica (flebogamma 10g/200mL). La paciente evolucionó favorablemente sin necesidad de respiración mecánica asistida y la función renal mejoró a sus valores basales manteniendo moderada proteinuria (Tabla 1). Al alta se reinició la dosis previa de tacrolimus y prednisona y a las 2 semanas se reanudó el MMF en su centro de atención.

**Tabla 1.** Resultados de analítica sanguínea y urinaria.

| Paraclínico                        | Valores normales | Al ingreso | Al quinto día | Al alta |
|------------------------------------|------------------|------------|---------------|---------|
| Leucocitos (103 células/L)         | (4,46-6,29)      | 7,02       | 8,97          | 9,43    |
| Neutrófilos (103 células/L)        | (2,96-5,01)      | 5,47       | 7,7           | 8,19    |
| Linfocitos (103 células/L)         | (0,48-0,72)      | 1,01       | 0,65          | 0,85    |
| Hemoglobina (g/dL)                 | (12-16)          | 12,8       | 12            | 12,6    |
| Plaquetas (103/uL)                 | (150-400)        | 252        | 393           | 413     |
| Tiempo de protrombina ( %)         | (70-120)         | 92         | 91            | 101     |
| Fibrinógeno (mg/dL)                | (150-450)        | 843,7      | 545           | 418     |
| Creatina-quinasa (UI/L)            | (7-170)          | 58         | 33            | 29      |
| Alanina-aminotransferasa (mg/dL)   | (5-32)           | 22         | 20            | 21      |
| Aspartato-aminotransferasa (mg/dL) | (5-33)           | 26         | 16            | 14      |
| Ferritina (ng/mL)                  | (13-150)         | 2158       | 2000          | 1850    |
| Sodio (mmol/L)                     | (135-145)        | 140        | 137           | 135     |
| Potasio (mmol/L)                   | (3,5-5)          | 5,1        | 5,3           | 4,8     |
| Urea (mg/dL)                       | (17-60)          | 85         | 71            | 45      |
| Creatinina (mg/dL)                 | (0,5-0,9)        | 1,67       | 1,44          | 1,1     |
| CKD-EPI (mL/min)                   | (60-140)         | 38         | 44            | 51      |
| Proteína C reactiva (mg/dL)        | (0,01-0,5)       | 10,86      | 3             | 0,19    |
| Lactato (mg/dL)                    | (9-20)           | 13         | -             | 8       |
| Procalcitonina (ng/mL)             | (0,02-0,5)       | 0,07       | 0,05          | 0,02    |
| Lactato-deshidrogenasa (U/L)       | (135-214)        | 296        | 232           | 192     |
| Dímero-D (ng/mL)                   | (0-500)          | 623        | 250           | 250     |
| Troponina T (ng/mL)                | (2,5-13)         | 7,82       | -             | -       |
| Albúmina/Creatinina micción (mg/g) | (0-30)           | 300        | 250           | 153     |

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

Los pacientes trasplantados renales y en tratamiento con inmunosupresores son muy sensibles de presentar infecciones. Además, la paciente reportada presentaba como factores de riesgo el antecedente de un rechazo crónico activo mediado por anticuerpos a los 2 años del trasplante, el cual fue tratado con dosis altas de esteroides.

Aunque desde la primera instancia se sospechó de un contagio por SARS-CoV-2, fue necesario descartar

otros procesos infecciosos y/o toxicidad farmacológica (neumonitis inflamatoria intersticial) que se pueden presentar en un paciente trasplantado renal. Durante el ingreso hospitalario no se realizó aislamiento microbiológico en los hemocultivos ni urocultivos, por lo que en principio se descartaron las infecciones o sobreinfecciones bacterianas. La clínica y analítica del paciente no hizo sospechar de una infección fúngica.

Por otro lado, el diagnóstico de infección viral tiene un amplio espectro clínico y causal, pudiendo producir una clínica de insuficiencia respiratoria con patrón

pulmonar intersticial difuso bilateral, razón por la que se realizaron las pruebas para descartar los virus de influenza tipo A y B, VSR, parvovirus B19, adenovirus y CMV, resultando todas negativas. Es importante mencionar que en presencia de un patrón intersticial bilateral es necesario descartar un proceso inflamatorio como la neumonitis intersticial, una toxicidad pulmonar reconocida y asociada a la administración principalmente de sirolimus (inhibidor de la calcineurina (IC)) y no presente como tratamiento IS en la paciente reportada<sup>5</sup>, por lo que inicialmente se descartó.

