

El camino hacia la estacionalidad del SARS-CoV-2: Una visión de la era pos pandémica

The Road to SARS-CoV-2 Seasonality: A Vision of the Post-Pandemic Era

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa^{1*}, Danny Omar Suclupe-Campos²

RESUMEN

El final de la pandemia podría estar marcado, no por la erradicación total del virus sino por una disminución de los casos y picos de frecuencia estacional del SARS-CoV-2. Aunque esto ya sucedió con el virus influenza A (H1N1) pdm09 responsable de la pandemia de 2009, a diferencia de aquella ocasión, muchos de los países que han cubierto ampliamente a su población con el esquema de vacunación, aún reciben los embates de la COVID-19 y han retomado las medidas de confinamiento debido a la aparición, sobre todo de nuevas variantes. Esto último, hace considerar que el camino a la estacionalidad de SARS-CoV-2 puede no ser tan benevolente como lo fue el virus de influenza de 2009. Por lo tanto, es necesario estudiar las características por las que este nuevo virus puede adquirir estacionalidad, a fin de considerar

este escenario y tomar las medidas necesarias para afrontarlo desde una perspectiva diferente.

Palabras clave: Infecciones del sistema respiratorio/ epidemiología, infecciones por Coronavirus, Sars-CoV-2, COVID-19, pandemias, período de incubación de enfermedades infecciosas, reservorios de enfermedades, infecciones asintomáticas, inmunidad adaptativa, reinfección, coinfección/virología, interferencia viral, temperatura, humedad (fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

The end of the pandemic could be marked, not by the total eradication of the virus but by a decrease in cases and seasonal peaks in the frequency of SARS-CoV-2. Although this has already happened with the influenza A (H1N1) pdm09 virus responsible for the 2009 pandemic, unlike on that occasion, many of the countries that have widely covered their population with the vaccination scheme, still receive the onslaught of COVID-19 and have resumed containment measures due to the appearance, above all, of new variants. The latter suggests that the path to SARS-CoV-2 seasonality may not be as benevolent as the 2009 influenza virus was. Therefore, it is necessary to study the characteristics by which this new virus can acquire seasonality. to consider this scenario and take the necessary measures to face it from a different perspective.

Keywords: Respiratory tract infections/epidemiology, Coronavirus infections, SARS-CoV-2, COVID-19, pandemics, endemic diseases, seasons, infectious disease incubation period, disease reservoirs,

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.s2.15>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1943-56131>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4930-36892>

¹Biólogo – Microbiólogo. Hospital Regional Lambayeque. Dirección de Investigación. Laboratorio de Inmunología – Virología. Grupo de Inmunología y Virología del Norte. Lambayeque, Perú.

²Biólogo – Microbiólogo. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Microbiología. Grupo de Inmunología y Virología del norte. Lambayeque, Perú.

*Autor de correspondencia: E-mail: dannysuclupcamp@gmail.com

Recibido: 3 de septiembre de 2021

Aceptado: 15 de noviembre de 2021

asymptomatic infections, adaptive immunity, reinfection, coinfection/virology, viral interference, temperature, humidity (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Los avances en la investigación clínica durante el transcurso de la actual pandemia han permitido comprender mejor el SARS-CoV-2 y el manejo de la COVID-19. Mitigar la enfermedad sigue siendo la principal preocupación, ya que, a pesar del desarrollo de vacunas altamente efectivas, SARS-CoV-2 continúa causando estragos en todo el mundo. Muchos países están experimentando una segunda o tercera ola de brotes de COVID-19, atribuida principalmente a la aparición de variantes catalogadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como de interés y preocupación (1). En este escenario, la idea de erradicar la enfermedad se dilucida cada vez más de la mente de los científicos, y plantea la necesidad de prepararse para el probable establecimiento endémico del SARS-CoV-2 en ciertas regiones, causando incluso brotes en los próximos años.

Las vacunas han sido capaces de erradicar dos enfermedades de la faz de la tierra: la viruela y la peste bovina, y han contribuido al control de muchas otras como la poliomielitis, la rubéola y el sarampión (2,3). En la actualidad, muchas de estas infecciones virales se encuentran circunscritas a determinadas zonas geográficas y tenemos informes de brotes eventuales. De este modo, la vacunación masiva frente al SARS-CoV-2 generaría un escenario similar en el que paulatinamente el virus quede circunscrito a ciertas zonas geográficas, y le tome a la OMS y los gobiernos algunos años para erradicarla del todo, tal como sucedió en América Latina con el sarampión y la rubéola (4). Mientras que en el escenario más probable, SARS-CoV-2 se unirá al resto de virus respiratorios y se convertirá en estacional, alcanzando picos de incidencia en períodos de invierno tal como sucede con los otros coronavirus que infectan al humano (5). En cualquiera de los dos escenarios, es evidente que la principal herramienta de la que disponemos para limitar la diseminación y hacer frente a las infecciones virales, son las vacunas. De este modo, el destino de este nuevo coronavirus

dependerá no solo de la efectividad de las vacunas, sino de la capacidad de estas para producir inmunidad esterilizante.

Algunos investigadores han manifestado que “este virus ha venido para quedarse” y que vamos a seguir conviviendo con él (6). Mientras que otros han planteado el año 2024 como el final de la pandemia (7). En este sentido, es probable que apreciemos una evolución del SARS-CoV-2 junto a una paulatina adaptación. Esta idea tiene asidero en el destino que experimentó el primer virus pandémico del siglo 21 conocido como H1N1 pmd09, el cual luego de la pandemia producida en el 2009, se ha mantenido de forma estacional, y se caracteriza junto con otros virus respiratorios por presentar una alta incidencia de infección durante la temporada de invierno (8). La amplia diversidad genética que presenta SARS-CoV-2 en la actualidad y la capacidad de las vacunas para mitigar la enfermedad y no la infección, motivan a creer incluso que este virus se establecerá de manera endémica en muchas regiones del mundo. Por este motivo, el objetivo del presente estudio es describir las características por las cuales, la infección por SARS-CoV-2 adquirirá estacionalidad, a fin de considerar este escenario y tomar las medidas necesarias para afrontarlo desde una perspectiva diferente (Figura 1).

