

# Transmisión aérea en espacios cerrados del SARS-Cov-2

## SARS-Cov-2 airborne transmission in closed spaces

Leandro Huayanay<sup>1,2,a</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Epidemiología Clínica, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>a</sup>Magister en epidemiología clínica, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6239-5157>

An Fac med. 2020;81(3):342-7. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i3.18742>

### Correspondencia:

Leandro Huayanay

[leandro.huayanay@upch.pe](mailto:leandro.huayanay@upch.pe)

Recibido: 7 de julio 2020

Aceptado: 5 de septiembre 2020

Publicación en línea: 30 de septiembre 2020

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:

Autofinanciado

**Citar como:** Huayanay L. Transmisión aérea en espacios cerrados del SARS-Cov-2. An Fac med. 2020;81(3):342-7. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i3.18742>

### Resumen

Se asume que la transmisión del SARS-Cov-2 en la actual pandemia es por medio de pequeñas gotas relativamente pesadas que caen rápidamente al suelo, no alejándose mucho del emisor; sin embargo, episodios de superpropagación en ambientes cerrados, y estudios actuales que muestran que al hablar un enfermo puede producir un gran cantidad de pequeñas gotas que quedan suspendidas hasta casi un cuarto de hora, harían posible la transmisión aérea, la que debería tomarse en cuenta para el reinicio de las actividades, mejorando la ventilación y evitando aglomeraciones en los espacios cerrados.

Palabras clave: Transmisión de Enfermedad Infecciosa; COVID-19; Síndrome Respiratorio Agudo Grave (fuente: DeCS BIREME).

### Abstract

Transmission of SARS-Cov-2 in the current pandemic is assumed to be through small heavy droplets that quickly fall to the ground, do not stray far from the emitter, however episodes of super-spreading in closed environments, and current studies that they show that when speaking, a patient can produce a large number of small drops that are suspended for up to a quarter of an hour, which would make air transmission possible, should be taken into account when restarting activities, improving ventilation and avoiding crowds in closed spaces.

Keywords: Disease Transmission, Infectious; COVID-19; Severe Acute Respiratory Syndrome (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de Covid-19, producida por el SRAS-Cov-2, un coronavirus que causa una enfermedad altamente contagiosa, tiene en vilo a la humanidad por los millones de afectados y miles de muertos. Nuestro país es uno de lo más afectados en el mundo. Resumimos las ideas sobre la transmisión aérea en espacios cerrados, dado que, a partir de información publicada, esta forma de transmisión sería una de los principales medios de contagio por lo que merece ser tomado en cuenta.

Al contagiarse un individuo susceptible, el virus rápidamente se desarrolla en las vías aéreas altas, sobre todo la faringe, de donde se toman los hisopados para la detección molecular. A los pocos días la persona infectada empieza a eliminar virus y a contagiar sin saberlo, ya que un número importante de infectados son asintomáticos.

## DESARROLLO DEL TEMA

Se realizó una búsqueda bibliográfica no estructurada. Sobre la transmisión del

SARS-CoV-2, la OMS <sup>(1)</sup> empezó afirmando: “La enfermedad se propaga principalmente de persona a persona a través de las gotículas que salen despedidas de la nariz o la boca de una persona infectada al toser, estornudar o hablar. Estas gotículas son relativamente pesadas, no llegan muy lejos y caen rápidamente al suelo”. Este planteamiento explica la transmisión directa de persona a persona, donde una persona infectada al toser, estornudar o hablar emite gotas cargadas de virus y contagia a las personas cercanas y los objetos donde caen estas gotas (Figura 1). Para esta forma de contagio, las mascarillas y cobertores faciales son medidas de prevención adecuadas. Los virus así depositados en la superficie de objetos inanimados pueden persistir por horas o días, hasta que las manos de una persona las toca y lo lleva a sus mucosas (boca, nariz u ojos) produciéndose el contagio. Así, el lavado de manos es esencial, así como la desinfección, como medios de evitar la propagación del virus.

