

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Análisis comparativo de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral en menores de 6 meses con y sin nirsevimab en Baleares (2022-2023 y 2023-2024)



Jordi Reina ^{a,*}, Ane Iturbe ^a, Julia Viana-Ramírez ^a, Guida Sbert ^b, Jaume Carrasco ^b y Joaquín Dueñas ^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de abril de 2024

Aceptado el 23 de julio de 2024

On-line el 2 de septiembre de 2024

Palabras clave:

Virus respiratorio sincitial

Nirsevimab

Otros virus respiratorios

RESUMEN

Introducción: Desde 2023 se comercializa en España un anticuerpo monoclonal (nirsevimab) dirigido específicamente frente a la forma preF del VRS. Se ha analizado el impacto de la inmunización tardía en la población < 6 meses como causa de otras infecciones respiratorias con necesidad de visita hospitalaria.

Material y métodos: Se ha comparado de forma prospectiva la etiología viral de las infecciones respiratorias agudas diagnosticadas en las temporadas 2022-2023 y 2023-2024, y en esta última temporada entre los receptores y no receptores de nirsevimab. La cobertura provisional global fue del 77% de la población.

Resultados: En la temporada 2022-2023 se detectaron 303 < 6 meses con una infección respiratoria aguda (IRA), mientras que en la temporada 2023-2024 fue de 278 menores (un 19% menos). La positividad en la primera temporada fue del 79,9%, frente al 70,5% de la temporada actual. Se ha observado una diferencia significativa en la detección de VRS entre ambos grupos y una disminución del 82,9% de casos en la temporada actual. De los 278 casos de < 6 meses detectados en la temporada 2023-2024, 192 (69,1%) recibieron inmunización con nirsevimab y 86 (30,9%) no la recibieron. El porcentaje de positividad en los inmunizados fue del 69,3%, frente al 73,3% de los no inmunizados. Se han observado diferencias significativas en las detecciones de VRS y gripe entre ambos grupos.

Conclusiones: La inmunización a los < 6 meses con nirsevimab ha mostrado una reducción significativa de infecciones por VRS en comparación con la temporada anterior. No parece, sin embargo, que pueda disminuir las infecciones por otros virus respiratorios.

© 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Comparative analysis of acute respiratory infections of viral etiology in children under 6 months with and without nirsevimab in the Balearic Islands (2022-2023 and 2023-2024)

ABSTRACT

Keywords:

Respiratory syncytial virus

Nirsevimab

Other respiratory viruses

Introduction: Since 2023, a monoclonal antibody (nirsevimab) specifically directed against the preF form of RSV has been marketed in Spain. The impact of late immunization in the population < 6 months as a cause of other respiratory infections requiring a hospital visit has been analyzed.

Material and methods: The viral etiology of acute respiratory infections (ARIs) diagnosed in the 2022-2023 and 2023-2024 seasons has been prospectively compared, and in this last season between recipients and non-recipients of nirsevimab. Global provisional coverage was 77% of the population.

Results: In the 2022-2023 season, 303 < 6 months with an ARI were detected, while in the 2023-2024 season there were 278 minors (19% less). The positivity in the first season was 79.9% compared to 70.5% in the current season. A significant difference has been observed in the detection of RSV between both

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).

groups and a decrease of 82.9% of cases in the current season. Of the 278 cases <6 months detected in the 2023–2024 season, 192 (69.1%) received immunization with nirsevimab and 86 (30.9%) did not receive it. The percentage of positivity in those immunized was 69.3%, compared to 73.3% in those not immunized. Significant differences have been observed in the detections of RSV and influenza between both groups. **Conclusions:** Immunization at <6 months with nirsevimab has shown a significant reduction in RSV infections compared to the previous season. It does not seem, however, that it can reduce infections by other respiratory viruses.

© 2024 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) fue descubierto en 1955, designado como *chimpanzee coryza agent* y asociado con bronquiolitis en los niños en 1957^{1,2}. Es el causante de patologías respiratorias agudas (bronquiolitis y neumonías) que se presentan preferentemente de forma epidémica en los meses invernales. Aunque puede afectar a toda la población, su impacto patológico es mucho mayor en la población infantil (<5 años) y en la de mayor edad (>65 años). De este modo se calcula que es el responsable del 22% de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en la población infantil. En un estudio mundial de 2015 se calculó que el VRS causaba 33,1 millones de IRA al año, determinando cerca de 3,2 millones de hospitalizaciones y unos 59.000 fallecimientos hospitalarios en menores de 5 años^{2,4}. Además, en los menores de 6 meses el VRS causa alrededor de 1,4 millones de hospitalizaciones y cerca de 27.300 fallecimientos anuales³.

