

COVID-19. Razones para el optimismo

Avaro Daschner, Madrid 10.08.2020



MedEvo

Llevamos varios meses de pandemia y nos hemos acostumbrado a las malas noticias. Los políticos se escudan en los científicos y los científicos en sus predicciones. Ya que los expertos siempre lo serán en su campo y la especialización creciente de prácticamente todos los campos científicos arriesga conclusiones reduccionistas, frecuentemente no quedan claros los objetivos reales. Las noticias ocasionan preocupación y miedo, lo que hace más fácil tomar medidas drásticas ante nuevos datos que parecen justificarlos. Hemos tenido una ola epidémica importante y ahora estamos hablando de una segunda ola, que ya ha llegado o en el mejor de los casos está por venir. Pero la evidencia no está tan clara si tomamos como evidencia lo que realmente somos capaces de observar. Se juega con los números como a cada uno le justifique sus intereses. Esto ocasiona roces entre gobierno y oposición, entre unos partidos políticos y otros, siendo el fenómeno internacional y no solo de nuestro país. Otros países ya ponen cuarentenas y trabas para viajeros procedentes de España o algunas de sus regiones. En estos tiempos mandan los números, lo que conlleva el riesgo inherente de solo reflejar aspectos muy concretos y no ser puestos en contexto más amplio.

Aunque la ciencia siempre hace el esfuerzo de acercarse a la verdad, la interpretación de los hallazgos y la relevancia de los mismos siempre deja lugar a visiones diferentes y ocasionalmente contrarias. Cuando uno busca activamente otras perspectivas de la gestión de la ciencia entorno al COVID-19, se topa, entre otros, con los grupos rápidamente etiquetados de negacionistas o seguidores de ideas de la conspiración, que intentan dar otra visión a las evidencias y los datos. Son rápidamente callados por las fuerzas mayoritarias. La razón es que se mezclan argumentos científicos contrarios a la visión oficialista con otros políticos y poco científicos; son por ello grupos muy vulnerables que no consiguen alcanzar a difundir adecuadamente sus ideas. Y curiosamente es muy difícil toparse con artículos periodísticos críticos en el mejor sentido de la palabra, que ofrezcan argumentos tan válidos como aquellos que usan los científicos oficiales. Por todo esto vemos crecer unas ideas que se hacen dogmáticas, así como unos tabúes, que son seguidos por la gran mayoría de científicos, y finalmente por la población.

Así que me gustaría compartir unas ideas que no son más que un trabajo de observación e investigación de datos, de bibliografía, de evidencia que explique mejor lo que realmente he vivido y veo. Soy de la opinión de que, igual que filosóficamente el razonamiento y la búsqueda de la verdad deben ser siempre posteriores a las vivencias, a lo que se puede ver y observar, en el caso de esta pandemia deberíamos seguir las mismas premisas. Es difícil justificar que hay que “ver” la infección o el virus, y precisamente la ciencia nos ha ayudado mucho a “ver” con antelación ese virus casi “invisible” mediante la detección de su ARN con métodos diagnósticos, con modelos epidemiológicos, etc. Pero disponemos de muchos números, de experiencias propias (entorno sanitario, privado) y no debemos de olvidar que también disponemos de experiencias científicas previas (modelos epidemiológicos, inmunológicos, etc. previos). No me considero un experto ni en epidemiología, ni en virología y tampoco en inmunología, pero me atribuyo los suficientes conocimientos metodológicos y capacidad crítica para hacer una evaluación algo más holística (esa palabra con connotaciones recientemente tan peyorativas), que, a mi entender, falta en el manejo de la crisis y de la psicología de la gente. Mi trayectoria

multidisciplinar, sobre todo en el campo de la Medicina Evolucionista me ayuda a unir conocimientos básicos y conceptos de especialidades tan diferentes.

Los aspectos que guían mis ideas hacia el optimismo y que me gustaría transmitir se basan en tres líneas de argumentación que se unen a un modelo completo que se ajusta bastante a lo que hemos vivido, sobre todo a la primera ola y a la situación actual (incluso los números actuales oficiales). Son brevemente **1. un modelo más realista de inmunidad; 2. un modelo en el que recibe una importancia prioritaria la dosis infectiva, lo que desemboca finalmente en 3. un abordaje muy diferente del umbral de inmunidad de rebaño**. Curiosamente todo ello no es de mi invención, es decir, no estoy diciendo nada nuevo, ya se conocían aspectos similares en otras epidemias, en otras enfermedades infecciosas respiratorias (ver ejemplo (1))e incluso existen suficientes evidencias en esta misma pandemia. Pero cuando los asesores científicos, que conocen todas estas posibilidades, tienen que decidir entre un modelo y otro alternativo, existen tendencias inherentes a nuestro método científico que desembocan en una inclinación a asumir lo peor, basada en descartar aquello que no se puede demostrar y alegando la incertidumbre cuando no hay evidencia palpable. Y el problema surge porque nuestro sistema científico se basa en aceptar las hipótesis solo cuando se pueden demostrar. Como casi nada en esta pandemia nueva se puede demostrar con tanta rapidez, solo valen las explicaciones mecánicas unidimensionales que nos llevan a que no tendremos un modelo en el que quepan todos los datos y experiencias si no nos atrevemos a idear un modelo en el que cuadre lo visto hasta ahora (hasta que otro modelo mejor lo desbanque). Mi idea no es en ningún caso desbanicar el método científico cuando es capaz de aplicarse, pero cuando no podemos demostrar ciertos aspectos por falta de métodos o consideraciones éticas, debe darse más importancia al sentido común, a los modelos teóricos e hipótesis cuando son capaces de explicar y predecir los acontecimientos.