MÉTODO

La búsqueda y análisis de la información se realizó en un rango de tiempo personalizado (últimos cinco años), utilizando los descriptores Medical Subject Headings (MeSH) enlazados a términos libres: *respiratory system infections / epidemiology, coronavirus infections, SARS-CoV-2, COVID-19, endemic diseases, disease reservoirs, asymptomatic infections, adaptive immunity, reinfection, seasons, climate, temperature, humidity, coinfection / virology, viral interference, pandemics*. A partir de la información obtenida, se realizó una revisión bibliográfica de un total de 1 390 artículos publicados en las bases de datos MEDLINE / PubMed, SciELO y LILACS, sin restricciones de idioma. También se consideraron informes de la Organización Mundial de la Salud, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

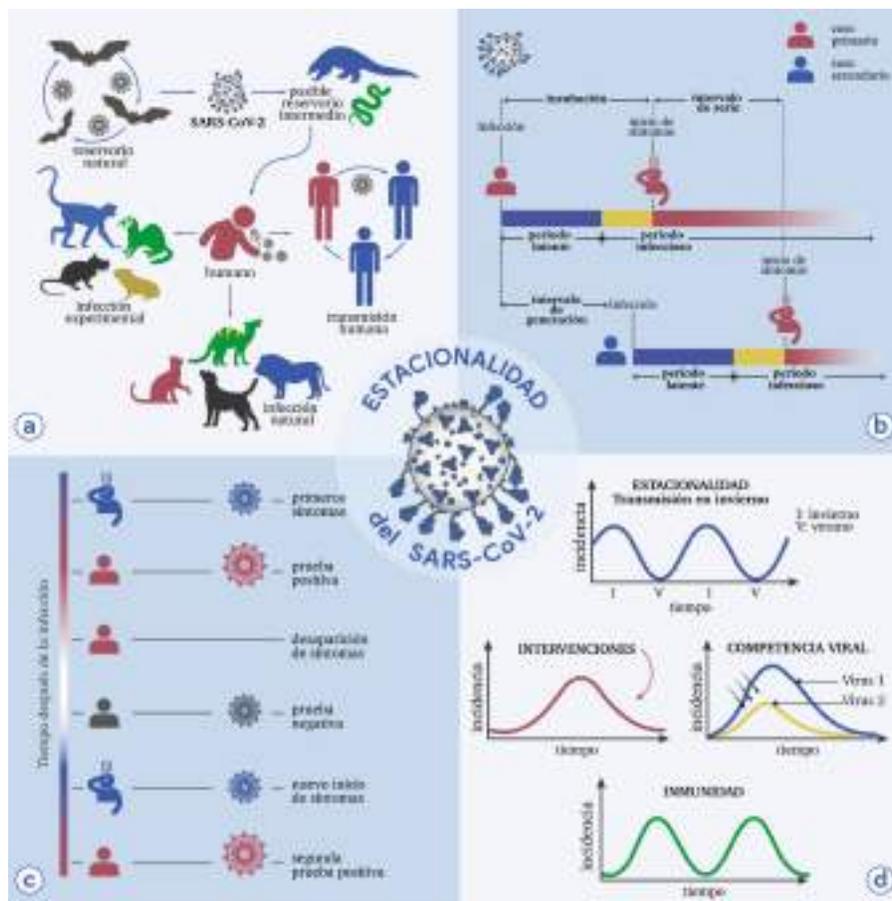


Figura 1. Características por las que SARS-CoV-2 puede adquirir estacionalidad. A) presencia de un reservorio. B) período de incubación prolongado y transmisión presintomática. C) reinfección por ausencia de inmunidad esterilizante. D) factores ambientales, sociales, competencia viral y nivel de inmunidad que modula la incidencia de nuevos casos de COVID-19. Figura de elaboración propia.

de Estados Unidos, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades y artículos de preimpresión publicados en *bioRxiv*. Mediante el gestor de referencias Mendeley Desktop 1.19.4, se eliminaron los duplicados y aquellos que no se ajustaban al objetivo del estudio, seleccionando para la presente revisión 55 artículos.

DESARROLLO

La presencia de un reservorio como primer requisito para alcanzar estacionalidad

Un reservorio se define como cualquier persona, animal o planta donde normalmente

vive y se reproduce un agente infeccioso, que depende de él para su supervivencia. Este agente puede ser transmitido a un huésped susceptible. En el caso del SARS-CoV-2, el reservorio animal del que se inició la transmisión en 2019 aún es desconocido, aunque se han sindicado a múltiples animales como las civetas, los murciélagos y el pangolín, siendo este último el reservorio más probable (Figura 1a) (9). Sin embargo, una vez dado el salto hacia el nuevo huésped humano, los pacientes asintomáticos se han convertido en el principal reservorio de la enfermedad. Aunque es preciso indicar que se trataría de un reservorio transitorio, ya que después de un período de infección, el material genético del virus ya no sería detectado.

Si buscamos un reservorio humano eficiente para SARS-CoV-2, el virus tendría que disminuir su grado de morbimortalidad. De este modo, producir infecciones inaparentes que permita su normal circulación en comunidades humanas extensas y no ser percibido por los sistemas de salud, o por lo menos no levantar las alertas, produciendo solo casos eventuales y complicaciones ocasionales. Esta condición no sería difícil de alcanzar, ya que la presencia de múltiples variantes permitiría que dicha diversidad juegue en favor del virus. Por otro lado, la efectividad de las vacunas en prevenir la enfermedad grave y muerte contribuiría también a que la circulación de SARS-CoV-2 sea menos aparente y por ello subdiagnosticada.

Investigaciones experimentales muestran que muchos mamíferos pueden infectarse con SARS-CoV-2. De estos, los gatos, hurones, murciélagos frugívoros, hámsteres, perros mapache y venado de cola blanca, también pueden transmitir la infección a otros animales de la misma especie en entornos de laboratorio (10,11). Incluso se conoce que varios estudios han investigado primates no humanos como modelos de infección humana. Los macacos rhesus, macacos cynomolgus, babuinos, grivets y titíes comunes pueden infectarse con SARS-CoV-2 y enfermarse en condiciones de laboratorio (Figura 1a) (12,13). A pesar de la evidencia experimental, la cuestión más importante en este contexto es determinar si la infección que produce SARS-CoV-2 en seres humanos, puede afectar en entornos naturales a los animales. Y lo que es más importante, si las infecciones producidas en animales pueden retornar de manera eficiente al huésped humano. Este escenario representa mucho riesgo, ya que si existen animales infectados de manera silente en condiciones salvajes, podrían representar reservorios desde el cual eventualmente surjan brotes de la enfermedad en el futuro. Lo que conocemos hasta ahora, es que es probable que algunos animales salvajes hayan sido contagiados por el virus y puedan estar generando algún tipo de circulación en entornos salvajes.

La idea del reservorio salvaje surge a partir del descubrimiento de visones salvajes encontrados cerca de una granja afectada por un brote en Utah que estaban infectados con SARS-CoV-2 (10).

A pesar de ello, no hay evidencia de que el visón esté desempeñando un papel significativo en la propagación del SARS-CoV-2 al humano. Ya que solo se ha reportado una transmisión eventual a las personas que presentan un contacto estrecho con ellos en las granjas. Esta forma de propagación se ha reportado en Países Bajos, Dinamarca y Polonia, y nuevos datos sugieren que podría haber ocurrido en Estados Unidos de América (10). Aunque estos eventos no han vuelto a presentarse, y los animales de la granja afectada inicialmente, han dado negativo en dos ocasiones al SARS-CoV-2, y las personas infectadas se han recuperado (10).