Hasta hace un año no se disponía de ninguna medida preventiva para hacer frente a las infecciones por VRS, de modo que la mayoría de los niños padecían la infección de forma natural⁴. Sin embargo, en 2023 se comercializó en España un anticuerpo monoclonal (nirsevimab) dirigido específicamente frente al «sitio cero (Φ)» (altamente conservado) de la forma pref del VRS^{5–7}. Los diferentes ensayos clínicos han demostrado una eficacia cercana al 85% en la prevención del ingreso hospitalario y en la UCI de los pacientes infectados por el VRS, así como un descenso significativo de la carga global de enfermedad (asistencia a centros de salud y urgencias hospitalarias)^{8–11}.

No hay estudios sobre la etiología viral de las IRA que afectan a la población inmunizada con nirsevimab; por ello, se ha analizado el impacto de dicha inmunización sobre la necesidad de visita hospitalaria (carga en urgencias) debida a IRA en la población menor de 6 meses. Se ha comparado la etiología viral de las IRA diagnosticadas en las temporadas 2022–2023 y 2023–2024, y en esta última temporada entre los receptores y no receptores del monoclonal anti-VRS.

Material y métodos

En Baleares la inmunización frente al VRS se realizó de forma tardía a partir del 27 de noviembre de 2023 (semana 48). Los nacidos desde el 1 de abril hasta esta fecha se inmunizaron en sus correspondientes centros de salud, y los nacidos a partir de ella, se inmunizaron tras su nacimiento en los diferentes hospitales^{12,13}. La cobertura provisional global fue del 77% de la población diana.

Desde el 27 de noviembre de 2023 hasta el 31 de marzo de 2024 se estudiaron prospectivamente todos los menores de 6 meses que acudían a urgencias con una IRA (bronquiolitis o similar); a cada uno se le tomaba un aspirado nasofaríngeo y se remitía al laboratorio en un medio de transporte. La detección de los diferentes virus respiratorios se realizó mediante una RT-PCR en tiempo real comercial (Allplex Respiratory Assay, Seegen), que detecta de forma simultánea y diferencia 18 virus respiratorios distintos. En la temporada

Tabla 1

Comparación entre los virus detectados en menores de 6 meses con infección respiratoria aguda

	2022-2023 (n=303)	2023-2024 (n=278)
Rinovirus	78 (25,7)	49 (17,6)
Metapneumovirus	11 (3,6)	39 (14,0)
Coronavirus OC43	2 (0,6)	21 (7,5)
VRS	111 (36,6)	19 (6,8)
Virus influenza	19 (6,2)	18 (6,4)
SARS-CoV-2	0	15 (5,3)
Parainfluenzavirus 3	1 (0,3)	13 (4,6)
Adenovirus	9 (2,9)	10 (3,5)
Bocavirus	2 (0,6)	6 (2,1)
Enterovirus	7 (2,3)	4 (1,4)
Parainfluenzavirus 4	2 (0,6)	2 (0,7)
Negativos	61 (20,1)	82 (29,5)
Positivos	242 (79,9)	196 (70,5)

Número de pacientes (%). Solo hubo un virus por paciente.

En la temporada 2022–2023 no se pudieron incluir los casos positivos a SARS-CoV-2.

2022–2023 la detección del SARS-CoV-2 se realizó por una técnica distinta e independiente del resto de los otros virus respiratorios y no se han incluido los positivos. Se compararon los resultados con los obtenidos en la temporada 2022–2023. Solo se ha estudiado la etiología viral de estas infecciones, sin su relación con el posible ingreso hospitalario que pudieran comportar.

Resultados

La evolución epidemiológica de las detecciones de VRS en toda la población pediátrica (<15 años) estudiada en ambas temporadas se presenta en la figura 1. La temporada 2022–2023 tuvo una duración de 16 semanas y el pico epidémico máximo fue de 58,8 casos/100.000, mientras que en la actual duró 10 semanas y alcanzó un máximo de 44,1 casos/100.000.

Durante el mismo período de estudio, en la temporada 2022–2023 se detectaron 303 menores de 6 meses con una IRA, mientras que en la temporada 2023–2024 fue de 278 menores (un 19% menos). La detección fue en la primera temporada del 79,9% frente al 70,5% de la temporada actual. Solo hubo una detección de un virus por paciente (tabla 1).

