



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Influencia de la pandemia COVID-19 sobre la epidemiología de la bronquiolitis aguda



Lorena Bermúdez Barrezueta<sup>a,b,\*</sup>, María Gutiérrez Zamorano<sup>a</sup>, Pablo López-Casillas<sup>a</sup>, Marta Brezmes-Raposo<sup>a,b</sup>, Irene Sanz Fernández<sup>a</sup> y María de la Asunción Pino Vázquez<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>b</sup> Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de octubre de 2021

Aceptado el 30 de noviembre de 2021

On-line el 22 de diciembre de 2021

#### Palabras clave:

Bronquiolitis aguda

COVID-19

Pandemia

Virus respiratorio sincitial

Epidemiología

#### Keywords:

Bronchiolitis

COVID-19

Pandemic

Respiratory syncytial virus

Epidemiology

### RESUMEN

**Introducción:** La pandemia COVID-19 ha modificado la propagación de ciertos virus respiratorios causantes de bronquiolitis aguda. Analizamos la epidemiología de los ingresos por bronquiolitis durante la pandemia COVID-19 en comparación con ocho temporadas epidémicas anteriores.

**Métodos:** Estudio observacional ambispectivo, que incluyó lactantes con bronquiolitis ingresados en un hospital terciario durante dos períodos: pandemia COVID-19 (15 de marzo de 2020 a 31 de agosto de 2021) y pre-pandemia (1 de septiembre de 2012 a 14 de marzo de 2020). Se recogieron características demográficas, clínicas y etiología.

**Resultados:** Ingresaron 510 pacientes por bronquiolitis: 486 en el período pre-pandemia con una media de 61 ingresos por temporada vs. 24 durante la pandemia, observándose una reducción de ingresos del 60,7%. Durante la pandemia, el brote epidémico se inició con retraso abarcando la primavera-verano de 2021. El virus respiratorio sincitial fue el agente etiológico más frecuente en ambos períodos.

**Conclusiones:** Observamos un cambio estacional de la bronquiolitis durante la pandemia COVID-19, probablemente influenciado por las medidas de control frente a SARS-CoV-2.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Influence of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of acute bronchiolitis

#### ABSTRACT

**Introduction:** The COVID-19 pandemic has changed the circulation of some viruses associated with acute bronchiolitis. We analyzed the epidemiology of bronchiolitis admissions during the COVID-19 pandemic compared with 8 previous epidemic seasons.

**Methods:** An observational and ambispective study was performed, including infants admitted with bronchiolitis in a tertiary hospital during 2 periods: COVID-19 pandemic (15th March 2020 to 3rd August 2021) and pre-pandemic (1st September 2012 to 14th March 2020). Demographic, clinical data and etiologies were collected.

**Results:** Five hundred ten patients were hospitalized with bronchiolitis: 486 in the pre-pandemic period with an average of 61 admissions per season vs. 24 during the pandemic, observing a 60.7% reduction in bronchiolitis admissions. During the pandemic, bronchiolitis outbreak was delayed until spring–summer 2021. Respiratory syncytial virus was the most frequent etiological agent in both periods.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [bermudezlorena@hotmail.com](mailto:bermudezlorena@hotmail.com) (L. Bermúdez Barrezueta).

**Conclusion:** We observed a change in the seasonality of bronchiolitis during the pandemic COVID-19, possibly influenced by control measures against SARS-CoV-2.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La bronquiolitis aguda (BA) es la infección respiratoria de vías bajas más frecuente en lactantes y su primera causa de hospitalización. El principal agente etiológico es el virus respiratorio sincitial (VRS) que suele presentar un patrón epidemiológico estacional muy característico, con picos de máxima incidencia durante los meses de invierno. Un 10 a 20% de los casos pueden estar producidos por otros virus<sup>1</sup>.

La pandemia por COVID-19 ha originado una modificación en la epidemiología de los virus respiratorios comunes, observándose cambios en la presentación estacional de la BA en algunos países del mundo<sup>2-5</sup>. El objetivo del presente estudio es analizar la epidemiología de los ingresos por BA durante la pandemia por COVID-19 en comparación con temporadas epidémicas anteriores.