La idea de que los visones no representan por el momento un mayor riesgo también se sustenta por lo reportado con la cepa llamada “Cluster 5”, que motivó incluso una matanza masiva, innecesaria para muchos de estos animales. Al respecto, la OMS informó que a partir de noviembre de 2020, la variante Cluster 5 ya no circulaba en Dinamarca. Este hecho, sumado a que ninguna de las muestras de visones y humanos analizadas hasta ahora en Estados Unidos han contenido todas las mutaciones que componen la cepa Cluster 5, hacen pensar que el virus se auto limita al pasar a estos animales (10).

En cuanto a los animales de compañía, los perros y gatos en contacto con humanos han dado positivo al COVID-19 (Figura 1a). Sin embargo, no hay evidencia de que estos animales puedan transmitir y propagar la enfermedad hacia los humanos. Urge recopilar esta información en futuros estudios. Por este motivo, en la actualidad se reconoce la importancia de estudiar de forma rutinaria el material genético del SARS-CoV-2 en poblaciones animales, así como en personas. La evidencia científica hasta ahora indica que el virus se auto limita al pasar de humanos a animales, pero lo que no sabemos es por cuánto tiempo se pueda mantener esta situación. Parece que las personas con COVID-19 pueden transmitir el virus a los animales durante el contacto cercano. Sin embargo, quizás el dato más perturbador a la fecha, es que existe alguna evidencia que sugiere que los ratones de laboratorio que no pudieron estar infectados con cepas originales de SARS-CoV-2, pueden infectarse con nuevas variantes del virus (10,14). Algo que debe mantenernos alerta sobre la continua evolución del SARS-CoV-2.

Un período prolongado de incubación y transmisión presintomática del SARS-CoV-2, facilita el camino hacia la estacionalidad

Determinar el período de incubación de la COVID-19 fue fundamental, ya que ayudó a decidir la duración óptima de la cuarentena e informó a los modelos predictivos de las curvas de incidencia de casos. Este parámetro está relacionado con el tiempo que transcurre desde que un individuo es infectado por el virus, hasta el momento que manifiesta la enfermedad (Figura 1b). De modo que, un prolongado período de incubación en países de alto tránsito internacional, hace posible la rápida diseminación de una enfermedad. En el caso de la COVID-19, esta característica es fundamental, pues supone que la infección puede estar silente el tiempo necesario para evitar ser detectada. Sin embargo, la aparición de mutaciones y el incremento de variantes de interés y preocupación con capacidad de evasión de respuesta inmune y mayor transmisibilidad, podría por otro lado afectar otras funciones del virus. Una evidencia de esto último, es que estudios recientes indican que las nuevas variantes como la Delta, podrían haber sufrido una reducción del tiempo de incubación con respecto a la cepa inicial surgida en Wuhan (15).

Para que un virus se instaure de manera estacional requiere circular de manera silenciosa, y esto lo puede lograr mediante la generación de huéspedes asintomáticos (ver más adelante) o períodos de incubación prolongados. Al inicio de la pandemia, la OMS indicó que el período de incubación de la COVID-19 oscilaba entre uno a 14 días (16), mientras que el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC por sus siglas en inglés) consideró 5,1 días como período medio (17). Lo que se conoce hasta ahora de la enfermedad gracias a un metaanálisis realizado en 2021, es que el período medio de incubación varía de 5,6 (IC del 95 %: 5,2 a 6,0) a 6,7 días (IC del 95 %: 6,0 a 7,4). El percentil 95 fue de 12,5 días cuando la edad media de los pacientes fue de 60 años, aumentando un día por cada 10 años (18). Pero ¿en qué medida puede influir este período de incubación sobre la distribución y estacionalidad del virus? Para entender ello, hay que hacer un símil con la infección ocasionada por el virus de la influenza. Si se considera el rango de 5,6 a 6,7 días para

COVID-19, es evidente que es mayor al período medio de incubación de la influenza de 4,4 días \pm 2,9 ($p=0,010$) (19). Esto es inconveniente, si consideramos que una persona con COVID-19 tiene mayor oportunidad de pasar controles aeroportuarios por tramos largos en comparación con infectados por influenza. Esto explica en parte porque a diferencia de la pandemia de 2009, el SARS-CoV-2 aún no ha podido ser controlado.

Un aspecto interesante de la COVID-19 además del prolongado período de incubación, es que el período desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización convencional oscila entre uno a 13 días con una media de 6,7 días (20). Además, se conoce que los pacientes con COVID-19, suelen ser hospitalizados más tarde que los pacientes con influenza (siete frente a cinco días, $p=0,038$). De la misma forma, los pacientes con COVID-19 se enferman críticamente más tarde que los pacientes con influenza (considerando el período después del cual apareció una frecuencia respiratoria ≥ 22 / min, o el período después del cual los pacientes tuvieron que ser ingresados en UCI) (19). Esta característica indica que a pesar de presentar una mayor letalidad que influenza, el virus no motiva a que dicho atributo lo haga más detectable. Por ende, SARS-CoV-2 no requiere disminuir su letalidad para tener éxito en su transmisión y diseminación, lo que representa una amenaza a la hora de considerar su eventual estacionalidad.

A menudo se denominan asintomáticos a los pacientes que en realidad pueden presentar dos condiciones diferentes: individuos presintomáticos, que son infecciosos antes de desarrollar síntomas, e individuos que nunca experimentan síntomas, a los que se refiere como verdaderos asintomáticos. Los primeros estudios de modelado de datos de casos de COVID-19, encontraron que el intervalo de generación de SARS-CoV-2 era más corto que el intervalo de serie. Este hallazgo se interpreta que cuando una segunda generación de personas empieza a desarrollar síntomas, una tercera ya está infectada (Figura 2b) (21). En cuanto a la transmisión presintomática, los estudios de laboratorio confirman que los niveles de ARN viral en las secreciones respiratorias ya son altos en el momento de la aparición de los síntomas (Figura 2a). De este modo, los pacientes asintomáticos y presintomáticos impactan en

demasiada sobre la transmisión, ya que además de dificultar la detección oportuna del virus, esta frecuente-mente es tardía. Además, este tipo de pacientes parecen tener un rol fundamental en la explicación del por qué el virus ha logrado

diseminarse con éxito por el mundo, donde los estudios epidemiológicos sugieren que los asintomáticos pueden ser más propensos que los sintomáticos de transmitir el SARS-CoV-2 a los demás (22).