En la temporada 2022–2023 el virus predominante fue VRS (36,6%), seguido de rinovirus (25,7%) y virus influenza (6,2%), detectándose en conjunto 10 virus distintos. En esta temporada no se ha incluido el SARS-CoV-2, ya que se realizó por otra técnica y no se consiguieron los datos de este virus en este grupo de edad. En la temporada actual los virus predominantes fueron rinovirus (17,6%), metapneumovirus (14%), coronavirus OC43 (7,5%), VRS (6,8%) y virus influenza (6,4%), detectándose hasta 11 virus distintos, incluido el SARS-CoV-2 (5,3%). Del total de 242 pacientes con alguna detección viral (casos positivos) en la temporada 2022–2023, el VRS representó el 45,6% y el virus influenza el 7,8%, frente al 9,6% y el 9,1% de la temporada 2023–2024 (196 casos). Se ha observado una

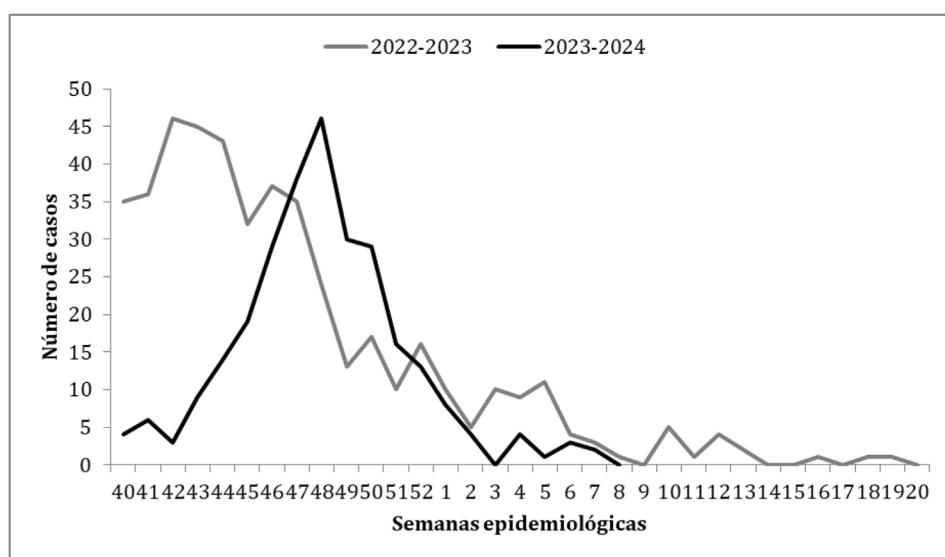


Figura 1. Evolución epidemiológica de las detecciones de VRS en la población infantil total (< 15 años) en las temporadas 2022-2023 y 2023-2024.

Tabla 2

Detección de virus respiratorios en los pacientes menores de 6 meses con infección respiratoria aguda (2023-2024)

	Con nirsevimab (n=192)	Sin nirsevimab (n=86)
Rinovirus	35 (18,2)	14 (16,2)
Metapneumovirus	29 (15,1)	10 (11,6)
Coronavirus OC43	16 (8,3)	5 (5,8)
Virus influenza	11 (5,7)	7 (8,1)
SARS-CoV-2	10 (5,2)	5 (5,8)
Parainfluenzavirus 3	10 (5,2)	3
VRS	8 (4,1)	11 (12,7)
Adenovirus	6	4
Bocavirus	4	2
Enterovirus	3	1
Parainfluenzavirus 4	1	1
Negativos	59 (30,7)	23 (26,7)
Positivos	133 (69,3)	63 (73,3)

Número de pacientes (%). Solo hubo un virus por paciente.

diferencia significativa en la detección de VRS entre ambos grupos y una disminución del 82,9% de casos en la temporada actual.

De los 278 casos de menores de 6 meses detectados en la temporada 2023-2024, 192 (69,1%) recibieron inmunización con nirsevimab y 86 (30,9%) no la recibieron, por rechazo o por no acudir a la consulta (tabla 2). El porcentaje de positividad en los inmunizados fue del 69,3%, frente al 73,3% de los no inmunizados. Los virus predominantes en el grupo inmunizados fueron: rinovirus (18,2%), virus influenza (5,7%), SARS-CoV-2 (5,2%) y VRS (4,1%), mientras que en el grupo no inmunizado los virus más detectados fueron: rinovirus (16,2%), VRS (12,7%), virus influenza (8,1%) y SARS-CoV-2 (5,8%). Se han observado diferencias significativas en las detecciones de VRS y gripe entre ambos grupos. Los 8 casos de VRS en niños inmunizados correspondían a 2 VRS-A (25%) y 6 VRS-B (75%), y los 11 de los no inmunizados, a 4 VRS-A (36,4%) y 7 VRS-B (63,6%).