### La transmisión aérea

Los expertos de CDC, refieren que la transmisión aérea se produce a través de pequeñas partículas que pueden

transmitirse a través del aire a lo largo del tiempo y la distancia <sup>(2)</sup>. En la actual pandemia Covid-19, consideramos que esta forma de contagio se da en espacios cerrados y poco ventilados en los cuales las partículas pequeñas (de menos de 5  $\mu\text{m}$ ) emitidas por un infectado con SARS-Cov-2, quedan suspendidas en el aire y al ser inhaladas por un susceptible ocurre el contagio.

Las emanaciones de la materia orgánica en descomposición como causantes de enfermedades se postulan desde los tiempos de Hipócrates. En la edad media, en uno de los primeros escritos sobre la peste negra, de Jacme de Agramont entre otros, señala como causas de la peste a los vapores corruptos generados a partir de las distintas fuentes que provocaban la putrefacción del aire que a su vez desencadenaba en pestilencia <sup>(3)</sup>. La idea de contagio se encontraba presente y para evitarla desde estos tiempos se estableció a la cuarentena como una medida de control; así, uno de los primeros lugares donde se implementó esta medida fue en el puerto de Dubrovnik en 1377 <sup>(4)</sup>. La humanidad fue azotada por múltiples epidemias de peste, la teoría miasmática dominó la explicación de epidemias por muchos años <sup>(5)</sup>. Los miasmas se describían como emanaciones fétidas de suelos y aguas impuras que alteran el aire y causaban las enfermedades. A mediados del siglo XIX Snow demostró que el cólera era transmitido por el agua, luego se determinaría que son bacterias las que producían estas epidemias y la teoría miasmática pasó al olvido y con ella la transmisión aérea.

Fueron los estudios de la transmisión de la tuberculosis del siglo XX, los encargados de demostrar que la difusión aérea es la forma más importante de transmisión de esta enfermedad <sup>(6)</sup>. Un estudio llevado a cabo en nuestro país demostró que los pacientes VIH positivos con tuberculosis tuvieron una variación muy grande en la producción de partículas infecciosas, y solo algunos fueron altamente infecciosos <sup>(7)</sup>; así, la superpropagación parece ser la forma usual de contagio de la tuberculosis <sup>(8)</sup>. Por otro lado, los pacientes con tuberculosis pulmonar eliminan en cada respiración un poco más del triple de gotas de diámetro < 5  $\mu\text{m}$  que



**Figura 1.** Gotas emitidas y su caída a corta distancia de acuerdo a Organización Mundial de la Salud. Una persona infectada al toser, estornudar o hablar, emite gotas cargadas de virus y contagia a las personas cercanas y los objetos donde caen estas gotas.

los pacientes sin tuberculosis, favoreciendo la transmisión aérea<sup>(9)</sup>. Posteriormente se estableció la transmisión aérea para virus como sarampión, varicela, viruela, influenza y virus emergentes como SARS, MERS y Ébola<sup>(10)</sup>, así como para enfermedades bacterianas como la tos ferina (pertussis), difteria, meningitis meningocócica, ántrax, legionella, así como para algunos hongos<sup>(11)</sup>.

### La generación de gotas

La producción de gotas que porten el virus es crucial para su transmisión. Diversos mecanismos se proponen para la formación de gotas. El primero es el cizallamiento causado por la fuerza del aire que al salir rápidamente rompe la película de fluido produciendo gotas, este mecanismo es posible en situaciones explosivas como la tos y los estornudos (Figura 2)<sup>(12)</sup>. También se ha encontrado que el hablar o cantar en voz alta es una fuente muy importante de generación de gotas<sup>(13)</sup>; estas microgotas miden entre 20 a 500  $\mu\text{m}$  y la cantidad puede ser igual que al toser o estornudar. Un mecanismo adicional es por la exhalación profunda, generando inicialmente gotas al inspirar, con la posterior apertura de bronquiolos luego del colapso por la espiración forzada<sup>(14)</sup>, como se muestra en la figura 3. Las gotas grandes de más de 10  $\mu\text{m}$  caerán rápidamente cerca del enfermo, y las pequeñas gotas se quedarán suspendidas y al desecarse la parte sólida o núcleo, por ser muy pequeños, quedan suspendidos en el aire como bioaerosoles.