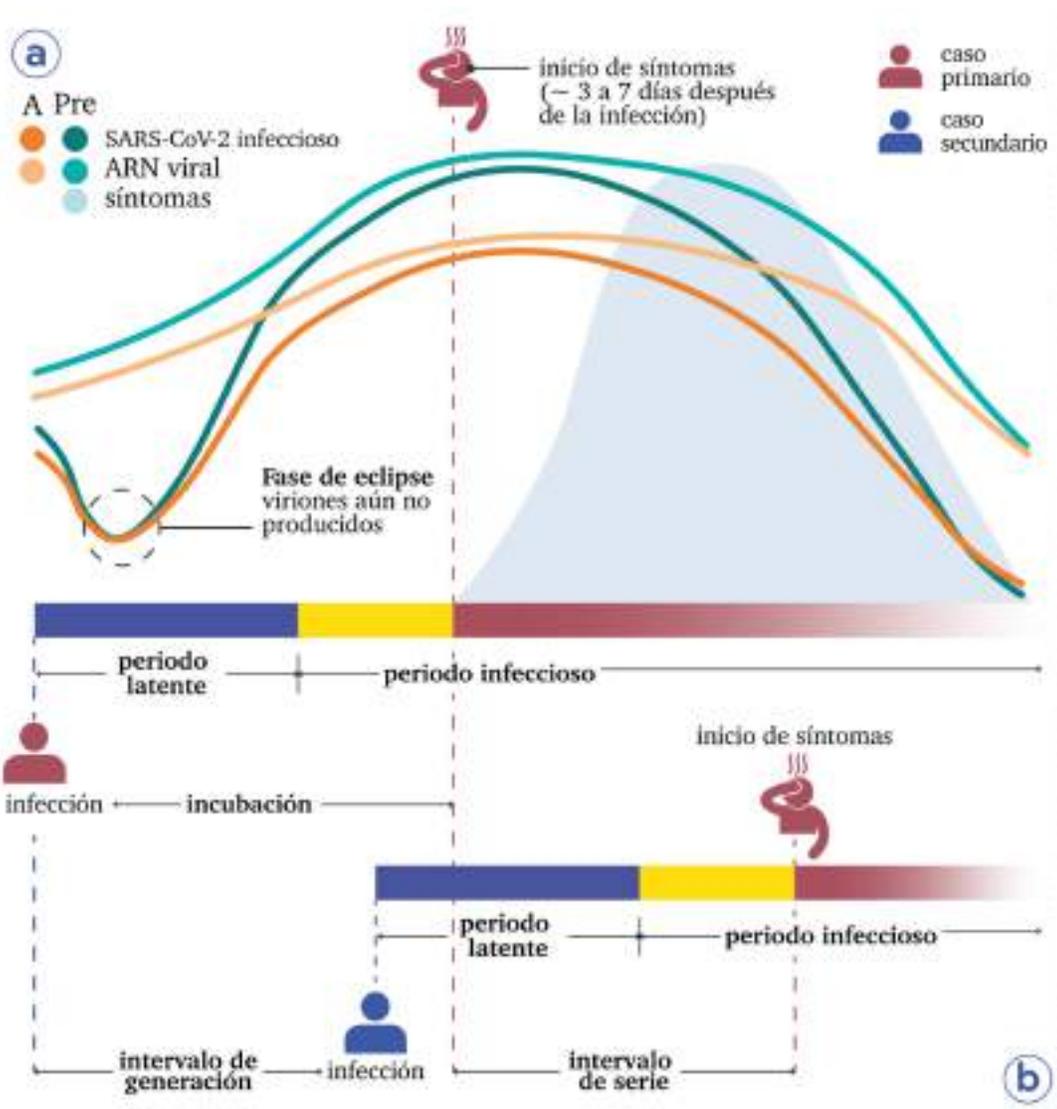


Figura 2. Replicación viral y transmisión presintomática de la COVID-19. A) el título del SARS-CoV-2 y la cantidad de ARN viral son generalmente más bajos en el COVID-19 asintomático (A) que en el presintomático (Pre). En los pacientes presintomáticos, los síntomas suelen comenzar cuando la carga viral alcanza su punto máximo, por lo que hay un período de contagio en el que una persona no presenta síntomas. B) períodos e intervalos de la COVID-19 desde el momento de la infección hasta la aparición de los síntomas (Figura modificada a partir de 23 y 24).

Reinfección y ausencia de inmunidad esterilizante

A diferencia de la inmunidad de por vida que generan la infección por los virus de la poliomielitis, el sarampión y la viruela, la inmunidad a los coronavirus parece ser evanescente, con duración de sólo meses a años (25). Por otro lado, la exposición a múltiples infecciones respiratorias virales distintas producidas por la misma especie a lo largo de la vida de un individuo, es una característica destacada de muchos virus respiratorios (26). Esto es un hecho que se presenta con mucha más frecuencia en rinovirus, de los cuales se pueden tener múltiples reinfecciones por año, principalmente atribuido a la existencia de distintos subtipos (27). También se manifiesta en las infecciones por el virus de influenza y es la razón por la que se requiere vacunar anualmente a la población. De hecho, la persistencia y ubicuidad en la sociedad humana de los virus respiratorios comunes se deben en gran medida a su capacidad para producir infecciones repetidas. Estas infecciones generan inmunidad funcional, es decir, otorga cierto nivel de protección para infecciones repetidas, lo que posibilita que los episodios subsecuentes puedan pasar incluso como inaparentes. Una característica que les permite mantenerse de manera constante en las poblaciones e incrementar el número de casos en ciertas estaciones.

Muchas infecciones, como las producidas por el virus sarampión, inducen la producción de anticuerpos esterilizantes (28). Sin embargo, para muchos virus una respuesta inmune adaptativa insuficiente, una inmunidad menguante y un escape inmune, pueden socavar o eludir el carácter esterilizante de la inmunidad, permitiendo una posterior reinfección. Lo que se sabe hasta ahora, es que la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 es heterogénea, y que los individuos que experimentan infecciones asintomáticas presentan una respuesta inmune más débil que los que experimentan una enfermedad grave (29,30). Asimismo, es posible que algunas personas nunca desarrollen inmunidad esterilizante después de la infección por SARS-CoV-2, o que se necesiten exposiciones múltiples para la maduración de la afinidad y el desarrollo de una protección duradera.