## Métodos

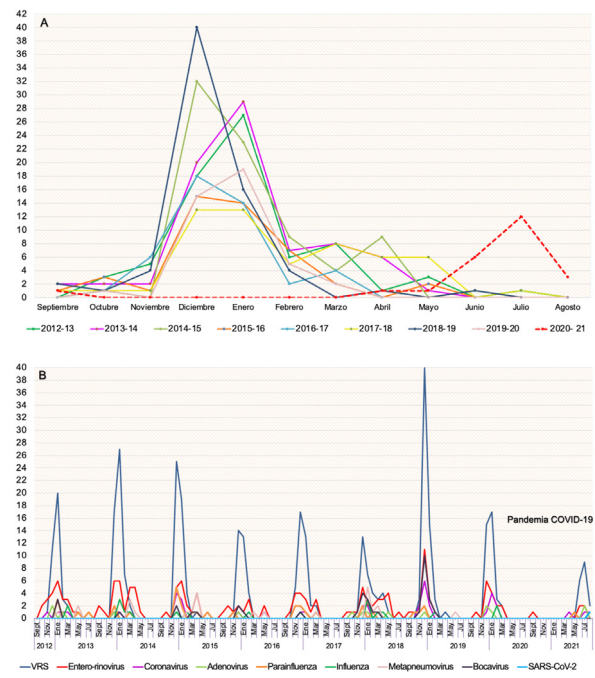
Estudio observacional, ambispectivo, que incluyó a niños menores de dos años ingresados por BA en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se trata del Servicio de Pediatría de un hospital de tercer nivel que ofrece cobertura de asistencia sanitaria especializada y de cuidados críticos a 95.960 niños menores de 14 años de un área de la Comunidad de Castilla y León, España.

Desde el 15 de marzo de 2020 hasta el 31 de agosto de 2021 (pandemia COVID-19), se incluyeron de forma prospectiva a todos los lactantes que ingresaron con diagnóstico de BA según los criterios de McConnochie<sup>6</sup>, que considera BA al primer episodio de dificultad respiratoria que cursa con sibilancias y/o estertores crepitantes y está precedido por un cuadro catarral de vías altas, que afecta a niños menores de dos años. Se realizó comparación con ocho temporadas epidémicas anteriores, desde el 1 de septiembre de 2012 hasta el 14 de marzo de 2020 (período pre-pandemia), incluyéndose de forma retrospectiva a los pacientes con diagnóstico de BA al alta, según la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9 o CIE-10 (códigos: 466.11, 466.19, J21.0, J21.1, J21.8, J21.9), con exclusión de aquellos niños que no cumplieran los criterios de McConnochie mencionados.

Durante los dos períodos se investigó la etiología en muestras de lavado nasofaríngeo con las siguientes pruebas de diagnóstico molecular: Luminex<sup>®</sup> NxTAG Respiratory Pathogen Panel (Luminex Molecular Diagnostics, Toronto, Canada) o FilmArray Respiratory Panel (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT, USA). Estas pruebas detectaron 17 virus y 3 bacterias: VRS, adenovirus, coronavirus (229E, HKU1, OC43 y NL63), metapneumovirus humano, enterovirus/rinovirus, influenza (A, A/H1, A/H1-2009, A/H3), influenza B, parainfluenza (1, 2, 3 y 4), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* o *Bordetella pertussis*. Además, durante la pandemia se realizó prueba RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2.

Se recogieron características demográficas, comorbilidades, manifestaciones clínicas, etiología y presencia de coinfecciones virales.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS 27.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.). Para el análisis de variables continuas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para variables categóricas el test exacto de Fisher o Ji cuadrado de Pearson.



**Figura 1.** A: Número de hospitalizaciones por bronquiolitis aguda por mes y temporada epidémica. En línea discontinua se observa el pico de incidencia tardío de bronquiolitis aguda durante la primavera-verano de 2021. B: Virus respiratorios detectados con técnicas moleculares durante las temporadas estudiadas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del centro (número de registro PI 20-1902).

## Resultados

Un total de 509 pacientes con diagnóstico de BA ingresaron durante el período de estudio. En la época pre-pandemia se produjeron 485 ingresos con una media de 61 hospitalizaciones por temporada epidémica. El inicio y final de cada temporada transcurrió desde octubre hasta abril o mayo, observándose el pico de incidencia durante diciembre o enero.

Durante la pandemia COVID-19, se produjo un único ingreso por BA en septiembre 2020 y no hubo ningún paciente hospitalizado por esta causa durante los meses de otoño-invierno 2020–2021, registrándose el primer caso del brote epidémico en abril 2021. Observamos un retraso en el inicio de la temporada epidémica, que abarcó la primavera-verano, con un pico de incidencia en el mes de julio. Por otra parte, el número de hospitalizaciones fue menor que en las temporadas previas, registrándose un total de 24 ingresos por BA, lo que representa una reducción porcentual de ingresos del 60,7%. La figura 1A muestra el número de ingresos mensuales por BA durante cada temporada epidémica.

