
Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de la respuesta inmune trombótica en pacientes con COVID-19

Recommendations for diagnosis and treatment of the immune thrombotic response in patients with COVID-19

*. Juanita San Juan-González**
*Mauricio E. Gauna-Belcuore***
*Juan Luis Bernava****

Resumen:

El virus SARS-CoV-2 responsable del COVID-19 ha afectado a más de 180 países del mundo. Los reportes sobre la enfermedad han puesto en evidencia un aumento en los eventos tromboembólicos en los pacientes hospitalizados. Así como la observación en algunos de estos reportes de la mejoría clínica en los pacientes hospitalizados con las formas moderadas y severas de la enfermedad cuando son tratados con heparinas de bajo peso molecular.

Palabras clave: HEMATOLOGÍA - CORONAVIRUS (COVID-19) - VIRUS SARS - SOFA - COAGULOPATÍA - COAGULACIÓN - FERRITINA - DÍMERO - TROMBÓTICA - ENOXAPARINA - HEPARINA

* Egresada de UCIMED con Especialidad en Medicina Interna del Posgrado de la Universidad de Costa Rica. Consulta médica privada. Correo electrónico: juanitasg63@hotmail.com

** Director Médico del Instituto de Enseñanza Universitaria. Universidad Nacional de Rosario, Argentina. Correo electrónico: doctorgauna@hotmail.com

*** Cirujano General, Hospital Español. Hospital Provincial del Centenario. Provincia de Santa Fe, Argentina. Instancia Formativa en Cirugía Digestiva, Hospital Clinic. Barcelona, España. Egresado de la Universidad Nacional de Rosario. Correo electrónico: juanbernava@hotmail.com

Abstract:

The SARS-CoV-2 virus responsible for COVID-19 has affected more than 180 countries around the world. Reports of the disease have revealed an increase in thromboembolic events in hospitalized patients. As well as the observation in some of these reports of clinical improvement in hospitalized patients with moderate and severe forms of the disease when treated with low molecular weight heparins.

Key words: HEMATOLOGY - CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) - SARS VIRUS - SOFA - COAGULOPATHY - FERRITINE - D-DIMER - TROMBOTIC - ENOXAPARIN - HEPARIN

Recibido: 30 de marzo del 2020

Aceptado: 25 de abril del 2020

En diferentes centros médicos empezaron a observar pacientes con COVID-19 que se agravan rápidamente, presentan datos clínicos y de laboratorio con un síndrome de activación macrófagica, y que muchos de ellos eran adultos jóvenes o jóvenes aparentemente sanos, que hicieron un desenlace fatal, se consideró que podrían haber tenido una respuesta inmune exagerada responsable de estos desenlaces. En ellos se encontró:

- Proliferación incontrolada de células T
- Activación excesiva de los macrófagos.
- Hipersecreción de citoquinas proinflamatorias, interleuquinas como IL- β , IL-6, interferón y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Todas estas alteraciones se encontraron en muchos pacientes con formas graves de esta enfermedad, por lo que su hallazgo precoz es fundamental para disminuir la mortalidad. El mejor indicador de la presencia de esta respuesta inmune exagerada es la hiperferritinemia, por lo que se recomienda su medición en estos pacientes.

Junto con la respuesta macrofágica descontrolada, hay en estos pacientes, una activación patológica de la trombina, encontrándose en ellos, múltiples episodios tromboticos que van desde la isquemia periférica, el tromboembolismo pulmonar, hasta la coagulación intravascular diseminada. El parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer este estado trombotico es el Dímero D elevado, por lo que se sugiere su medición.

El diagnóstico de esta Respuesta Inmune Trombotica Asociada con el COVID-19 (RITAC), como decidieron llamarla los médicos argentinos Mauricio Esteban Gauna y Juan Luis Bernava, en una publicación propia, es aquel paciente con COVID-19, con síntomas respiratorios y que presente uno o más de estos criterios:

- 1) Dímero D mayor de 1000 ng/ml.
- 2) Ferritina mayor de 500 ng/ml.
- 3) Disnea de rápida progresión.
- 4) Hipoxemia refractaria.
- 5) Fenómenos tromboticos.
- 6) Shock.