Como se ha mencionado anteriormente, existen al menos tres condiciones para que se dé una reinfección: respuesta inmune adaptativa insuficiente, una inmunidad menguante y escape inmune (31). En cuanto a la inmunidad adaptativa insuficiente, se conocen reportes de personas que han tenido o han sido vacunadas frente a una infección viral, pero por algún motivo no han desarrollado anticuerpos (32,33). La inmunidad menguante es aquella en la que la respuesta inmune adaptativa inicial es robusta y protectora, pero se disipa con el tiempo dejando al huésped vulnerable a la reinfección (Figura 1c) (34). El escape inmunológico es un tercer proceso que puede facilitar la reinfección, en particular por virus. Aquí, un virus, durante su continuo paso en serie a través de una población huésped, acumula mutaciones puntuales (35). Esta acumulación denominada deriva antigénica, puede conducir a cambios conformacionales de las proteínas de la superficie viral que interrumpen la unión de los anticuerpos generados previamente contra una variante anterior. El escape inmunológico es una consecuencia de esta deriva antigénica que permite la reinfección mediante la evasión de la protección adaptativa (36).

Hasta ahora, la tasa de mutación del genoma del SARS-CoV-2 parece ser más lenta que la de los virus de la influenza (37). Sin embargo, eso no ha frenado la aparición de nuevas variantes (36). La tasa de mutación que experimenta SARS-CoV-2 es baja y esta característica es una consecuencia de la corrección de pruebas durante la replicación, que es exclusiva de los coronavirus entre los virus de ARN (24). Sin embargo, la excepción a esta regla en la era pre pandémica se halló en el coronavirus humano HCoV-OC43. Este presenta variabilidad particularmente en genes que codifican proteínas de superficie como la spike, lo que indica que puede producirse una diversificación considerable. Hasta la fecha, en un estudio longitudinal se ha captado alguna evidencia de la disminución de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 (38), y se han documentado algunas infecciones repetidas verificadas por el SARS-CoV-2 (39). Sin embargo, en la actualidad el número de casos de reinfección no es suficiente para generalizar la duración de la inmunidad a escalas de población, o la gravedad de la repetición de la infección.

Queda por entender si las reinfecciones serán algo común, con qué frecuencia ocurrirán, qué tan contagiosas serán las personas reinfectadas, y si hay riesgo de resultados clínicos graves con la infección subsiguiente (39).

La influencia de los factores ambientales, sociales, competencia viral y reactividad cruzada en la estacionalidad del SARS-CoV-2

Según los estudios epidemiológicos en regiones templadas, la mayoría de los virus respiratorios tienen oscilación estacional de sus brotes (Figura 1d). El virus de la influenza, los coronavirus humanos (HCoV) del resfriado

común (OC43, HKU1, NL63 y 229E) y el virus sincitial respiratorio (RSV), muestran claramente incidencias máximas en los meses de invierno, lo que hace que se les llame “virus de invierno”. Por el contrario, los adenovirus, bocavirus humano, metapneumovirus humano y rinovirus se pueden detectar durante todo el año, “virus de todo el año”. Para algunos enterovirus, la frecuencia de detección y el número de casos aumentan en verano “virus de verano”. Aunque las tasas de infección alcanzan su punto máximo en primavera y otoño, la gravedad de la enfermedad causada por la infección por rinovirus aumenta en invierno. Además, el virus de la parainfluenza muestra un patrón específico de tipo de circulación estacional (Figura 3) (40).

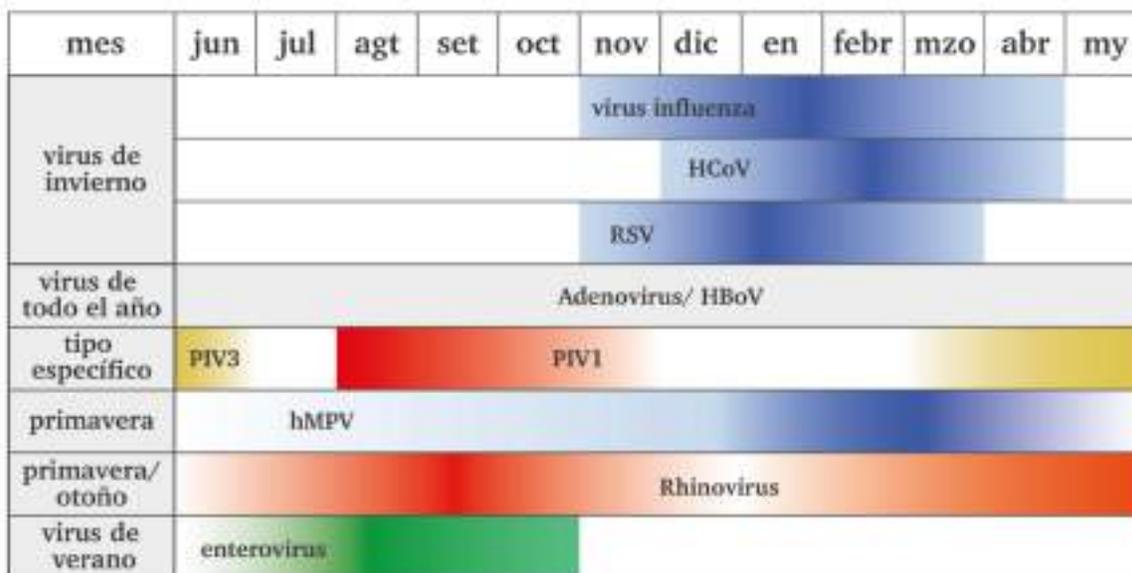


Figura 3. Esquema de la estacionalidad de la infección por virus respiratorios en regiones templadas. Los meses indicados en la parte superior se basan en el hemisferio norte. HCoV: coronavirus humano; RSV: virus sincitial respiratorio humano; HBoV: bocavirus humano; PIV: virus de la parainfluenza; hMPV: metapneumovirus humano. Figura modificada de (40).

El vínculo que existe entre las estaciones del año y las infecciones respiratorias virales, se debe a múltiples atributos y situaciones que convergen entre sí, como el aumento del hacinamiento en invierno que puede mejorar la transmisión viral, las temperaturas más bajas que aumentan la estabilidad de los viriones fuera del cuerpo, la mayor susceptibilidad del

huésped debido al enfriamiento corporal y el debilitamiento del sistema inmune (41). Además de estas condiciones, es imposible no destacar el papel de la temperatura y la humedad sobre la estabilidad del virión y la modulación estacional de la transmisibilidad derivada de las condiciones ambientales. Incluso puede existir una mezcla de condiciones que propicien la mayor circulación

de un virus. Por ejemplo, la incidencia de la influenza es mayor durante el invierno en las regiones templadas (Figura 3). Una vez expulsado de un huésped infeccioso, el virus de la influenza parece ser más estable en condiciones de baja humedad (42), que prevalece tanto en interiores como en exteriores durante el invierno. Además, durante los meses más fríos, las personas pasan más tiempo en interiores como las escuelas, lo que puede facilitar la transmisión, incluso, los días más cortos y una menor exposición a la luz solar pueden inhibir la función inmunológica (43).