En cuanto a la etiología de la BA, se investigó en 491 pacientes, con detección de al menos un virus respiratorio en el 95,3% de los casos. El VRS fue el agente etiológico más frecuente, encontrándose de forma aislada o en asociación con otros virus en el 70,7% de los pacientes, sin observarse diferencias entre los dos períodos.

En la figura 1B se muestra la distribución estacional de los diferentes virus respiratorios a lo largo de las temporadas estudiadas.

**Tabla 1**  
Características demográficas y clínicas de los pacientes durante los dos períodos

	Total n = 509 (%)	Pre-pandemia n = 485 (%)	Pandemia COVID-19 n = 24 (%)	Valor p
Edad (meses)	2,6 [1,4-4,9]	2,6 [1,5-5]	1,6 [0,9-3,3]	0,030
Peso al ingreso (Kg)	5,2 [4,2-6,7]	5,3 [4,2-6,7]	4,3 [3,4-6]	0,038
Sexo masculino	300 (58,9)	286 (58,9)	14 (58,3)	0,951
Peso al nacimiento (g)	3.090 [2.740-3.440]	3.100 [2.745-3.447]	2.910 [2.417-3.351]	0,139
Edad gestacional (semanas)	39 [37-40]	39 [37-40]	37,5 [36,3-39]	0,016
Prematuridad	77 (15,1)	71 (14,6)	6 (25)	0,180
Comorbilidad	42 (8,2)	40 (8,2)	2 (8,3)	0,988
<b>Etiología vírica</b>				
VRS	360 (70,7)	343 (70,7)	17 (70,8)	0,778
Enterovirus/rinovirus	158 (30,9)	153 (31,5)	5 (20,8)	0,222
Coronavirus	42 (8,2)	39 (8)	3 (12,5)	0,449
Parainfluenza	33 (6,5)	32 (6,6)	1 (4,2)	1
Adenovirus	21 (4,1)	19 (3,9)	2 (8,3)	0,274
Influenza	19 (3,7)	19 (3,9)	0	0,615
Bocavirus	37 (7,3)	37 (7,6)	0	0,243
Metapneumovirus	25 (4,9)	25 (5,1)	0	0,625
SARS-CoV-2	1 (0,2)	0	1 (4,2)	0,049
Virus no detectado	23 (4,5)	22 (4,5)	1 (4,2)	1
Prueba no realizada	18 (3,5)	18 (3,7)	0	1
Coinfecciones virales	179 (35)	174 (35,8)	5 (20,8)	0,103
<b>Soporte respiratorio</b>				
Ninguno	51 (10)	49 (10,1)	2 (8,3)	0,010
OBF	264 (51,9)	257 (53,1)	7 (29,2)	
OAF	98 (19,2)	94 (19,3)	4 (16,7)	
VNI	91 (17,8)	81 (16,7)	10 (41,7)	
VMI	5 (1)	4 (0,8)	1 (4,2)	
Ingreso en UCIP	119 (23,4)	108 (22,2)	11 (45,8)	0,008
Días de estancia en UCIP	4,3 [2,9-6,4]	4,1 [2,8-6,2]	6,3 [3,3-8]	0,123
Días de hospitalización	6 [4-8]	6 [4-8]	6,5 [3,3-8]	0,901

Las variables categóricas están expresadas en valor absoluto y porcentaje (%) y las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartílico [RIQ].

