

Novedades en el tratamiento farmacológico de las enfermedades pulmonares intersticiales fibroproliferativas no FPI

Gabriela C. Tabaj

Jefa de Sala de Docencia e Investigación & Coordinadora del Consultorio de Enfermedades Intersticiales Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo de numerosas entidades que comparten ciertas manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales y cuyo sitio de afectación principal es la membrana alveolo-intersticial. De ellas, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la que cursa con un peor pronóstico. La FPI es progresiva por definición, afecta predominantemente a varones, a partir de la séptima década de la vida, con una fuerte relación con el humo de tabaco¹. Pero además, existe una proporción de pacientes con otras formas de EPI que sin tener una FPI, desarrollan un "fenotipo fibroproliferativo progresivo" con un comportamiento clínico similar al de la FPI, compartiendo ciertos mecanismos patogénicos, mutaciones genéticas y factores de riesgo con la FPI. En este grupo de pacientes podemos encontrar algunos con enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoidea, esclerosis sistémica y miopatías, neumonitis por hipersensibilidad crónica, sarcoidosis, neumonía intersticial no específica idiopática y algunas con EPI inclasificables. Se desconoce a la fecha la proporción de pacientes que desarrollan este fenotipo progresivo pero se estima que puede llegar al 40%².

Racional

El pulmón tiene un repertorio limitado en lo que se refiere a reparación y reacciona de manera similar ante diferentes estímulos. Estas maneras alteradas de reparación son lo que denominamos "patentes" y las EPD

se asocian con diversas patentes de inflamación y reparación. Clásicamente las EPD se pueden clasificar en tres grupos, según se haya o no identificado la causa subyacente: a) EPD de causa conocida (vinculables a exposición de partículas orgánicas, inorgánicas, fármacos, enfermedades del tejido conectivo), b) EPD asociadas a entidades nosológicas bien establecidas pero de etiología aún no del todo definida (sarcoidosis, linfangio-leiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans) y c) neumonías intersticiales idiopáticas (NII).

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma específica de EPD fibroproliferativa de etiología desconocida, que ocurre en adultos, limitada a los pulmones y que cursa con la patente histopatológica y/o tomográfica de neumonía intersticial usual (NIU). La NIU se caracteriza por heterogeneidad temporal, presencia de focos de fibroblastos, depósito de colágeno y panal de abejas microscópico. Tanto en la tomografía computada (TC) como en la biopsia, la afectación predomina a nivel subpleural y bibasal. En todos los casos, se deben excluir enfermedades sistémicas, autoinmunes, así como exposición a partículas inhaladas y fármacos. La FPI se caracteriza por una pérdida irreversible de la función pulmonar y la mediana de supervivencia al diagnóstico es de 2-5 años¹. Pero independientemente de la etiología, existe una proporción de pacientes con otras formas de EPD que sin tener una FPI desarrollan un "fenotipo fibrosante progresivo" con un comportamiento clínico similar al de la FPI. Estos pacientes también comparten mecanismos patogénicos con la FPI. En este grupo de pacientes podemos encontrar algunos con enfermedad del tejido conectivo (ETC) como artritis reumatoidea (AR), esclerosis sistémica progresiva (SSc), miopatías inflamatorias idiopáticas, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica (NHSc), neumonía intersticial no específica idiopática (NSIPi) y algunas con EPD clasificables. Se desconoce a la fecha la proporción de pacientes que desarrollan este fenotipo progresivo pero se estima que puede llegar al 40% de todas las EPD². Independientemente del desencadenante, las EPD fibrosantes muestran puntos en común en los mecanismos involucrados en su patogénesis y progresión. La injuria epitelial o vascular repetida es la responsable de la destrucción celular y, con un mecanismo de reparación alterado, los fibroblastos proliferan, migran desde los diferentes sitios de injuria, se activan transformándose en miofibroblastos y secretan cantidades de matriz extracelular. Esto, y la reducción de la degradación de la matriz, resulta en un aumento de la rigidez tisular y pérdida de la función del

tejido alveolar. Los macrófagos y linfocitos son reclutados hacia el sitio de injuria y liberan mediadores pro-fibróticos que van a su vez a promover la activación de los fibroblastos. En un círculo vicioso, la rigidez del tejido activa y estimula cada vez más a los fibroblastos perpetuando el proceso de fibrosis. Al avanzar la fibrosis el volumen pulmonar se reduce comprometiendo el intercambio gaseoso resultando en disnea progresiva y fallo respiratorio.