La relación percibida entre las infecciones y el clima estacional se considera causal. Históricamente, se conoce que cuando los humanos vivían y trabajaban al aire libre con una protección mínima en las condiciones climáticas más severas, las infecciones respiratorias eran menos frecuentes, incluso que las infecciones relacionadas con la transmisión por fómites o contacto directo. Así, de las grandes epidemias que han assolado el mundo antiguo, la mayoría no fueron causadas por gérmenes de transmisión aérea (44). La revolución industrial cambió todo esto. Los lugares de trabajo agrícolas al aire libre se trasladaron a fábricas y oficinas, alejando el estilo de vida humano de la naturaleza y el clima exterior. Con la introducción generalizada de la calefacción e infraestructura con edificios aislados y cada vez más herméticos, es posible mantenerse en interiores y producir una desconexión aún mayor de las fluctuaciones diarias y estacionales del clima exterior. Esta desconexión es particularmente evidente en invierno, cuando la calefacción interior provoca una gran divergencia de temperatura interior, exterior y humedad relativa, pero no afecta la humedad absoluta. Sin embargo, el coste para conseguir este confort es la generación de un ambiente confinado con poca ventilación y gran oportunidad para la dispersión de partículas.

Otro aspecto a considerar en cuanto a la estacionalidad es que el número de contactos de persona a persona aumenta significativamente los días laborables en comparación con los fines de semana, mientras que las condiciones climáticas locales como la lluvia, el sol y el frío tienen efectos menores en los contactos. En el mundo industrializado, la mayoría de las personas interactúan, trabajan, duermen, viajan y pasan el 90 % de su vida en espacios cerrados,

donde comparten una cantidad limitada de aire respirable. Esto implica que la inmensa mayoría de los eventos de transmisión de persona a persona ocurren en interiores. Por este motivo, el clima interior y las tasas de cambio de aire, moduladas por las condiciones estacionales al aire libre, son los impulsores clave de los patrones estacionales de los virus. Además, la exposición a las condiciones exteriores contribuye a la alteración de las defensas respiratorias del viroma existente (40).

Los HCoV endémicos (OC43, HKU1, NL63 y 229E) exhiben una estacionalidad en las regiones templadas, similar a los virus de la influenza (Figura 3) (40). En consecuencia, numerosos estudios han buscado determinar si condiciones como la temperatura, la luz solar, la humedad, el ozono y la contaminación, afectan la viabilidad y transmisibilidad del SARS-CoV-2. Actualmente los resultados no son concluyentes, aunque parece que las condiciones ambientales, como la luz solar y la humedad, pueden modular su transmisibilidad (45), lo que no es suficiente para evitar la transmisión durante las primeras oleadas de la pandemia, cuando la inmunidad es generalmente baja, pero tal vez sea suficiente para favorecer la transmisión estacional en fase bloqueada durante el invierno en las regiones templadas, similar al virus de la influenza, una vez que aumenta la inmunidad.

Los virus respiratorios co-circulantes pueden interferir entre sí mientras compiten por los mismos recursos (Figura 1d), y sus interacciones se han estudiado a nivel poblacional e individual, en tejidos humanos reconstruidos y en modelos animales (46,47). Los resultados en las personas que experimentan una exposición en serie a diferentes virus varían y, en general parecen depender del orden y el momento de las exposiciones. Estudios han documentado evidencia de interferencia negativa entre virus causada por una protección de corta duración (días) provocada por la primera infección (48). Incluso algunos autores van más allá y aseguran que la vacunación frente a sarampión, poliomielitis, *Mycobacterium tuberculosis*, induce una respuesta innata entrenada que puede mitigar otras enfermedades infecciosas (49). En este aspecto se plantea que la respuesta al interferón antivírico del huésped, se considera a menudo como el mecanismo principal por

el cual se manifiesta la interferencia; es decir, como resultado de una infección reciente, las células huésped regulan positivamente la síntesis de interferones, inhibiendo potencialmente una infección secundaria (47). Aunque sea de corta duración, este efecto puede ser fuerte a escala poblacional y reducir temporalmente la prevalencia de un virus o cambiar el momento de su circulación. Por ejemplo, se plantea la hipótesis de que un gran brote de rinovirus en el verano de 2009 retrasó la aparición del virus de la influenza pandémica en Europa (50).

Las interacciones clínicas y a escala poblacional del SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios, en particular los virus de la influenza y otros HCoV, deben monitorearse en los próximos años. Hasta la fecha, se han documentado algunas coinfecciones por SARS-CoV-2, incluidas las coinfecciones con influenza y RSV; sin embargo, las pruebas de múltiples patógenos no se han llevado a cabo de manera rutinaria, y los escasos datos que existen, principalmente para adultos mayores con altas tasas de afecciones médicas preexistentes, no respaldan una evaluación definitiva de la probabilidad o gravedad de la coinfección (51). Los estudios previos a la pandemia indican que las infecciones simultáneas con múltiples virus respiratorios no son infrecuentes, pero no están asociadas con una mayor gravedad de la enfermedad (52).

A escala poblacional, una posible superposición entre los brotes de influenza y SARS-CoV-2 representa una seria amenaza para los sistemas de salud pública. La influenza estacional produce millones de infecciones graves en todo el mundo cada año, y esta carga adicional podría ser catastrófica en los sistemas que ya se enfrentan a la pandemia de COVID-19. Sin embargo, debido a las vías de transmisión semejantes entre diferentes virus respiratorios, las intervenciones no farmacéuticas adoptadas para mitigar la transmisión del SARS-CoV-2, como el uso de equipo de protección personal, distanciamiento social, mayor higiene, reuniones interiores limitadas y uso masivo de mascarillas, pueden reducir la magnitud de los brotes de influenza estacional (Figura 1d). Por lo tanto, las intervenciones no farmacéuticas y la posible interferencia de virus podrían ser responsables

de la menor incidencia de influenza durante el reciente invierno del hemisferio sur (53).

La magnitud de los diferentes brotes por múltiples patógenos, está dictada y regulada en cierta medida por la dinámica de interacción entre estos patógenos, desde grandes fases de solapamiento cuando potencian la transmisión entre ellos, hasta la inhibición completa de una cepa mediante la neutralización de la reactividad cruzada de una más transmisible. Así, la reactividad cruzada ha permitido modelar varios escenarios pos-pandémicos para el SARS-CoV-2, postulados sobre la duración de la inmunidad y la inmunidad cruzada entre el SARS-CoV-2 y los otros beta coronavirus (Figura 1d) (54). La inmunidad previa a los coronavirus de baja patogenicidad puede presentar un cierto grado de protección, hecho que se evidencia en los niños, donde la infección con HCoV estacionales es muy frecuente, pero curiosamente se han visto menos afectados por el SARS-CoV-2 (55). En estas condiciones, en un escenario de estacionalidad, una duración de la inmunidad similar a la de la otra beta coronavirus (aproximadamente 40 semanas) podría dar lugar a brotes anuales de SARS-CoV-2, mientras que un perfil de inmunidad más largo, junto con un pequeño grado de inmunidad cruzada protectora de otros beta coronavirus, podría conducir a la eliminación del virus seguida de un resurgimiento al cabo de unos años a modo de brotes (Figura 1d).