¿Cuál es la experiencia, la evidencia?

Hemos vivido una ola epidémica en toda regla. He trabajado en un hospital con una capacidad de unas 400 camas de casi todas las especialidades que se incrementó durante unas semanas hasta 550 camas ocupadas con pacientes diagnosticados de COVID-19. Además la gran mayoría del personal sanitario se dedicó a atender a los pacientes y sus familiares. Es cierto que algunos estaban ingresados por otros motivos y se infectaron y seguro que un número indeterminado estaba ingresado con diagnóstico de COVID-19 mientras que otra patología era la prioritaria. Lo mismo es posible en el caso de los fallecidos, donde se conoce la polémica de morir *con* COVID-19 o morir *por* COVID-19. Pero la experiencia era real, como ha sido el gran número de sanitarios contagiados con la enfermedad, en una proporción claramente superior a la de la población del entorno, con o sin medidas adecuadas de protección, que aquí no son tema a debate. No puedo hablar de las residencias de mayores, porque no lo he vivido, aunque sí indirectamente viendo muchos de los pacientes ingresados procedentes de las residencias afectadas y hablando con los familiares de sus respectivas situaciones, que las conocemos también más o menos por los medios de comunicación. Así, la zona de Madrid ha sido muy castigada con muchos casos. También aquí no solo dispongo de la información mediática, sino de los familiares de los pacientes, colegas etc.

Lo inesperado

Llama entonces soberanamente la atención cuando salen los primeros **estudios de seroprevalencia**, del hospital, nacionales e internacionales, que coinciden en mostrar valores muy bajos, muy por debajo de los esperado (2, 3). A nivel mundial se ha establecido la necesidad de inmunidad de entre el 60 y 70% de la población para que una epidemia se considere

controlada; se considera que con estos valores la probabilidad de contagio se vuelve muy baja (inmunidad de rebaño), definiendo ese número como **umbral de inmunidad de rebaño**. Cuando se analizan los datos de seroprevalencia que se obtienen en diferentes poblaciones rápidamente se concluye que “estamos muy lejos de la inmunidad de rebaño” y se sigue postulando que solo la vacuna nos va a salvar de la epidemia y aún a día de hoy organismos oficiales postulan frecuentemente que podemos erradicar la enfermedad del planeta (ejemplo https://www.cgcom.es/sites/default/files//u183/n.p._consideraciones_cgcom_ante_evolucion_coronavirus_26_02_20_0.pdf).

Posteriormente han salido a la luz estudios de contagios intrafamiliares en Alemania y otras regiones del mundo, en los que se describe una probabilidad muy baja de contagio entre familiares que viven juntos (aún en invierno/primavera!), pero de nuevo las conclusiones se basan en estudios serológicos.

Pues yo no me he quedado tranquilo, porque cuando no me cuadran los números, no me cuadran. **¿Cómo es posible que, con una facilidad impresionante de contagio inicial, con cuadros severos, con un número muy importante de enfermos y asintomáticos con PCR positivos, haya una tan baja positividad en los estudios serológicos? ¿Por qué hay tanto contagio en determinadas situaciones y tan poco contagio en otras?** Así que me puse a investigar en esa línea, pues mi evidencia y mi hipótesis son: me espero un porcentaje de inmunidad mucho más alto, porque para mí es un casi-dogma: **una infección deja huella en el sistema inmune en lo que llamamos habitualmente “inmunidad”**.