Ellos recomiendan a estos pacientes, junto con el tratamiento propuesto por las autoridades sanitarias de cada país, que se les administre metotrexate y heparina de bajo peso molecular con la idea de detener la respuesta inmunotrombotica asociada a este virus, disminuyendo así, la morbimortalidad de esta enfermedad.

Gauna y Bernava consideran que el metotrexate es una excelente alternativa por su eficacia, disponibilidad, bajo precio y amplia experiencia en su utilización en la Artritis Reumatoidea. Además se demostró la capacidad de este fármaco de limitar la respuesta pro-inflamatoria de macrófagos, disminuyendo la liberación de interleuquinas y factor de necrosis tumoral. La dosis recomendada de metotrexate es de 1mg/kg, Intramuscular, administrado en días alternos, acompañando este tratamiento con ácido fólico y control de pruebas hematológicas y de función hepática. Si hay alguna contraindicación para su uso, pueden utilizarse, corticoides a dosis altas como una alternativa (1-2mg/kg/día).

Se recomienda utilizar una heparina de bajo peso molecular como la enoxaparina, o en su defecto, cualquier otra disponible, En el caso de la enoxaparina a 100 UI /kg, por vía subcutánea, cada 24 horas hasta la recuperación del paciente.

Diferentes estudios mencionan que el virus puede unirse a las células endoteliales, produciendo un desbalance entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores del vaso sanguíneo con una clara tendencia hacia la vasoconstricción, además de la producción de una serie de sustancias proinflamatorias, prooxidantes, proliferativas, procoagulantes y de adhesión vascular que alteran la integridad del endotelio, incrementando su disfunción. De acuerdo con el Dr. Bin Cao, estos trombos son detectables en la microcirculación de todos los órganos del cuerpo, traduciéndose en fallo multiorgánico.

Un estudio publicado en la revista *The New England Journal of Medicine*, menciona la coagulopatía extensa, la respuesta inmune mediada por anticuerpos antifosfolípidos, el aumento del Dímero D y la aparición de infartos cerebrales múltiples, renales, pulmonares y a nivel de autopsias, así como cambios inflamatorios en el corazón acompañados de infiltrados mononucleares, siendo la trombosis el principal protagonista de la falla multiorgánica.

En pacientes críticamente enfermos por COVID-19, se ha descrito la presencia de coagulación intravascular diseminada, estimulada por la sepsis viral. En ellos se ha observado la activación de los procesos de coagulación como parte de la respuesta inflamatoria. En el estudio de Zhou donde participaron 191 pacientes con esa enfermedad, se determinó la presencia de coagulopatía en el 50% de los no sobrevivientes, en comparación con el 7% que sobrevivió a esta infección.

La hipoxemia de los tejidos es un elemento muy importante que influye en la trombosis de los pacientes infectados severamente por COVID-19, por ello, actualmente se discute, si como suplemento a la ventilación mecánica con oxígeno, se puede someter a estos pacientes al tratamiento con terapias anticoagulantes.

En el estudio publicado en *The New England Journal of Medicine*, se encontró que, en los pacientes con infección no severa, el valor medio de las plaquetas estaba arriba de lo normal y en los que tenían infección severa aparecía trombocitopenia importante, por lo que el recuento de las mismas tiene valor pronóstico.

En el estudio de Tang, se demostró que, en pacientes con enfermedad severa, el valor del Dímero D fue mucho mayor que los que tenían enfermedad no severa. Este es un producto de la degradación de la fibrina y es el parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer el estado trombolítico de los pacientes. Se suele establecer como normal un valor menor de 100 ng/ml y sugestivo de fibrinólisis cuando es mayor a 500 ng/ml. Este valor suele estar aumentado en el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID). En *The Lancet* se publicó que los niveles de Dímero D superiores a 1 ng/l al ingreso, se relacionaron con un aumento de 18 veces en las probabilidades de muerte antes del alta entre 191 pacientes con COVID-19 atendidos en dos hospitales de Wuhan, China.

Se conoce que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) aumentan la actividad de la antitrombina III, por lo cual bloquean la activación patológica de la trombina. De esta manera presumiblemente se podrían evitar o reducir los eventos tromboticos antes mencionados que agravan el cuadro del paciente infectado por COVID-19.