De esta manera surge la idea de, independientemente de la causa desencadenante de la injuria, es clave diferenciar el comportamiento de la EPI: y en un primer paso separar aquellas entidades con una patente de respuesta inflamatoria de aquellas con un comportamiento fibroproliferativo (FP-EPD)^{2,3}.

La naturaleza progresiva de las FP-EPD se ve reflejada en la declinación de las pruebas de función pulmonar, el empeoramiento de los síntomas y el deterioro de la calidad de vida. En estudios clínicos, la progresión de la enfermedad se evalúa mediante la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Al igual que sucede en la FPI, el curso evolutivo de las FP-EPI es variable pero por definición progresivo. En el caso de la neumonitis por hipersensibilidad crónica, si bien algunos pacientes experimentan una recuperación parcial, generalmente evolucionan con formas crónicas fibroproliferativas⁴. Estas formas progresivas pueden presentar empeoramiento rápido de la enfermedad particularmente si no se ha identificado ni removido el agente desencadenante.

Las EPI fibroproliferativas se asocian con una elevada mortalidad. En pacientes con FPI sin tratamiento antifibroproliferativo, la mediana de supervivencia al diagnóstico es de 3 a 4 años¹ y en el caso de la esclerosis sistémica progresiva, la EPI es una de las principales causas de muerte⁵. La EPI también es un predictor de mortalidad en AR, especialmente en aquellos casos con patente de neumonía intersticial usual^{6,7}.

En pacientes con enfermedad intersticial con hallazgos autoinmunes (IPAF), la tasa de mortalidad impresiona estar entre la de la FPI y la de los pacientes con ETC-EPI. Las patentes fibrosantes cursan con peor pronóstico⁸. La NSIPf presenta mejor pronóstico con una supervivencia a 5 años es del 75%. En lo que se refiere a pronóstico, valores bajos en la CVF son predictores de mortalidad en pacientes con FPI y también con PF-EPIs (AR-ILD, SSc-ILD, NHSc y NSIPfi). Tener en cuenta que pequeños descensos anuales en la CVF pueden a lo largo del tiempo significar grandes pérdidas (especialmente en

EPI de inicio a edades relativamente tempranas). Con respecto a las imágenes, a mayor extensión de los cambios fibróticos, mayor mortalidad. Esto se ha demostrado tanto en FPI como en RA-ILD, SSc-ILD, NHSc, sarcoidosis y enfermedades inclasificables. Además, ciertos elementos específicos como panal de abejas y bronquiectasias de tracción se han asociado con peor pronóstico. En lo que se refiere a mutaciones genéticas, se han investigado mutaciones genéticas y longitud de telómeros como predictores de progresión en PF-EPD⁹. En pacientes con FPI, rs35705950, el alelo menor de un polimorfismo nucleótido simple (SNP) en el gen MUC5B se ha relacionado con mejor supervivencia; mientras que rs5743890, el alelo menor de un SNP del TOLLIP (toll interacting protein), se asocia con mayor mortalidad. Sin embargo, en pacientes con NHSc estos alelos no mostraron relación con supervivencia. En IPAF, MUC5B rs35705950 se relacionó con peor supervivencia y no se encontró asociación con TOLLIP. MUC5B rs35705950 se asoció con desarrollo de RA-EPD⁹. En FPI se han identificado mutaciones en diversos genes relacionados con el mantenimiento de los telómeros (TERT y TERC), además los pacientes con acortamiento telomérico presenta menos supervivencia¹⁰. El acortamiento telomérico se ha asociado con peor supervivencia en pacientes con IPAF y NHSc.

Hasta hace muy poco, no se contaba con ningún tipo de evidencia sobre el tratamiento de este tipo de pacientes con EPI fibrosantes progresivas; pero recientemente, se han publicado los resultados de dos estudios: el INBUILD y el uILD.

Estudio INBUILD¹¹

Se trata de un estudio Fase III, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para identificar la eficacia del nintedanib en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibroproliferativas no fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con fenotipo progresor.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EPI no FPI que presentaran elementos radiológicos de enfermedad intersticial fibroproliferativa (alteraciones reticulares con bronquiectasias de tracción, con o sin panal de abejas) con una extensión mayor del 10% en la tomografía computada de alta resolución (TCAR), confirmado por un revisor central. La CVF debía ser mayor o igual de 45% del valor predictivo y la DLCO entre 30% y 80% del valor predictivo.