La reciente literatura reporta datos de alto riesgo de morbilidad en pacientes trasplantados renales relacionados con la COVID-19<sup>6,7</sup>. No obstante, existen muchos interrogantes con respecto al comportamiento clínico, la evolución y las medidas específicas de manejo de la COVID-19 en trasplantados renales. Asimismo, se han descrito varias series de casos alrededor del mundo sobre la sintomatología, las comorbilidades asociadas, el tratamiento y la experiencia del manejo de la IS en hospitales con programas de trasplante renal<sup>4,6,7</sup>.

Recientemente, Trujillo *et al.*<sup>8</sup> describieron su experiencia en el manejo de 51 pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis (n=25, 23 en hemodiálisis y 2 en peritoneal) y trasplante renal en terapia de mantenimiento (n=26), quienes tenían una media de edad de 64±15 años y se encontraban hospitalizados por COVID-19. En el grupo de trasplantados renales, la IS de mantenimiento incluía bajas dosis de prednisona en 22 sujetos (84 %), tacrolimus en 24 (92 %), MMF en 14 (54 %) y rapamicina en 7 (27 %). Ninguno de los casos requirió terapia renal sustitutiva durante el periodo de observación y todos fueron tratados con antibióticos, principalmente cefalosporinas (n=14; 54 %) y azitromicina (n=15; 58 %). De igual forma, el 86 % de los pacientes recibió hidroxiquina; el 27 %, Lopinavir/ritonavir; el 46 %, esteroides i.v. (metilprednisolona 0,5 mg/kg, 1-2 veces al día) al tercer día; el 19 %, tocilizumab, y el 11 %, IGIV. La IS fue reducida en la mayoría de los casos: el MMF fue suspendido en 13 casos (50 %), el tacrolimus en 4 (15 %) y la rapamicina en 2 (8 %). 10 (39 %) pacientes trasplantados desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y 6 (26 %) fallecieron. Los autores concluyeron que la mortalidad hospitalaria de los

pacientes en diálisis y trasplante renal es mayor que el resto de la población y que el desarrollo de SDRA es un factor de riesgo para la mortalidad en ambos grupos.

En la paciente reportada las características clínicas (síntomas, exámenes de laboratorio e imágenes radiológicas) fueron similares a las de otros pacientes no trasplantados con neumonía por COVID-19<sup>8</sup>, por lo que inicialmente se planteó mantener el tratamiento de IS de mantenimiento con ICN, dados los recientes estudios que sugieren que estos últimos podrían tener un potencial inhibitorio en la replicación viral del SARS-CoV-2, independientemente de su efecto inmunosupresor, ya que aparentemente no representan una amenaza en la fase proinflamatoria del COVID-19<sup>9</sup>. Sin embargo, dado que en el hospital donde se realizó la atención no era posible monitorizar los niveles sanguíneos del ICN, y ante un cuadro neumónico causado por un virus de reciente aparición en un paciente trasplantado, se optó por la interrupción temporal de la IS para permitir al paciente recuperar la inmunidad contra la infección en un corto periodo y así eliminar el virus<sup>10</sup>. Durante este periodo se sustituyó la medicación de IS habitual por IGIV y no se encontró evidencia de disfunción renal.

La IGIV se ha utilizado como tratamiento IS durante periodos cortos de tiempo en pacientes trasplantados renales con infecciones severas<sup>11</sup> y en esta paciente no se observaron efectos secundarios achacables a su administración. Además, se consideró utilizar dosis bajas de esteroides intravenosos dado que el efecto IS de los esteroides tiene a su vez un efecto protector del aloinjerto renal del rechazo agudo y evita la insuficiencia suprarrenal aguda durante el periodo de suspensión del esteroide oral.

Por otro lado, el efecto antiinflamatorio puede reducir la inflamación alveolar causada por la tormenta de citoquinas presentes en la COVID-19<sup>12</sup>, por lo que es importante prestar atención a la dosis y a la duración del tratamiento con esteroides, pues dosis prolongadas y excesivas pueden afectar negativamente la recuperación debido a la inhibición de la inmunidad antiviral<sup>13</sup>.