Repercusión de la estacionalidad de SARS-CoV-2 en las medidas de contención adoptadas durante la pandemia

El regreso a lo que algunos autores denominan “la nueva normalidad” está marcada por el desconfiamiento y la liberación de las múltiples actividades económicas que se han visto restringidas producto de la pandemia. Es inminente la necesidad del retorno a escuelas, eventos académicos, sociales, empresariales entre otros que se han limitado en gran medida desde el 2020. El fin de la pandemia podría estar marcado, a diferencia de lo que muchos creen, no por la erradicación total del virus, sino por una disminución de casos y picos de frecuencia estacional. De hecho, esto es algo que ya sucedió

en los años sucesivos a 2009 con el virus de la influenza. Sin embargo, a diferencia de aquella ocasión, muchos de los países que han cubierto en gran medida con el esquema de vacunación a su población, aún reciben los embates de COVID-19 y han retomado las medidas de confinamiento debido a la aparición sobre todo de nuevas variantes. Esto último hace considerar que el camino a la estacionalidad de SARS-CoV-2 puede no ser tan benevolente como lo fue el virus de influenza de 2009. Frente a ello, se deben anticipar medidas que busquen contener los picos de incidencia de este virus en el probable caso de que se vuelva estacional.

El aislamiento y la cuarentena han sido las medidas más extendidas que se han adoptado en muchos países del mundo durante el período 2020 a 2021. El objetivo general de las mismas era controlar la COVID-19 frenando la transmisión del virus, evitando las enfermedades y muertes asociadas. Estas medidas también suelen emplearse ante casos emergentes de virus en proceso de erradicación pero que presentan brotes eventuales, tal como sucede con el sarampión. Sin embargo, en un escenario estacional, estas medidas no se utilizarán a nivel comunitario (a menos que aparezca una variante de preocupación), sino que se limitarían principalmente a los servicios de hospitalización, a las áreas críticas del entorno del nosocomio y a criterio individual de cada ciudadano. Lo mismo ocurriría con el uso de mascarillas y respiradores, que deberían mantenerse especialmente en los períodos invernales (donde es más probable que circule el SARS-CoV-2) por parte del personal sanitario.

En cualquier escenario epidemiológico, las vacunas desempeñan un rol primordial en la prevención de enfermedades infecciosas. De este modo, es probable que se establezca la vacunación anual de adultos mayores y personal de la salud frente al SARS-CoV-2 dentro del calendario, como es el caso de la vacunación contra la influenza. Asimismo, la probabilidad de que aparezcan nuevas variantes debe seguirse mediante la vigilancia genómica. Esta última será el pilar de la contención frente a futuros brotes de la enfermedad. Permitirá conocer el patrón evolutivo del virus y estar preparados en

caso de que se produzca un aumento de casos relacionados con una variante concreta. El nivel de morbimortalidad del SARS-CoV-2 requiere el establecimiento de un esquema de preparación para afrontar su probable estacionalidad. El virus está demostrando que no necesita disminuir su virulencia para tener éxito en su diseminación. Por lo tanto, podría ser el principal virus de preocupación en las temporadas de invierno y desplazar al virus de la gripe a un segundo lugar (49).

CONCLUSIONES

La etapa pos pandémica puede estar marcada por factores como la reinfección, la estacionalidad y la competencia con otros virus por el protagonismo. Aunque la enfermedad debería con el tiempo, no sólo ser menos peligrosa, sino menos frecuente, la evidencia indica que SARS-CoV-2 no requiere disminuir su virulencia para tener éxito en su transmisión y diseminación, lo que representa una amenaza a la hora de considerar su eventual estacionalidad. El panorama se complica aún más con la aparición de nuevas variantes, lo que probablemente motive la actualización periódica de las vacunas. Así pues, el destino del SARS-CoV-2, depende de las tasas de reinfección, de la disponibilidad y eficacia de las vacunas y de los factores sociales, inmunes e innatos que modulan la transmisibilidad del virus. Por lo tanto, la estacionalidad de SARS-CoV-2 es un escenario factible y necesario de considerar, en donde el aislamiento y cuarentena probablemente se limiten al ámbito hospitalario y que la vigilancia genómica y epidemiología continúen como pilares para hacer frente tanto a la infección como a la enfermedad. El uso de mascarillas a nivel hospitalario durante estaciones de circulación de virus respiratorios podría ser una regla, mientras que su uso en la comunidad quede condicionado al criterio individual o a emisiones de alerta epidemiológicas. Lo cierto es que la inminente estacionalidad del SARS-CoV-2 trae consigo cambios que deberán ser considerados e implementados si esperamos convivir con un miembro más del repertorio de virus respiratorios que ya circulan entre nosotros.

Contribuciones de autoría

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa: Conceptualización, investigación, curación de datos, redacción del borrador original, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.