Estudios recientes muestran que las pequeñas gotas puedan quedar suspendidas en el aire por varios minutos u horas, luego de estornudos, tos o al hablar, y cuando los ambientes son cerrados, las microgotas de 4  $\mu\text{m}$ , que tuvieron tamaños iniciales entre 12 a 21  $\mu\text{m}$  antes de deshidratarse, pueden permanecer suspendidas entre 8 a 14 minutos, lo que haría posible la transmisión aérea<sup>(15)</sup>, por inhalación directa de estas gotas. Aunque los procesos de estornudos y tos producen más gotas que la respiración normal, se puede llegar a generar un número importante de partículas por la respiración y así la transmisión del SARS-Cov-2.

### Transmisión en ambientes cerrados

La observación de diversos brotes, como el contagio ocurrido en una sala de cirugía de tórax en donde 13 pacientes y

12 trabajadores de salud se contagiaron a partir de un solo caso<sup>(16)</sup>, nos muestra lo contagioso que es el SARS-CoV-2 en un ambiente cerrado. Otro brote como el que

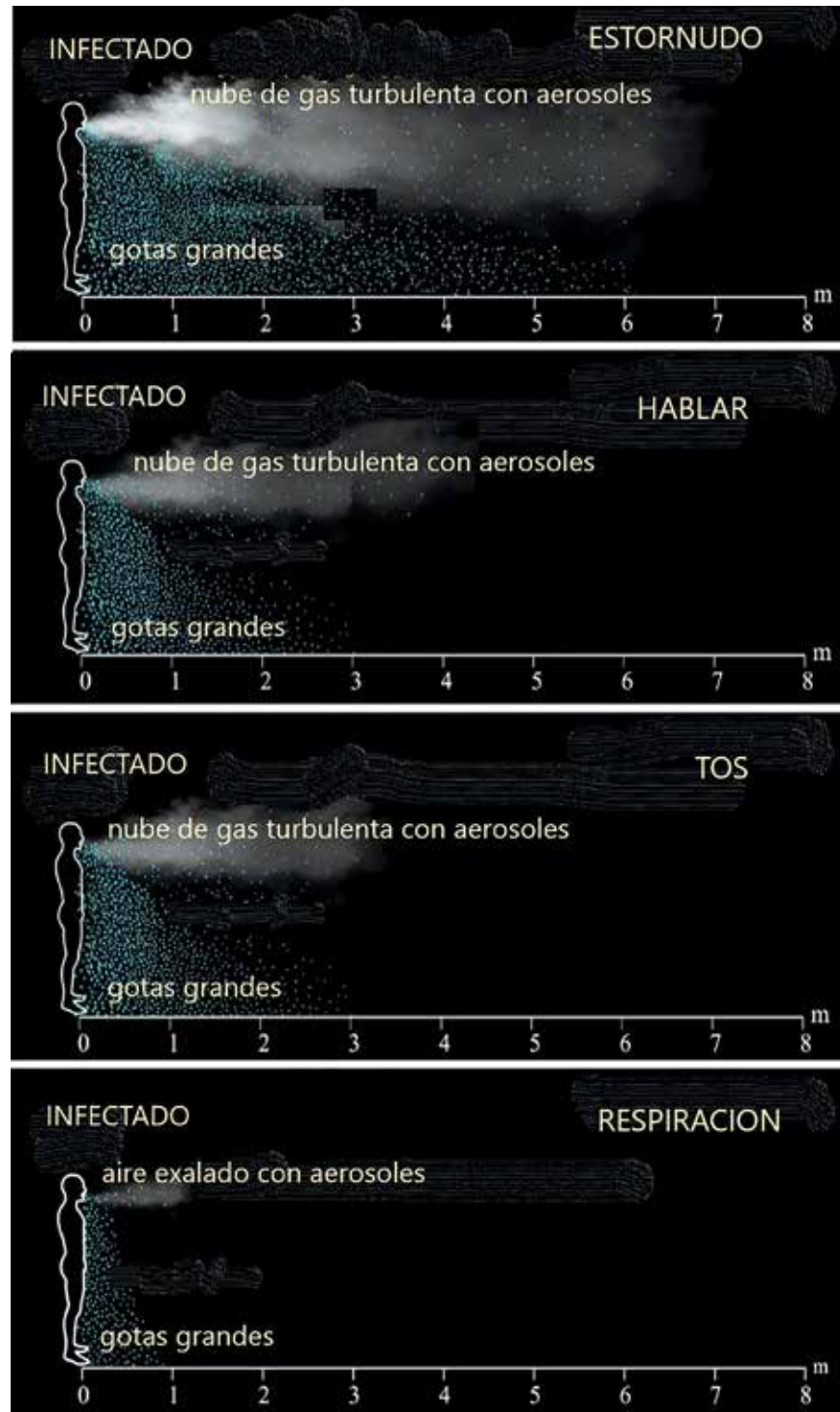
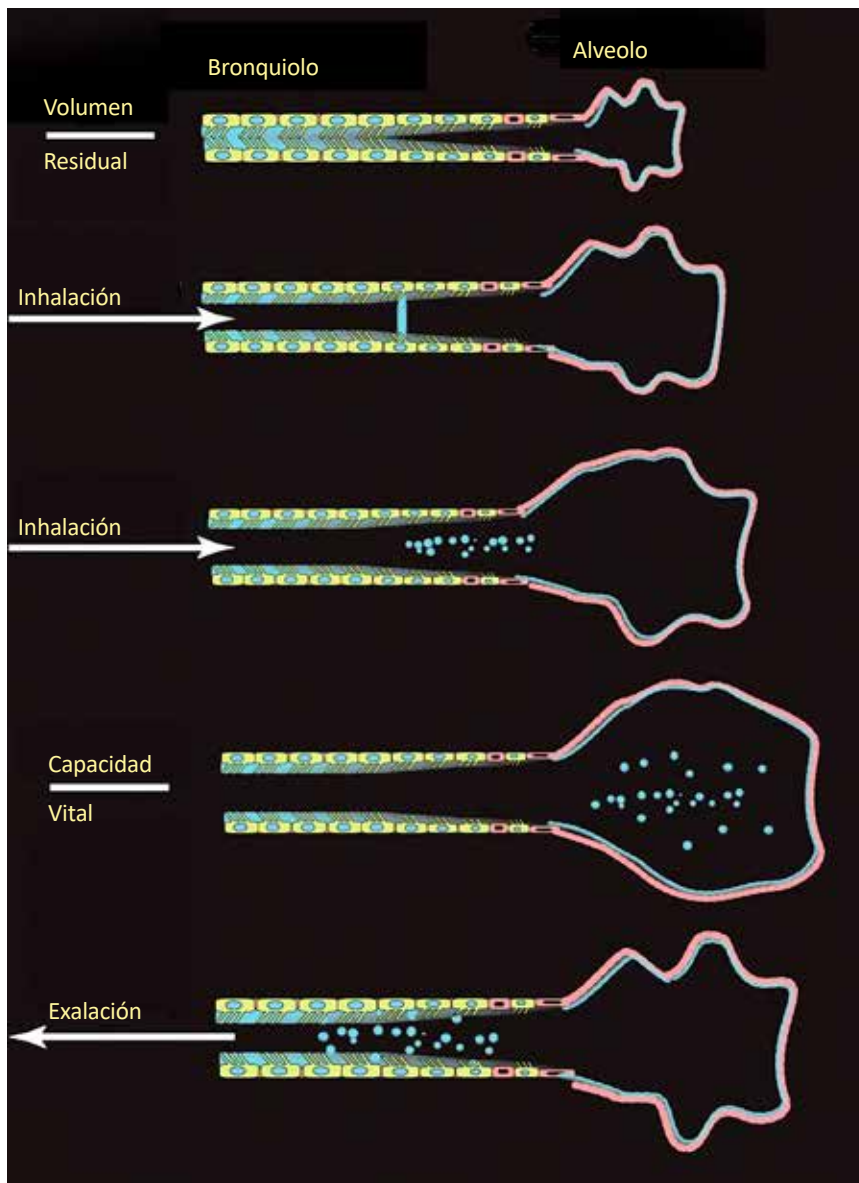