Durante el curso de la enfermedad, la paciente presentó niveles elevados de interleucina-6 (IL-6):

42 pg/mL (Valor referencia: 20-40 pg/mL), sin mayor elevación de los niveles de dímero D, insuficiencia respiratoria moderada-grave con patrón radiológico de neumonía intersticial bilateral y cuadro febril sin necesidad de ventilación invasiva. Por lo que se decidió pautar dosis única de 600 mg de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado antirreceptor de la IL-6 utilizado en casos graves debido al papel que juega junto con otras citoquinas proinflamatorias en el desarrollo del SDRA<sup>14</sup>.

Es importante recalcar que la reducción o retirada de la IS no es una recomendación para todos los pacientes trasplantados renales por COVID-19<sup>15</sup>. Las decisiones que se tomen al respecto se deben realizar de acuerdo a la presencia o ausencia de factores de riesgo de complicaciones asociadas y potenciales interacciones con medicamentos usados en el tratamiento de la infección<sup>16</sup>, tal como se hizo en esta paciente.

## Conclusiones

La neumonía por COVID-19 en esta paciente trasplantada renal con tratamiento IS de mantenimiento se trató con éxito. Durante la pandemia por COVID-19, la limitación de movimientos, la posible lejanía de los pacientes a los centros donde se les realizó el trasplante y las urgencias clínicas han hecho que los pacientes trasplantados y con diagnóstico de COVID-19 sean vistos en centros sin programa de trasplante renal. Esto cobra importancia en el sentido de que la gran mayoría de dichas instituciones no tienen la capacidad para suministrar medicación de IS. Por tanto, la experiencia descrita puede ser útil para esos hospitales. Además, es importante mencionar que la estrecha comunicación con el hospital trasplantador es imprescindible para que, en la medida de lo posible, se puedan coordinar tratamientos y adecuar los fármacos para la COVID-19 a las interacciones con los IS de tal forma que se contribuya a preservar la vida del injerto.

## Conflicto de intereses y financiación

Ninguno declarado por los autores.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Contribución de los autores

José Carlos de la Flor Merino: Concibió las ideas del estudio, recopilación de datos de rendimiento, análisis e interpretación de datos, revisiones al contenido científico del manuscrito.

Tania Linares Gravalos: revisiones al contenido científico del manuscrito, acceso a componentes de investigación cruciales.

Francisco Valga Amado: revisiones al contenido científico del manuscrito, acceso a componentes de investigación cruciales, recopilación de datos.

Miguel Rodeles del Pozo: revisiones al contenido científico del manuscrito, revisiones gramaticales al manuscrito.

## Responsabilidades éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Referencias

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
2. Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, Boelkins MR, Dumkow LE. Managing COVID-19 in Renal Transplant Recipients: A Review of Recent Literature and Case Supporting Corticosteroid-sparing Immunosuppression. *Pharmacotherapy.* 2020;40(6):517-24. <https://dx.doi.org/10.1002/phar.2410>.
3. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant.* 2020;20(7):1875-8. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.15874>.
4. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1849-58. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.15929>.
5. Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, Correas JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation.* 2001;72(5):787-90. <https://dx.doi.org/10.1097/00007890-200109150-00008>.
6. Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1150-6. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020030375>.
7. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int reports.* 2020;5(5):580-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.001>.
8. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Sevillano Á, Gutiérrez E, Caro J, Gutiérrez E, et al. SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With Kidney Disease. *Kidney Int Reports.* 2020;5(6):905-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.024>.
9. Willicombe M, Thomas D, McAdoo S. COVID-19 and Calcineurin Inhibitors: Should They Get Left Out in the Storm? *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1145-6. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020030348>.
10. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1859-63. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.15869>.
11. De Gracia R, Jiménez C, Gil F, Escuín F, Castell J, Sanz A. Inmunoglobulina intravenosa: Una nueva aplicación terapéutica. *Nefrología.* 2007;27(2): 214-6.
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.* 2020;323(11):1061-9. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
13. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-5. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
14. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(20):10970-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
15. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, Beneyto I, et al. Recomendaciones en el manejo de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal. *Nefrología.* 2020;40(3):265-71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.03.002>.
16. Torres-Serrano RE, Montero-Cetina C, Benavides C, Malaver N, García-Padilla P, Acevedo A, et al. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Nefrología en casos de trasplante renal durante la pandemia por COVID-19. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2020;7(Supl 2). <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.447>.