Discusión

Desde el punto de vista epidemiológico, la temporada actual de VRS ha sido cuantitativamente inferior a la temporada 2022-2023, no solo en cuanto a duración sino a intensidad comunitaria. De este modo, en esa temporada se detectaron 501 casos de infección por VRS, frente a los 280 de la actual (un 44,2% inferior). Estos datos iniciales parecen indicar un primer impacto de la inmunización

universal con nirsevimab a pesar del inicio muy tardío, ya en el pico de la epidemia, y con una cobertura vacunal del 77%, bastante inferior a la media nacional del 91,9% (intervalo entre el 85,7% y el 96,7%)¹⁴. Sin embargo, en la temporada anterior el serotipo VRS-A circuló de forma predominante (70,2%) frente al VRS-B de esta temporada (82,4%); se ha demostrado que este último subtipo afecta a la población infantil de mayor edad¹⁵. Por todo ello, se hace difícil valorar este descenso comparativo global de casos.

Al comparar la etiología viral de los menores de 6 meses entre ambas temporadas se observa que en la temporada 2022-2023 en el 79,9% de estos pacientes se pudo detectar algún virus respiratorio, frente al 70,5% del grupo actual, sin que se observen diferencias estadísticas. Cabe destacar que en la temporada anterior, sin inmunización, el VRS fue el virus más predominante, con 111 casos (36,6%), frente al 6,8% (19 casos) de la temporada actual, lo cual sí muestra significación estadística. De este modo, el VRS representó el 45,8% de todos los virus detectados en la temporada 2022-2023 frente al 9,6% de la temporada actual. El elevado predominio del VRS en la temporada anterior no permitió apenas la circulación de otros virus respiratorios, y en la temporada actual el nicho ecológico dejado por el VRS ha sido ocupado por otros virus, preferentemente por el metapneumovirus¹⁶.

Al analizar el grupo de los menores de 6 meses, objetivo de la inmunización, entre las dos temporadas se observa que en la actual se han detectado 278 casos de forma global, lo cual representa tan solo una disminución del 19,1%. Este dato se refiere solo a este grupo de edad, ya que se ha observado un incremento del 41% de casos en el grupo de 2-5 años; es decir, se comprueba un desplazamiento de la infección por VRS a edades superiores, en las cuales el virus no presenta la misma morbilidad que en los menores de 6 meses⁴.

El nirsevimab es un anticuerpo monoclonal altamente específico frente a la proteína preF del VRS; por ello, no cabría esperar que su administración comportara una disminución o un efecto sobre otros virus respiratorios y, por lo tanto, sobre la enfermedad respiratoria aguda^{6,7}. De este modo, hemos observado que en el 69,3% de los niños inmunizados se pudo detectar algún virus respiratorio (incluyendo el VRS), frente al 73,3% de los niños no inmunizados, lo cual parece indicar que la inmunización no previene o evita la infección respiratoria por otros virus que no sean el VRS. Drysdale et al.¹¹ en el estudio fase 3b HARMONIE reportan una reducción del 58% en la incidencia de hospitalización por enfermedad del tracto respiratorio inferior por cualquier causa, incluyendo otros virus respiratorios. Nuestro estudio solo es etiológico y se ha rea-

lizado con pacientes que acudieron a urgencias con un cuadro de IRA, sin que se haya analizado si las otras infecciones respiratorias virales determinaron o no su ingreso hospitalario.

Los virus respiratorios que han infectado a ambos grupos son prácticamente los mismos, es decir, los que circulaban en ausencia del VRS. El rinovirus y el metapneumovirus han sido los detectados con mayor frecuencia en ambos grupos. El virus influenza A parece haber infectado algo más (8,1% frente al 5,7%) a los pacientes no inmunizados, pero no significativamente. El mayor impacto, como cabría esperar, ha sido el de la detección de VRS, aunque solo hay una diferencia de 3 casos entre ambos grupos, y los porcentajes de detección (4,1% frente al 12,7%) sí muestran significación estadística. Así pues, en el grupo inmunizado el nirsevimab presentaría una efectividad vacunal del 95,9%. De todos los casos positivos detectados en el grupo inmunizado, el VRS representó tan solo el 6% (8/133), frente al 17,4% (11/63) del grupo no inmunizado. Es decir, la inmunización tardía ha permitido una reducción significativa del número de casos en ese grupo y además a nivel global a partir de iniciarse este proceso preventivo.