El estudio de Tang, demostró que la mortalidad general comparativa a los 28 días en los pacientes infectados por COVID-19 entre los grupos tratados y los no tratados con enoxaparina, no mostró diferencia alguna a favor del uso del medicamento. Sin embargo, se demostró una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa a las 4 semanas, en el grupo de pacientes con coagulopatía afectados severamente por la infección. Es decir, aquellos con un SIC Score mayor o igual a 4 (tabla 1) y también un Dímero D seis o más veces mayor al límite superior permitido (mayor de 3.0 ng/ml). Esto implica que las HBPM parecen estar asociadas con un mejor pronóstico en los pacientes infectados por COVID-19, aquejados por una coagulopatía. No obstante, este estudio tiene limitaciones por el hecho de ser retrospectivo y no controlado.

Tabla 1. Score para el diagnóstico de coagulopatía inducida por sepsis

Categoría	Parámetro	0 puntos	1 punto	2 puntos
Tiempo de protrombina	TP-INR	≤ 1.2	$> 1,2$	$> 1,4$
Coagulación	Conteo de plaquetas ($\times 10^9/l$)	≥ 150	< 150	< 100
SOFA total	SOFA 4 ítems	0	1	≥ 2

Diagnosticado como coagulopatía inducida por sepsis cuando la puntuación total es 4 o más con un puntaje total de TP y coagulación superior a 2. El SOFA total es la suma de los cuatro elementos (SOFA respiratorio, SOFA cardiovascular, SOFA hepático, SOFA renal). El puntaje de SOFA total se define como 2 si la puntuación total excedió 2. INR, índice de normalización internacional; TP, tiempo de protrombina; SOFA, Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica.

Fuente: Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. (2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7:e017046. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>.

Los pacientes hospitalizados por COVID 19, tienen un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, especialmente aquellos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), por lo que muchos de ellos pueden precisar trombopprofilaxis o tratamiento antitrombótico, y aunque aún no hay un esquema validado sobre la dosis y el momento en que deben usarse, la instauración de este tratamiento debe ser precoz, desde el servicio de urgencias en todo paciente hospitalizado. Y se deben valorar los factores de riesgo trombótico y hemorrágico en el paciente ambulatorio que no requiere ingreso hospitalario, de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

Profilaxis de enfermedad tromboembólica

Para indicar la profilaxis con HBPM, en los pacientes con COVID -19 se debe considerar si presentan algún factor adicional de mayor riesgo de trombosis.

Deben tomarse en cuenta factores de mayor riesgo trombótico en estos pacientes como son los siguientes:

- 1) Formas de COVID-19 grave con las siguientes alteraciones:
 - Proteína C Reactiva mayor de 150 mg/l.
 - Dímero D mayor de 1500 ng/ml.
 - Ferritina mayor de 1000 ng/ml.
 - Linfopenia $<800 \times 10^6/L$.
 - IL-6 mayor a 40 pg/ml.
- 2) Dímero D mayor de 3000 ng/ml.
- 3) Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa o de enfermedad trombótica arterial.
- 4) Trombofilia biológica conocida.
- 5) Cirugía reciente.
- 6) Embarazo.
- 7) Terapia de reemplazo hormonal.

A) Profilaxis en pacientes sin factores de mayor riesgo de trombosis.

Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 sin factores de mayor riesgo de trombosis deben recibir dosis profilácticas de HBPM (ver tabla 2) de forma precoz a menos que haya contraindicación y se mantendrá el mismo hasta el alta del paciente. En caso de alergia a heparina o trombocitopenia inducida por heparina, se puede emplear fondaparinux a dosis de:

- 2.5mg/24 h subcutánea si el aclaramiento endógeno de creatinina (AEC) es mayor de 50 mL/ min.
- 1.5 mg/24 h subcutánea si el AEC es menor de 50 y mayor de 20 mL/min
- Contraindicado si el AEC es menor de 20 mL/min.

Tabla 2. Dosis profiláctica de HBPM.