Además, debía cumplir con al menos uno de los siguientes criterios para definir progresión de la EPD en los 24 meses previos a la aleatorización: descenso relativo en el valor predictivo de la CVF expresada en porcentaje 10%, descenso relativo en el valor predictivo de la CVF expresada en porcentaje entre 5 y 10% con empeoramiento de los síntomas, descenso relativo en el valor predictivo de la FVC expresada en porcentaje entre 5 y 10% con aumento en la extensión de la fibrosis en la TCAR o empeoramiento de los síntomas respiratorios y aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de FPI, VEF1/CVF < 0,7, alteraciones de la función hepática, riesgo de sangrado e hipertensión arterial pulmonar significativa. También se excluyeron pacientes que se estuviesen recibiendo azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, esteroides a dosis mayores de 20 mg diarios de prednisona, ciclofosfamida o rituximab.

Como criterio de valoración o desenlace primario se tuvo en cuenta la tasa anual de descenso de la CVF (ml/año) evaluada a lo largo de 52 semanas y se analizaron dos poblaciones co-primarias: la población total y la población con patente tomográfica característica de neumonía intersticial usual (NIU).

Los criterios de valoración o desenlaces secundarios fueron el cambio absoluto respecto del nivel basal en el puntaje total del cuestionario K-BILD en la semana 52, el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte dentro del lapso de 52 semanas y el tiempo hasta la muerte dentro del lapso de 52 semanas.

Se aleatorizaron 663 pacientes en 153 centros ubicados en 15 países: Alemania, Argentina, Bélgica, Canadá, Chile, China, Corea del Sur, EE. UU., España, Francia, Italia, Japón, Polonia, Reino Unido y Rusia. Las características basales de los pacientes eran similares en las dos ramas, nintedanib y placebo y el 62% de los pacientes presentaban patente de NIU en la TCAR. Con respecto a los diagnósticos, el 25.6% de los pacientes presentaba neumonitis por hipersensibilidad crónica, el 25.6% enfermedad del tejido conectivo (el 13.34% artritis reumatoidea) y el 18.8% neumonía intersticial no específica idiopática.

Resultados: en la población global, la tasa anual de declinación de la CVF a lo largo de 52 semanas era de -80.8 mL/año en la rama tratada con nintedanib versus -187.8 mL/año en la rama placebo (diferencia de 107.0 mL/año [95% CI, 65.4 a 148.5]). Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib se asoció con una reducción

relativa de la tasa anual de declinación de la CVF del 57% versus placebo. En la población co-primaria de pacientes con patente tomográfica típica de NIU, la tasa anual de declinación de la CVF a lo largo de 52 semanas era de -82.9 mL/año en la rama tratada con nintedanib versus -211.1 mL/año en la rama placebo (diferencia de 128.2 mL/año [95% CI, 70.8 to 185.6]). Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib se asoció con una reducción relativa de la tasa anual de declinación de la CVF del 61% versus placebo. En la población complementaria de pacientes con otras patentes fibrosantes no NIU en la TCAR, la tasa anual de declinación de la CVF a lo largo de 52 semanas era de -79.0 mL/año en la rama tratada con nintedanib versus -154.2 mL/año en la rama placebo (diferencia de 75.3 mL/año [95% CI, 15.5 a 135.0]). Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib se asoció con una reducción relativa de la tasa anual de declinación de la CVF del 49% versus placebo. Con respecto al cuestionario de calidad de vida K-BILD no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas. En referencia a las exacerbaciones agudas o muerte, si bien se encontró un menor número en el grupo tratado con nintedanib que con placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Con respecto a seguridad, globalmente, el perfil de eventos adversos del nintedanib en el estudio INBUILD fue similar al de los estudios INPULSIS y SENSICIS. Los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales particularmente diarrea, náusea y vómitos que, en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. Si bien el 66.9% de los pacientes de la rama tratada con nintedanib refirió algún episodio de diarrea, en el 5.7% de los casos este evento adverso motivó la suspensión definitiva del nintedanib. Además, el tratamiento con nintedanib se asoció con elevación de las enzimas hepáticas en un 13% pero en general fue de naturaleza benigna. No surgieron alertas nuevas de seguridad con el uso de nintedanib.