OBF: oxigenoterapia de bajo flujo; OAF: oxigenoterapia de alto flujo; VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Observamos que durante el período pre-pandemia, el VRS se detectó habitualmente entre octubre y marzo, mientras que en la pandemia el pico de incidencia se produjo en el mes de julio, registrándose un total de 17 ingresos por esta causa. El enterovirus/rinovirus estuvo presente en todas las temporadas en diferentes épocas del año especialmente entre los meses de septiembre y mayo. Durante la pandemia, el enterovirus/rinovirus fue aislado en cinco de los 24 pacientes ingresados por BA (20,8%), uno de ellos en septiembre de 2020 y los demás en los meses de junio y julio de 2021. Otros virus detectados durante la primavera-verano de 2021 fueron coronavirus OC43 y 229E, adenovirus, parainfluenza 3 y se produjo un ingreso de BA por SARS-CoV-2. Aunque en el período pre-pandemia se aisló metapneumovirus humano, influenza y bocavirus, éstos tres virus no se detectaron durante la pandemia COVID-19. Además, la frecuencia de coinfecciones virales fue menor en el período de pandemia (35,8% vs. 20,8%;  $p=0,103$ ), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Por último, en relación a las características demográficas y clínicas, observamos que los pacientes ingresados durante la pandemia presentaron medianas de edad gestacional, edad y peso al ingreso menores en comparación con el grupo pre-pandemia y se registró mayor proporción de ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y mayor utilización de ventilación mecánica tanto invasiva como no invasiva, siendo estas diferencias estadísticamente significativas entre los dos períodos. La **tabla 1** muestra las características de los pacientes con BA ingresados durante los períodos pre-pandemia y pandemia.

## Discusión

Durante la pandemia por COVID-19 hemos sido testigos de un cambio en el patrón estacional de la BA, tal como lo demuestran los resultados del presente estudio.

Cada año, al llegar el invierno, las infecciones por virus respiratorios se incrementan y los casos de BA crecen hasta alcanzar niveles epidémicos, provocando una importante demanda asistencial con riesgo de saturación del sistema sanitario y gran impacto socio-económico. Sin embargo, durante la temporada de otoño-invierno 2020-2021 observamos que esta enfermedad permaneció prácticamente inexistente en España y otros países<sup>3,5,7-12</sup>.

Nuestros datos muestran una inusual reaparición de casos de BA durante los meses de primavera y verano en un área de España. Este brote tardío también ha sido observado en otros países<sup>13,14</sup>. En Australia, la media de hospitalización por BA en la temporada de otoño-invierno 2020 fue 85,9% menor que la esperada, observándose un repunte de casos por VRS durante la primavera-verano, que superó en magnitud a los picos epidémicos invernales de temporadas anteriores<sup>12,13</sup>. En Francia, el período epidémico de BA se inició con retraso en febrero de 2021, alcanzando su pico máximo a finales de marzo y se extendió hasta junio<sup>14</sup>. Este brote fue menor que otras temporadas pre-pandemia, similar a lo observado en nuestra cohorte de estudio.

En relación a este cambio epidemiológico, la mayoría de los autores coinciden en que las medidas aplicadas para controlar la transmisión de SARS-CoV-2, como higiene de manos, uso de mascarilla y distanciamiento social, han contribuido a reducir la circulación de otros virus respiratorios<sup>2,4,8,12</sup>. La relación temporal entre la relajación de las restricciones sociales en España en mayo de 2021 y la reaparición de virus respiratorios como el VRS, apoyarían esta hipótesis. La obligatoriedad de la mascarilla en espacios cerrados podría haber contribuido a que el brote epidémico sea menor al de otros años, limitando en parte la circulación de ciertos virus lo que explicaría el menor porcentaje de coinfecciones.

Por otra parte, existe la teoría del nicho ecológico de los virus, refiriéndose al lugar que ocupan éstos en el ecosistema, que de forma dinámica varía dependiendo de las condiciones

meteorológicas y de la presencia de otros patógenos. Así, cuando se incorpora un virus estacional, se suele provocar un desplazamiento de otros virus, observándose también interacciones positivas entre ellos<sup>15</sup>. Este fenómeno de competitividad o cooperación entre virus se pone de manifiesto cada año al producirse una disminución de casos por VRS con el inicio de la epidemia de gripe. Sin embargo, el VRS puede coexistir con otros virus como rinovirus o metapneumovirus. Según esta hipótesis, la circulación de SARS-CoV-2 en el año 2020 podría haber desplazado a otros virus, observándose un repunte de infecciones por virus respiratorios comunes al disminuir la incidencia de la COVID-19.

Clásicamente, el patrón temporal de circulación del VRS ha sido relacionado con ciertos factores meteorológicos como bajas temperaturas y humedad relativa alta, condiciones observadas en las estaciones de otoño e invierno en países con climas templados. Sin embargo, nuestros datos demuestran que estas condiciones climáticas no son esenciales para la actividad y difusión de este virus, ya que el pico de incidencia de VRS se desplazó a los meses de primavera-verano sin aparente relación con la climatología.