Dosis profilácticas	Función renal	
	AEC > 30 ml/min	AEC < 30 ml/min
Enoxaparina	< 80 kg: 40 mg/24 h sc 80-100 kg: 60 mg/24 h sc >100 kg: 40 mg/12 h sc	<80 kg: 20 mg/24 h sc >80 kg: 40 mg/24 h sc
Bemiparina	3500 UI/24 h sc	2500 UI/24 h sc

Fuente: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19*. Recuperado de, https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf

B) Profilaxis en pacientes con factores de mayor riesgo de trombosis.

Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 y presencia de al menos uno de los factores de mayor riesgo de trombosis deben recibir HBPM a dosis profiláctica ajustada al peso (o para pacientes de mayor riesgo trombotico) de forma precoz, a menos que haya contraindicación (ver tabla 2). Este tratamiento se mantendrá hasta el alta del paciente y en caso de alergia o trombocitopenia inducida por heparina se debe emplear fondaparinux a las dosis indicadas anteriormente.

Tabla 3. Dosis profiláctica de HBPM para pacientes de mayor riesgo.

Dosis profilácticas para pacientes de mayor riesgo	Función renal	
	AEC > 30 ml/min	AEC < 30 ml/min
Enoxaparina	1 mg/kg/24 h sc	0.5 mg/kg/24 h sc
Bemiparina	5000 UI/24 h sc	3500 UI/24 h sc

Fuente: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19*. Recuperado de, https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf

Posterior al alta, se mantendrá la HBPM en la dosis habitual de profilaxis (tabla 2) en los pacientes que tengan que permanecer encamados o con restricción de la deambulaci3n o con persistencia de los factores de mayor riesgo de trombosis, por lo menos una semana o hasta que se consiga una adecuada movilidad del paciente.

Tratamiento de la enfermedad tromboemb3lica

Se deben considerar pacientes con sospecha cl3nica de la enfermedad tromboemb3lica a los que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Aparici3n brusca de hipoxemia con PO₂ menor de 90%, que no se justifica por la lesi3n radiol3gica, o taquicardia mayor a 100 lpm o hipotensi3n con una presi3n sist3lica menor de 100 mmHg, o cl3nica de trombosis venosa profunda (TVP).
- Marcadores elevados de sobrecarga ventricular (NT-proBNP, troponina).
- Signos de sobrecarga ventricular derecha (relaci3n Ventr3culo Derecho/Ventr3culo Izquierdo mayor de 1, o de hipertensi3n pulmonar (velocidad pico de la insuficiencia tricusp3dea mayor de 2.8m/seg) en el ecocardiograma.
- D3mero D persistentemente elevado (mayor a 3000 ng/mL) que aumenta disociado de la evoluci3n de los restantes reactantes de fase aguda (PCR, ferritina).

Ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) se ha de realizar un angio-TAC pulmonar urgente para confirmar el diagn3stico. Si se confirma el diagn3stico de TEP o de TVP debe iniciarse una HBPM a dosis terap3uticas (ver tabla 4).

Tabla 4. Dosis terapéuticas de HBPM.

Dosis profilácticas	Función renal	
	AEC > 30 ml/min	AEC < 30 ml/min
Enoxaparina	1 mg/kg/12 h sc (en la fase aguda) 1.5 mg/kg/24 h sc	1 mg/kg/24 h sc
Bemiparina	3500 UI/24 h sc	2500 UI/24 h sc

Fuente: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19*. Recuperado de, https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf

En caso de inestabilidad hemodinámica o previsión de procedimientos invasivos inmediatos, se debe emplear la heparina no fraccionada intravenosa, en infusión continua, ajustando la dosis con el tiempo parcial de tromboplastina (TPT). En pacientes alérgicos a la heparina o con trombocitopenia inducida por heparina se recomienda la utilización de fondapinux a dosis de:

- 5 mg/24 h SC si pesa menos de 50 kg y el AEC es mayor de 50 mL/min.
- 7.5 mg/24 h SC si pesa de 50 a 100 kg y el AEC es mayor de 50 mL/min.
- 10 mg/24h SC si pesa más de 100 kg y el AEC es mayor de 50 mL/min.
- 5 mg/24h SC si el AEC es menor de 50 o mayor de 20 mL/ min.
- Contraindicado si el AEC es menor de 20 mL/min.