Figura 2. Eliminación de gotas y aerosoles causados por la fuerza del aire. Modificado de Jayaweera y col.<sup>(12)</sup>



**Figura 3.** Formación de gotas en bronquiolos. Se generan inicialmente gotas al inspirar, con la posterior apertura de bronquiolos luego del colapso por la espiración forzada. Modificado de Bake y col. <sup>(14)</sup>

ocurrió en un call center de Corea <sup>(17)</sup>, donde el contagio se dio en 79 de los 137 trabajadores que laboraban en una gran sala rectangular, la distribución de los contagiados se presentó en forma uniforme a lo largo de toda la sala; si hubiera sido como explica OMS, por pequeñas gotas pesadas que rápidamente caen, debieron haberse contagiado un mayor número de personas alrededor de un portador y muy pocos de quienes se hallaban más alejados. De igual manera, en personas que participaban en el ensayo de un coro <sup>(18)</sup>, luego de una

práctica de 2,5 horas en un espacio cerrado, de 61 participantes ocurrieron 32 casos secundarios confirmados y 20 probables con COVID-19. También se reportó que un portador de SARS-Cov-2 contagió a 24 de 67 personas que viajaban dentro de un bus, muchos de ellos estaban a más de dos metros del portador, siendo el aire recirculado del bus el probable medio de contagio a los que viajaron en los asientos más distantes <sup>(19)</sup>. Aunque la ocurrencia de estos brotes para los expertos de OMS son casos anecdóticos, y una excepción más

que la norma, constituyen episodios de superpropagación (super-spreading), donde un solo individuo contagia a un grupo numeroso de personas susceptibles <sup>(20)</sup>.

En una revisión sistemática realizada por Liu y col. <sup>(21)</sup>, reportaron la transmisión del SARS-Cov-2 en agrupaciones de individuos en 62 conglomerados familiares, 4 en actividades de comunidad como fiestas o funerales, 3 en hospitales, 15 en actividades laborales como recolección, trabajos en fábricas, 6 en medio de transportes como buses, aviones, barcos, 3 en centros comerciales, 4 en conferencias, 6 en agrupaciones de turistas, y 5 en las organizaciones religiosas. La aglomeración de personas más importante para estos brotes fueron los hogares, como se describe desde el inicio de la pandemia en China <sup>(22)</sup>. En todas estas situaciones el hecho común fue la agrupación de personas que permite el contagio.

La transmisión aérea del SARS-CoV-2 ya ha sido postulada desde el inicio de la pandemia <sup>(23)</sup>, y en espacios cerrados el contagio aéreo alcanza a personas más allá de la distancia recomendada por OMS. Esta forma de transmisión se ha minimizado; sin embargo, juega un rol muy importante en la transmisión de la actual pandemia y debe esclarecerse mejor con más investigación. Adicionalmente, algunos estudios de modelamiento estiman que la transmisión aérea es la dominante en la actual pandemia de Covid-19 <sup>(24)</sup>. Otro apoyo a la transmisión aérea viene de algunos estudios experimentales, en los que se ha encontrado que hurones enfermos pueden contagiar a otros hurones que se hallan jaulas adyacentes separadas, entre las cuales solo hay de por medio el aire <sup>(25,26)</sup>.