Estudio uILD¹²

Se trata de un estudio Fase II, multicéntrico, diseñado para evaluar seguridad y eficacia del tratamiento con pirfenidona versus placebo en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial clasificable fibroproliferativa progresiva a las 24 semanas. Se incluyeron pacientes de 70 centros en diferentes países como Australia, Bélgica, Canadá, República Checa, Dinamarca, Alemania, Grecia, Irlanda, Israel, Italia, Polonia, Portugal, España y Reino Unido.

Podían ser incluidos aquellos pacientes entre 18 y 85

años de edad, con enfermedad intersticial pulmonar clasificable con capacidad vital forzada (CVF) 45%, capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) 30%, compromiso fibrosante en la tomografía computada de tórax mayor del 10% y progresión documentada en los 6 meses previos.

Entre el 15 de Mayo de 2017 y el 5 de junio de 2018, se aleatorizaron 253 pacientes (127 recibieron pirfenidona a dosis de 2403 mg diarios y 126 placebo). El desenlace primario fue el cambio medio en la capacidad vital forzada en mililitros a las 24 semanas medido diariamente mediante un espirómetro domiciliario.

Como desenlaces secundarios se plantearon los cambios en la CVF medida con un espirómetro en el consultorio, proporción de pacientes con un descenso absoluto o relativo mayor de 5% y de 10% en la declinación de la CVF, cambios en la DLCO medida en porcentaje del predictivo y cambios en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos en cada visita médica; cambios en los cuestionarios de calidad de vida USCSD-SOBQ, SGQR; proporción de pacientes no hospitalizados, exacerbaciones agudas y supervivencia libre de progresión.

Las características basales de la población eran similares entre el grupo tratado con pirfenidona y el grupo placebo. La mayoría de los pacientes de los dos grupos presentaban diagnóstico de enfermedad intersticial clasificable sin elementos sugestivos de otra forma de enfermedad intersticial. El 55% de los pacientes incluidos eran varones con una edad media de 69.5 años. La mediana de dosis de pirfenidona fue de 2281.62 mg diarios.

El análisis del desenlace primario, como estaba pre-especificado en el plan de análisis estadístico, fue imposible de realizarse debido a dos cuestiones con las espirometrías domiciliarias grabadas en los espirómetros: las lecturas grabadas se afectaron por cuestiones de confiabilidad técnica y la aplicación del modelo de regresión lineal no era adecuada en pacientes con un pequeño número de lecturas recolectadas en un periodo de tiempo breve. Los valores obtenidos eran fisiológicamente implausibles (valores diarios de CVF domiciliaria menores a 0,5 litros o mayores de 6 litros) o incrementos predictivos en la CVF de 33 litros en 24 semanas. Estos "outliers" imposibilitaron la aplicación del modelo estadístico planificado para los datos del desenlace primario, debido a que no se cumplían los supuestos estadísticos para aplicar el test de T de Student (datos continuos con observaciones independientes en cada muestra y

distribución normal con igual varianza). A la semana 24 el cambio medio predictivo desde baseline era de -17.9 ml (rango de -5799 a 16 411) en el grupo pirfenidona y 116.6 mL (-7256 a 33 794) en el grupo placebo. A la semana 24, el cambio medio predictivo en la CVF desde baseline medido a través de espirometría domiciliaria diaria era de -87.7 mL (Q1-Q3 -338.1 a 148.6) en el grupo tratado con pirfenidona y -157.1 mL (-370.9 a 70.1) en el grupo placebo.