En los pacientes diagnosticados con TEP o TVP se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante por un mínimo de 3 a 6 meses, siendo de elección una HBPM antes que Warfarina u otro cumarínico por la inestabilidad en el INR que puede presentarse con el uso de estos últimos.

Pacientes que no requieren ingreso hospitalario

Se debe hacer una valoración individualizada de la necesidad de tromboprofilaxis basada en criterios clínicos, factores de riesgo y antecedentes trombóticos personales o familiares. Si se requiere una HBPM se utilizará en la dosis habitual de profilaxis (tabla 1). Además, se deben dar las siguientes recomendaciones:

- Fomentar la deambulaci3n.
- Evitar permanecer de forma prolongada de pie o sentado y evitar cruzar las piernas.
- Cambiar de posici3n cada 30 a 60 minutos.
- Realizar ejercicios con las extremidades inferiores (movimientos de flexo-extensi3n y movimientos circulares de los pies).
- Evitar la deshidrataci3n.

Paciente embarazada

La paciente embarazada constituye un grupo de riesgo incrementado de enfermedad tromboemb3lica venosa, que en el caso de infecci3n por COVID-19, requiere una valoraci3n adecuada tanto en el embarazo (tabla 4) como en el puerperio (tabla 5).

Tabla 5. Embarazo.

Situación SARS-Cov-2	Clínica		
	Asintomática/leve En domicilio	Moderada (encamamiento)	Ingreso hospitalario
Positivo	HBPM a dosis profiláctica (tabla 1) por dos semanas	HBMP a dosis profiláctica (tabla 1) por dos semanas y hasta 7 días tras resolución del cuadro	HBPM a dosis profiláctica (tabla 1). En domicilio tras la hospitalización continuar con profilaxis un mes. Valorar en el tercer trimestre prolongar hasta el parto y 6 semanas postparto
Sospechosa	Actuar como si fuese positivo. Si está pendiente de resultado de test, se puede esperar al resultado, salvo ingreso en cuyo caso se deberá iniciar HBPM		
Contacto	Hacer el test de SARS-CoV-2 y actuar según resultado Reevaluar sobre síntomas y dar recomendaciones de aislamiento a domicilio Indicar a la paciente que, en caso de aparición de síntomas, contacte con el centro de salud, su obstetra o el equipo de guardia de obstetricia		
Negativo	Hidratación adecuada y promover la movilización Evaluar factores de riesgo de trombosis en embarazo		

Fuente: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19*. Recuperado de, https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf

Pacientes previamente en tratamiento antitrombotico

En pacientes que estén recibiendo previamente tratamiento con un anticoagulante oral directo: dabigatran, rivaroxabán, apixaban, endoxaban o con un antagonista de la vitamina K como la warfarina y requieran tratamiento para el COVID-19, se debe considerar sustituirlo por una HBPM.

En pacientes con tratamiento anticoagulante previo que sean dados de alta con tratamiento antiviral se recomienda no reiniciar el tratamiento oral y continuar con una HBPM a dosis terapéuticas.

El tratamiento con antiagregantes plaquetarios no contraindica el uso profiláctico de heparina.

En caso de terapia con clopidogrel o ticagrelor, en pacientes que requieran tratamiento antiviral, se recomienda su sustitución dadas las interacciones medicamentosas que se pueden presentar.

En mujeres que toman anticonceptivos hormonales combinados, se recomienda valorar su suspensión temporal, salvo prescripción ginecológica.

Bibliografía

- ACC/Chinese Cardiovascular Association. (2020). *COVID-19 Webinar 1*. <https://www.youtube.com/watch?v=CjEhV68GcD8&feature=youtu.be>
- Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. (2020). COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies, *JACC: Basic to Translational Science*. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.002>.
- Guan W. et al. (2019). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Eng. J Med.org*. <http://doi:10.1056/NEJMoa2002032>.
- Huang C. et al. (2020). *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet* 2020; 395: 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Hunt B., Retter A., McClintock C. (2020). *Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19*.
- Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. (2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7:e017046. <https://doi:10.1136/bmjopen-2017-017046>.

ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. (2020). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.

Klok FA et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.

Libby P. (2020). The Heart in COVID19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC: Basic to Translational Science* (2020), doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.001.

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19*. https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb Haemost*. 2020; 18: 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.

Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)305663](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)305663).