Los ocho casos de niños inmunizados con nirsevimab e infección por VRS probablemente podrían corresponder a fallos vacunales (carga viral ct < 26), a que la efectividad del monoclonal no supera el 85%⁵⁻⁷, o a mutantes de escape resistentes al mismo. Sin embargo, los estudios realizados sobre estos mutantes, preferentemente el VRS-B, han mostrado una circulación inferior al 1% del total, y no parece haberse modificado en las últimas temporadas¹⁷. Este dato es lógico, dado que hasta ahora el VRS circulaba libremente sin ninguna presión inmunológica humana; por ello a partir de ahora deberán vigilarse las características moleculares de los VRS detectados en la población inmunizada¹⁸.

A pesar de su implantación tardía, la inmunización universal con nirsevimab a los menores de 6 meses en Baleares ha mostrado una reducción significativa de infecciones por VRS en comparación con la temporada 2022-2023. No parece, sin embargo, que pueda disminuir las infecciones por otros virus respiratorios, especialmente por metapneumovirus, que parece que podría ocupar su nicho ecológico tras su drástica eliminación, y que podría prevenirse mediante una inmunización común con el VRS¹⁹. Deberá evaluarse, en las siguientes temporadas, si los nuevos virus respiratorios que van ocupando el nicho del VRS presentarán tasas de hospitalización semejantes o inferiores a este virus. En nuestro estudio, el nirsevimab solo redujo las visitas a urgencias en un 19%, ya que acudían por otras etiologías virales. Es muy importante seguir vigilando tanto epidemiológica como virológicamente las siguientes temporadas epidémicas del VRS con inmunización universal completa, para conocer el impacto real del nirsevimab en la población lactante menor de 6 meses de edad.

Financiación

No se ha recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no presentar ningún tipo de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation properties and characterization. Am J Hyg. 1957;66:281–90, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119901>.
- Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. Am J Hyg. 1957;66:291–300, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119902>.
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EA, Shabir A, Shi T, et al. Global, regional and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. Lancet. 2017;390:946–58, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938).
- Martinón-Torres F, Mirás-Carballal S, Durán-Parrondo C. Early lessons from the implementation of universal respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with long-acting monoclonal antibodies, Galicia, Spain, September and October 2023. Euro Surveill. 2023;28:2300606, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.49.2300606>.
- Rocca A, Biagi C, Scarpini S, Dondi A, Vandini S, Pierantoni L, et al. Passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in children: Where are we now? Int J Mol Sci. 2021;22:3703, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22073703>.
- Reina J, Iglesias C. Nirsevimab: hacia la inmunización universal de la población infantil frente al virus respiratorio sincitial. Vacunas. 2023;24:68–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2022.10.10.002>.
- European Medicines Agency (EMA). Product information Beyfortus (nirsevimab) [consultado 20 Mar 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf
- Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. N Engl J Med. 2020;383:415–25, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>.
- Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. N Engl J Med. 2022;386:837–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2119275>.
- Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. N Engl J Med. 2023;388:1533–4, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2214773>.
- Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. N Engl J Med. 2023;389:2425–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2309189>.
- Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Grupo de trabajo: utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa, Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, julio de 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/sincitial.htm>
- Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, Couceiro JA, Otheo E, Launes C, et al. Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in children. Statement of Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (SEIP). An Pediatr (Engl Ed). 2023;99:257–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpede.2023.09.006>.
- Recomendaciones de utilización de nirsevimab para la temporada 2024-2025. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo de 2024. Disponible en: Recomendaciones.nirsevimab.temporada.2024.2025.trasCSP.18mar2024.pdf.
- Reina J, Ferrés F, Iñigo A, López-Corominas V. Distribución etaria de las infecciones respiratorias agudas causadas por el virus respiratorio sincitial. Rev Esp Pediatr. 2016;72:191–2.
- Feng Y, He T, Zhang B, Yuan H, Zhou Y. Epidemiology and diagnosis technologies of human metapneumovirus in China: A mini review. Virol J. 2024;21:59, <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-024-02327-9>.
- Wilkins D, Langedijk AC, Lebbink RJ, Morehouse C, Abram ME, Ahani B, et al. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: An analysis of observational study sequencing data. Lancet Infect Dis. 2023;23:856–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00062-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00062-2).
- Peeples ME, Thongpan I. Nirsevimab-resistant respiratory syncytial virus strains are rare but there. Lancet Infect Dis. 2023;23:773–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00137-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00137-8).
- Wen X, Suryadevara N, Kose N, Liu J, Zhan X, Handal LS, et al. Potent cross-neutralization of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus through a structurally conserved antibody recognition mode. Cell Host Microbe. 2023;31:1288–300, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2023.07.002>.