Los supuestos estadísticos para aplicar el test de T de Student se cumplieron en los desenlaces secundarios. A la semana 24, de los pacientes con mediciones basales y al menos dos mediciones ulteriores, (118 pacientes en la rama pirfenidona y 119 en la rama placebo), la declinación media de la CVF fue menor en los pacientes tratados con pirfenidona que en el grupo placebo (-17,8 mL vs -113,0 mL; diferencia entre grupos de 95,3 mL [95% CI 35,9 a 154,6], $p=0.002$). Un menor número de pacientes en la rama tratada con pirfenidona que en la rama placebo presentó una declinación absoluta en el porcentaje del valor predictivo de la CVF mayor del 5% (47 [37%] de 127 pacientes en el grupo pirfenidona vs 74 [59%] de 126 pacientes en el grupo placebo; odds ratio [OR] 0,42 [95% CI 0,25 a 0,69], $p=0.001$) y una declinación absoluta mayor del 10% en el valor predictivo de la CVF (18 [14%] vs 34 [27%]; OR 0,44 [0,23 a 0,84], $p=0,011$). Una declinación relativa en el porcentaje del valor predictivo de la CVF mayor del 5% fue reportada menos frecuentemente en pacientes tratados con pirfenidona que con placebo (66 [52%] de 127 pacientes en el grupo pirfenidona vs 84 [67%] de 126 pacientes en el grupo placebo; OR 0,55 [0,33 a 0,91], $p=0,018$). Del total de pacientes con DLCO y prueba de la marcha disponibles a la semana 24, el cambio medio en el porcentaje del valor predictivo de la DLCO desde baseline era de -0,7% (SD 7,1) para la rama pirfenidona ($n=97$) y -2,5% (8,8) para la rama placebo ($n=110$). La media del cambio en la distancia recorrida en la PM6M desde baseline fue de -2,0 m (SD 68,1) para el grupo pirfenidona ($n=99$) y -26,7 m (79,3) para el grupo placebo ($n=108$; tabla 3). Con respecto a los cuestionarios (UCSD-SOBQ, puntaje en el cuestionario de tos de Leicester, escala análoga visual de tos y puntaje del SGRQ), no se encontraron diferencias significativas entre las dos ramas. Probablemente debido al modesto número de eventos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las exacerbaciones agudas, hospitalizaciones y

tiempo hasta la muerte por causas respiratorias. Tampoco se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad.

En relación a los eventos adversos, se reportaron en 120 (94%) de 127 pacientes en la rama tratada con pirfenidona y en 101 (81%) de 124 pacientes de la rama placebo. Eventos adversos serios se reportaron en 18 (14%) pacientes en la rama pirfenidona y en 20 (16%) pacientes en la rama placebo. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron los gastrointestinales (60 [47%] en la rama pirfenidona y 32 [26%] en la rama placebo), fatiga (16 [13%] vs 12 [10%]), y rash (13 [10%] vs nueve [7%]).

Conclusiones: aunque el modelo estadístico planificado para este estudio no pudo ser aplicado para el análisis de los datos del desenlace primario, el análisis de los desenlaces secundarios clave sugieren que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial clasificado como fibrosante progresivo podrían beneficiarse del tratamiento con pirfenidona. En este estudio el tratamiento con pirfenidona mostró un perfil de seguridad y tolerancia aceptable. Estos hallazgos apoyan el desarrollo de investigaciones futuras en relación al tratamiento con pirfenidona en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial progresiva fibrosante clasificado como no clasificable.

Conclusiones

Una proporción no despreciable de pacientes con enfermedades intersticiales fibroproliferativas desarrolla un fenotipo progresivo con un comportamiento similar al de la FPI, con muchos de los mecanismos patogénicos responsables de la perpetuación de la fibrosis pulmonar.

La historia natural de las EPDs fibrosantes progresivas está caracterizada por un deterioro de la función pulmonar, empeoramiento de la disnea y alta mortalidad. Tanto la extensión de la fibrosis como la declinación de la función pulmonar son predictores de mortalidad, pero a la fecha es imposible predecir el comportamiento de cada paciente individual.

Recientemente se han publicado los resultados de dos estudios con resultados promisorios, esto abre las puertas para la generación de mayor volumen de evidencia en lo que se refiere al tratamiento de estas complejas entidades.

Referencias

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
2. Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180100
3. Wells A, Brown K, Flaherty K, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800692 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>].
4. Salisbury M, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *CHEST* 2019; 155: 699–711
5. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1809–1815. doi: 10.1136/ard.2009.114264.
6. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, et al Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):542–9.
7. Solomon J , Chung J , Cosgrove G et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2016; 47: 588–596.
8. Kim HC, Lee JH, Chae EJ, et al. Long-term clinical course and outcome of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Respirology.* 2019 Aug 6. doi: 10.1111/resp.13665. [Epub ahead of print].
9. Juge P-A, Borie R, Kannengiesser C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602314 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02314-2016>].
10. Snetselaar R, van Batenburg AA, van Oosterhout MFM, et al. [Short telomere length in IPF lung associates with fibrotic lesions and predicts survival.](#) *PLoS One.* 2017 Dec 27;12(12):e0189467. doi: 10.1371/journal.pone.0189467. eCollection 2017.
11. Flaherty K, Wells A, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718-1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
12. Maher T, Corte T, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019 Published Online September 29, 2019 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8).