El presente estudio proporciona información sobre las características de los pacientes durante los dos períodos. Durante la pandemia observamos lactantes con menor edad gestacional, menor edad y peso al ingreso, lo que podría explicar la mayor proporción de ingresos en UCIP. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, dado el pequeño tamaño muestral del grupo hospitalizado durante la pandemia. Sería interesante contar con estudios multicéntricos que analicen las características de los lactantes con BA durante la pandemia COVID-19 para obtener conclusiones adecuadas al respecto.

Aunque algunos autores han especulado sobre la aparición de un brote retrasado de BA en España durante la pandemia por COVID-19<sup>7,8</sup>, en nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que describe este particular fenómeno epidemiológico, aportando resultados del comportamiento estacional de diferentes virus respiratorios a lo largo de varias temporadas en una zona de España. Resultaría de enorme interés continuar con registros similares más amplios durante los próximos años.

La relevancia de nuestros hallazgos radica en las implicaciones que pueden tener para la práctica clínica habitual. Conocer la variación estacional y cíclica de los virus junto con el aprendizaje del efecto que las medidas adoptadas durante la pandemia han tenido sobre la reducción de infecciones respiratorias, resulta fundamental para poder planificar adecuadamente estrategias preventivas y de control de brotes en un futuro. Es necesario mantener sistemas de vigilancia epidemiológica que alerten sobre el patrón de circulación de diferentes virus respiratorios, con la finalidad de optimizar la gestión de los servicios sanitarios que incluye la capacidad de ocupación de las unidades de hospitalización y cuidados intensivos, la adecuada dotación de recursos humanos y materiales, así como la planificación de estrategias de vacunación frente a la gripe o la administración de inmunoprofilaxis para la infección por VRS en grupos de riesgo.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Flores-González JC, Mayordomo-Colunga J, Jordan I, Miras-Veiga A, Montero-Valladares C, Olmedilla-Jodar M, et al. Prospective Multicentre Study on the Epidemiology and Current Therapeutic Management of Severe Bronchiolitis in Spain. *Biomed Res Int*. 2017;2565397. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2565397>.
- Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Santos Lumertz M, et al. Early Impact of Social Distancing in Response to Coronavirus Disease 2019 on Hospitalizations for Acute Bronchiolitis in Infants in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2071–5. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1458>.
- Curatola A, Lazzareschi I, Bersani G, Covino M, Gatto A, Chiaretti A. Impact of COVID-19 outbreak in acute bronchiolitis: Lesson from a tertiary Italian Emergency Department. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:2484–8. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25442>.
- Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. Impact of Coronavirus Disease 19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2199–202. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1475>.
- Van Brusselen D, De Troeyer K, Ter Haar E, Vander Auwera A, Poschet K, Van Nuijs S, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr*. 2021;180:1969–73. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-03968-6>.
- McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child*. 1983;137:11–3.
- Flores-Pérez P, Gerig N, Cabrera-López MI, de Unzueta-Roch JL, Del Rosal T, Calvo C. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021. Online ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.012>.
- Rius-Peris JM, Lucas-García J, García-Peris M, Tomás PE, Manuel Sequí-Canet J, González de Dios JG. [Consequences Of Covid-19 Pandemic Over Acute Bronchiolitis Hospitalizations In The Center And East Of Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.06.008>. Online ahead of print.
- Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España 2021. [Consultado 15 Sep 2021]. Disponible en <https://vgripe.isciii.es/inicio.do>.
- Guedj R, Lorrot M, Thibault Lecarpentier J, Leger P-L, Corvol H, Carbal J. Infant bronchiolitis dramatically reduced during the second French COVID-19 outbreak. *Acta Paediatr*. 2021;110:1297–9. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.15780>.
- Nascimento MS, Baggio DM, Fascina LP, do Prado C. Impact of social isolation due to COVID-19 on the seasonality of pediatric respiratory diseases. *PLoS One*. 2020;15. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0243694>, e0243694.
- Britton PN, Hu N, Saravanos G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:e42–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30307-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30307-2).
- Eden J.-S, Sikazwe C, Xie R, Deng Y.-M, Sullivan S.G, Michie A, et al. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *medRxiv*. 2021.07.21.21260810. DOI: 10.1101/2021.07.21.21260810.
- Santé Publique France. Bronchiolite. Bilan de la surveillance 2020-2021. 23/06/2021. 2021:1-2. [Consultado 15 Sep 2021.] Disponible en: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/366930/3126191>.
- Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *PNAS*. 2019;116:27142–50. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1911083116>.