### Superpropagación (superspreading)

La transmisión aérea también se puede explicar por los fenómenos de superpropagación. Desde los estudios iniciales de Riley <sup>(6)</sup> en la transmisión aérea de la tuberculosis, donde se describe que un solo paciente con TBC laríngea contagió a 14 de los cobayos, mientras que otros enfermos no contagiaron a ninguno o solo unos cuantos. La superpropagación también se observa en el SARS, donde solo algunos individuos eran los que contagiaban, definiendo que hay superpro-

pagación si una persona infecta 8 o más personas (5% de super-propagadores) <sup>(27)</sup>. También se ha descrito para el MERS <sup>(28)</sup>, definiendo la superpropagación cuando se contagian más de 6 personas y al analizar a el número de contagios asociado a cada individuo enfermo, se encontró que el 2,67% fueron super-propagadores, el 5,38 % causaron contagios a menos de 6 personas y los restantes no contagiaban, siendo los super-propagadores los que causaban la mayoría de contagios.

Los fenómenos de superpropagación se han presentado desde el inicio de la actual pandemia Covid-19; por ejemplo, en la ciudad de Ningbo en China una sola persona contagió a 28 personas <sup>(29)</sup>. En la revisión de Liu y col <sup>(21)</sup>, se describe más de 100 contagios en grupos de individuos. En otra revisión más reciente de Leclerc y col. <sup>(30)</sup>, se describen 201 eventos de superpropagación, la gran mayoría en ambientes interiores, donde solo el 10% de eventos involucra a más de 100 personas. Los grupos de 50 a 100 incluyeron reuniones deportivas, bodas, conferencias, y los contagios a grupos de menos de 50 personas se dieron en hogares y dormitorios de trabajadores. Se observa que la mayoría de estos eventos de superpropagación se han dado en lugares cerrados, donde la transmisión aérea tendría una contribución importante.

## CONCLUSIONES

Por lo expuesto, consideramos que aunque la teoría miasmática ya no está en pie, la transmisión aérea del SARS-CoV-2 en espacios cerrados debe ser tomada en cuenta, debiéndose propiciar una mejora de la ventilación y evitar la aglomeración de gente en espacios cerrados, como puede ocurrir en oficinas de bancos, negocios, salas de reuniones, salas de espera, minimizando la posibilidad de exposición y posterior contagio. Recomendamos que la ventilación adecuada de ambientes y evitar aglomeraciones, son medidas a tomar en cuenta para el reinicio de actividades luego del confinamiento obligatorio. La propagación aérea se asemeja a emanaciones miasmáticas y deben evitarse para aminorar nuestra