Danny Omar Suclupe-Campos: Investigación, redacción del borrador original, visualización, edición, revisión crítica y aprobación final del manuscrito.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- Organización Mundial de Sanidad Animal. Peste bovina [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.oie.int/es/enfermedad/peste-bovina/#ui-id-1>
- Davis R, Mbabazi WB. Challenges to global measles eradication: is it all in the timing? *Pan Afr Med J.* 2017;27.
- Andrus JK, de Quadros CA, Castillo Solórzano C, Roses Periago M, Henderson DA. Measles and rubella eradication in the Americas. *Vaccine.* 2011;29:D91-6.
- Monto AS, DeJonge PM, Callear AP, Bazzi LA, Capriola SB, Malosh RE, et al. Coronavirus Occurrence and Transmission Over 8 Years in the HIVE Cohort of Households in Michigan. *J Infect Dis.* 2020;222(1):9-16.
- Sanchez E. El responsable de la OMS para la COVID-19: el virus no desaparecerá, aunque haya vacuna [Internet]. *euronews.* 2021. Disponible en: <https://es.euronews.com/2020/09/29/la-oms-este-virus-ha-venido-para-que-darse>
- Barría C. Los nuevos locos años 20: Después de la pandemia puede venir una época de desenfreno sexual y derroche económico [Internet]. *BBC News Mundo.* 2021. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-55595931>
- Centers for Disease Control and Prevention. The burden of the influenza A H1N1pdm09 virus since the 2009 pandemic [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/burden-of-h1n1.html>
- Burki T. The origin of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9):1018-1019.
- Centers for Disease Control and Prevention. Animals and COVID-19 [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html>
- Sharun K, Dhama K, Pawde AM, Gortázar C, Tiwari R, Bonilla-Aldana DK, et al. SARS-CoV-2 in animals: Potential for unknown reservoir hosts and public health implications. *Vet Q.* 2021;41(1):181-201.
- Böszörményi KP, Stammes MA, Fagrouch ZC, Kiemenyi-Kayere G, Niphuis H, Mortier D, et al. Comparison of SARS-CoV-2 infection in two non-human primate species: rhesus and cynomolgus macaques. *bioRxiv.* 2020;2020.11.05.369413.
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science.* 2020;369(6505):812-817.
- Yao W, Wang Y, Ma D, Tang X, Wang H, Li C, et al. Circulating SARS-CoV-2 variants B.1.1.7, 501Y.V2, and P.1 have gained ability to utilize rat and mouse Ace2 and altered in vitro sensitivity to neutralizing antibodies and ACE2-Ig. *bioRxiv.* 2021;2021.01.27.428353.
- Global Times. Incubation period of Delta variant strain in Guangdong 4.4 days, shorter than 5.2 days reported in Wuhan: CDC reports [Internet]. *Global Times.* 2021. Disponible en: <https://www.globaltimes.cn/page/202107/1227847.shtml>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. World Health Organization. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Considerations relating to social distancing measures in response to COVID-19 – second update [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-social-distancing-measures-guide-second-update.pdf>
- Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Marín JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Clínica Española (English Ed).* 2021;221(2):109-117.
- Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer P-Y, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: A comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* 2020;22(9):481-488.
- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92(4):441-447.

21. Tindale LC, Stockdale JE, Coombe M, Garlock ES, Lau WYV, Saraswat M, et al. Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset. *Elife*. 2020;9.
22. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057.
23. Rasmussen AL, Popescu SV. SARS-CoV-2 transmission without symptoms. *Science*. 2021;371(6535):1206-1207.
24. Lu Q-B, Zhang Y, Liu M-J, Zhang H-Y, Jalali N, Zhang A-R, et al. Epidemiological parameters of COVID-19 and its implication for infectivity among patients in China, 1 January to 11 February 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(40).
25. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol*. 2020;101(8):791-797.
26. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52(6):905-909.
27. Zlateva KT, de Vries JJC, Coenjaerts FEJ, van Loon AM, Verheij T, Little P, et al. Prolonged shedding of rhinovirus and re-infection in adults with respiratory tract illness. *Eur Respir J*. 2014;44(1):169-177.
28. Griffin DE. Measles immunity and immunosuppression. *Curr Opin Virol*. 2021;46:9-14.
29. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200-1204.
30. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *Mantis NJ*, editor. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244126.
31. Shaman J, Galanti M. Will SARS-CoV-2 become endemic? *Science*. 2020;370(6516):527-529.
32. Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, Wild K, Seidel LM, Killmer S, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells. *Nat Med*. 2021;27(1):78-85.
33. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-168.e14.
34. Choe PG, Kang CK, Suh HJ, Jung J, Song K-H, Bang JH, et al. Waning Antibody Responses in Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(1):327-329.
35. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2291-2293.
36. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(7):409-424.
37. Duchene S, Featherstone L, Haritopoulou-Sinanidou M, Rambaut A, Lemey P, Baele G. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *Virus Evol*. 2020;6(2).
38. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol*. 2020;5(12):1598-1607.
39. Babiker A, Marvil CE, Waggoner JJ, Collins MH, Piantadosi A. The Importance and Challenges of Identifying SARS-CoV-2 Reinfections. *McAdam AJ*, editor. *J Clin Microbiol*. 2021;59(4).
40. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol*. 2020;7(1):83-101.
41. Shaw Stewart PD. Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections. *Med Hypotheses*. 2016;86:104-119.
42. Jing S-L, Huo H-F, Xiang H. Modeling the Effects of Meteorological Factors and Unreported Cases on Seasonal Influenza Outbreaks in Gansu Province, China. *Bull Math Biol*. 2020;82(6):73.
43. Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(11):688-701.
44. Moreno-Sánchez F, Rovirosa MFC, de León MTA, Ochoa AE. The great epidemics that changed the world. *An Médicos la Asoc Médica del Cent Médico ABC*. 2018;63(2):151-156.
45. Malki Z, Atlam E-S, Hassanien AE, Dagnew G, Elhosseini MA, Gad I. Association between weather data and COVID-19 pandemic predicting mortality rate: Machine learning approaches. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020;138:110137.
46. Peng J-Y, Shin D-L, Li G, Wu N-H, Herrler G. Time-dependent viral interference between influenza virus and coronavirus in the infection of differentiated porcine airway epithelial cells. *Virulence*. 2021;12(1):1111-1121.
47. Dee K, Goldfarb DM, Haney J, Amat JAR, Herder V, Stewart M, et al. Human Rhinovirus Infection Blocks Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication Within the Respiratory Epithelium: Implications for COVID-19 Epidemiology. *J Infect Dis*. 2021;224(1):31-38.
48. Dadashi M, Khaleghnejad S, Abedi Elkhichi P, Goudarzi M, Goudarzi H, Taghavi A, et al. COVID-19 and Influenza Co-infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2021;8.

49. Chumakov K, Avidan MS, Benn CS, Bertozzi SM, Blatt L, Chang AY, et al. Old vaccines for new infections: Exploiting innate immunity to control COVID-19 and prevent future pandemics. *Proc Natl Acad Sci.* 2021;118(21):e2101718118.
50. Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: A clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe.* 2020;1(6):e254–262.
51. Hazra A, Collison M, Pisano J, Kumar M, Oehler C, Ridgway JP. Coinfections with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(10):1228-1229.
52. Reina J, Dueñas J. Coinfecciones respiratorias entre los virus gripales y el virus respiratorio sincitial (2014-2017). *An Pediatría.* 2019;90(2):118-119.
53. The economist. The southern hemisphere skipped flu season in 2020 [Internet]. The economist. 2020. Disponible en: <https://www.economist.com/graphic-detail/2020/09/12/the-southern-hemisphere-skipped-flu-season-in-2020>
54. Khan S, Nakajima R, Jain A, de Assis RR, Jasinskas A, Obiero JM, et al. Analysis of Serologic Cross-Reactivity Between Common Human Coronaviruses and SARS-CoV-2 Using Coronavirus Antigen Microarray. *bioRxiv Prepr Serv Biol.* 2020;2020.03.24.006544.
55. Ma Z, Li P, Ji Y, Ikram A, Pan Q. Cross-reactivity towards SARS-CoV-2: the potential role of low-pathogenic human coronaviruses. *Lancet Microbe.* 2020;1(4):e151.