tragedia. Desde luego deben continuarse con el uso de mascarillas, lavado de manos, desinfección de objetos y el distanciamiento social ya establecidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Ginebra OMS 2020 [citado 30 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
2. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. "2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings" (PDF). CDC Retrieved 7 February 2019 [citado el 31 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/isolation-guidelines-H.pdf>
3. Biblioteca Virtual Miguel De Cervantes [Internet]. d'Agramont Jacme. Regiment de preservació de pestilència: (Lleida, 1348). Cervantes Virtual [citado 30 de agosto 2020]. Disponible en: [http://www.cervantesvirtual.com/obra-visor/regiment-de-preservacio-de-pestilencia-lleida-1348-0/html/fefbefdc-82b1-11df-acc7-002185ce6064\\_22.html](http://www.cervantesvirtual.com/obra-visor/regiment-de-preservacio-de-pestilencia-lleida-1348-0/html/fefbefdc-82b1-11df-acc7-002185ce6064_22.html)
4. Tomic ZB, Blažina V. Expelling the Plague: The Health Office and the Implementation of Quarantine in Dubrovnik, 1377–1533. McGill-Queen's/Associated Medical Services Studies in the History of Medicine, Health, and Society 43. Montreal and Kingston: McGill-Queen's University Press, 2015.
5. Carl S. Stermen [Internet]. Stermen C S. "A Brief History of Miasmatic Theory." 29 de agosto 2020 [citado 30 agosto 2020]. Disponible en: [http://www.carlsternen.com/research/2007\\_a\\_brief\\_history\\_of\\_miasmatic\\_theory.shtml](http://www.carlsternen.com/research/2007_a_brief_history_of_miasmatic_theory.shtml)
6. Riley RL, Mills CC, O'grady F, Sultan LU, Wittstadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am Rev Respir Dis.* 1962; 85: 511-25. DOI: 10.1164/arrd.1962.85.4.511
7. Escombe RA, Oeser CI, Gilman RH, Navincopa M, Ticona E, Martínez C, et al. The Detection of Airborne Transmission of Tuberculosis from HIV-Infected Patients, Using an In Vivo Air Sampling Model. *Clinical Infectious Diseases.* 2002; 44(10):1349–1357. DOI: <https://doi.org/10.1086/515397>
8. Melsew YA, Gambhir M, Cheng AC, McBryde ES, Denholm JT, Tay EL, et al. The role of super-spreading events in Mycobacterium tuberculosis transmission: evidence from contact tracing. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 244. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3870-1>
9. Wurie FB, Lawn SD, Booth H, Sonnenberg P, Hayward AC. Bioaerosol production by patients with tuberculosis during normal tidal breathing: implications for transmission risk. *Thorax.* 2016;71(6): 549-554. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207295
10. Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 101. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3707-y>
11. Eickhoff TC. Airborne Nosocomial Infection: A Contemporary Perspective. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 1994;15(10):663-672. DOI: 10.1086/646830
12. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020; 188: 109819. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109819
13. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2061-2063. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>
14. Bake B, Larsson P, Ljungkvist G, Jungström L, Olin AC. Exhaled particles and small airways. *Respir Res.* 2019; 20: 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0970-9>
15. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020; 117(22): 11875-11877. DOI: 10.1073/pnas.2006874117
16. Li YK, Peng S, Li LQ, Wang Q, Ping W, Zhang N, et al. Clinical and Transmission Characteristics of Covid-19 — A Retrospective Study of 25 Cases from a Single Thoracic Surgery Department. *Current Medical Science.* 2020; 40: 295-300. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2176-2>
17. Park SY, Kim YM, Yi S, Lee S, Na BJ, Kim CB, et al. Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(8): 1666-1670. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201274>
18. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Jordan A, Lee J, Lynn J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 606-610. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>
19. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med.* 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5225
20. Lloyd-Smith J, Schreiber S, Kopp P, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature.* 2005; 438: 355–359. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature04153>
21. Liu T, Gong D, Xiao J, Hu J, He G, Rong Z, et al. Cluster infections play important roles in the rapid evolution of COVID-19 transmission: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.073>
22. Bi Q, Wu Y, Mei Sh, Ye Ch, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(8): 911-919. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
23. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International.* 2020; 139: 105730. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>
24. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2020; 117(26): 14857-14863. DOI: 10.1073/pnas.2009637117

25. Richard M, Kok A, de Meulder D, Bestebroer T, Lamers M, Okba N, et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat Commun.* 2020; 11: 3496. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>
26. Kim Y, Kim SG, Kim SM, Kin EH, Park SJ, Yu KM, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host & Microbe.* 2020; 27(5): 704-709. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
27. Shen Z, Ning F, Zhou W, He X, Lin C, Chin DP, et al. Superspreading SARS events, Beijing, 2003. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(2): 256-260. DOI: [10.3201/eid1002.030732](https://doi.org/10.3201/eid1002.030732)
28. Kang CK, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, et al. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Spreaders of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus during the 2015 Outbreak in Korea. *J Korean Med Sci.* 2017;32(5):744-749. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.5.744>
29. Lin J, Yana K, Zhang J, Caiab T, Zheng J. A super-spreader of COVID-19 in Ningbo city in China. *Journal of Infection and Public Health.* 2020; 13(7): 935-937. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.023>
30. Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, Knight L., What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters?. *Wellcome Open Res.* 2020; 5:83. DOI: [10.12688/wellcomeopenres.15889.2](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.2)