Posibilidades: 1. El test serológico no es adecuado. NO está en mis manos investigarlo. 2. Si postulo inmunidad, podría ser con otro mecanismo. Y aquí he encontrado estudios muy interesantes. Puedo resumir que es muy probable que la inmunidad frente al SARS-CoV-2 sea principalmente celular(4). Por un lado, se detectaron células T específicas en pacientes que sobrevivieron al virus SARS-CoV-1 después de, al menos, 13 años tras la infección, cuando en muchos de estos pacientes ya no se detectaban anticuerpos específicos(5). Otros estudios encontraron células T específicas productoras de IFN- γ en pacientes con COVID-19 leve o con un fenotipo citotóxico, incluso en familiares de pacientes con COVID-19 cuando éstos no tenían inmunidad humoral (anticuerpos) o eran asintomáticos (aún sin publicar: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.21.20132449v1>, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.174888v1>). Y aún más, otros estudios han encontrado un número elevado de sujetos con células T CD4+ y CD8+ específicas, incluso si no han estado expuestos a COVID-19, postulando una posible reactividad cruzada con infección por otros coronavirus prevalentes que producen cuadros catarrales(5). Y finalmente publicaciones muy recientes demuestran la existencia de células T de memoria pre-existentes CD4+ en sujetos no expuestos a SARS-CoV-2 demostrando a su vez reactividad cruzada con otros coronavirus humanos prevalentes que ocasionan cuadros catarrales(6, 7). Queda la duda de si esta inmunidad celular protege de la infección posterior, pero **asumiendo plausibilidad biológica** diría que no tendría sentido evolutivo producir y mantener una respuesta celular si no es anticipando una posibilidad de re-infección y una ventaja evolutiva en la historia de los organismos.

Junto con la experiencia de que los enfermos más graves y los fallecidos son los que producen niveles más elevados de anticuerpos, se puede hipotetizar que la respuesta inmune es proporcional al daño producido al organismo y el riesgo anticipado por el mismo. Así, se produciría una respuesta celular específica en casos más leves y una respuesta humoral añadida en casos más graves, que sería mayor y con una duración más larga según la gravedad del

cuadro. Esto tiene sentido evolutivo y biológico, ya que la respuesta inmune es muy costosa y existen varios mecanismos evolucionados que adaptan las respuestas inducidas a las necesidades estimadas por el organismo.

Ahora llevamos un mes con “brotes” y “rebrotos”, y se van produciendo cada vez más. Los números crecen y las autoridades nacionales e internacionales responden. Algunos se percatan de que hay pocos enfermos y muchos asintomáticos, a lo que se responde que es porque se testa más. Cuando hago saber que me llama la atención los números bajos (en relación a la población) en Madrid en comparación con otros lugares en España, se me contesta que en Madrid la gente está más concienciada con las medidas preventivas. **¿A nadie se le ocurre pensar que en Madrid queda mucha menos población por infectar?**

Me voy a las páginas de estadísticas, donde en tiempo casi-real se ven casos y fallecidos (<https://g.co/kgs/jPtqCg>). Me llama entonces la atención el número tan bajo de fallecidos, que es el dato estadístico con menos sesgo. Además se puede comparar con la ola de marzo/abril e incluso teniendo en cuenta el posible desfase de semanas entre diagnóstico y fallecimiento.

Pero paro para ofrecer la **primera noticia buena** (que cuadra con lo que vemos): **considero muy probable que el grado de inmunidad en las zonas que han sufrido la ola sea mucho más alto.**

Pero no me quedo satisfecho, los números actuales no me preocupan, me preocupan aquellos organismos que sacan conclusiones que considero dudosas. Pero aún no me cuadra todo. En la primera ola hubo una alta contagiosidad, que es la que me apoya en pensar que estamos mucho más cerca de la inmunidad de rebaño de lo que traducen los estudios de seroprevalencia y guían a la versión oficial (basado únicamente en unos números y no en unas consideraciones de plausibilidad). Existen en España otras comunidades y regiones que no han sufrido tal ola inicial, con menos casos y posiblemente menos inmunidad en la población. **¿Por qué hay ahora una ratio baja de enfermos y también fallecidos, incluso teniendo en cuenta que se está rastreando y testando más?**

(Debo hacer aquí un inciso, ya que es desde luego posible que el virus ya no sea el mismo, que haya mutado, que sea más contagioso en unas regiones que en otras o en diferentes momentos, pero es poco probable su relevancia en tan poco tiempo y asumo que las mutaciones que sufre el virus no cambian de forma significativa su contagiosidad.)

Desde el inicio me llamaba la atención la alta contagiosidad en hospitales, residencias, algunas familias o eventos y la baja tasa de contagio en general, tal y como ha quedado patente en los estudios de seroprevalencia. Pero incluso aplicando la posibilidad ya apuntada de un bastante mayor número de infectados asintomáticos, parece como si se tratara de dos escenarios diferentes: uno de alta infectividad con enfermedad más severa y otra, más común, de contagios con enfermedad leve e infecciones asintomáticas. Es como si fueran dos enfermedades diferentes lo que estamos viendo con un denominador común: la PCR.

Me puse a repasar todo lo relacionado a la dosis infectiva inicial y en relación con COVID-19 hay pocos datos. Los estudios disponibles describen la carga viral que se mide cuando se intenta cuantificar la PCR en esputo, garganta o fosa nasal. Algunos estudios apuntan a que una carga viral elevada se asocia con mayor severidad(8, 9), pero no siempre, pues hay niños o asintomáticos con altas cargas virales. El problema es que no es posible conocer el momento exacto de la infección y **su dosis infectiva inicial**, que es la que va a condicionar los primeros pasos de interacción virus-hospedador y las primeras respuestas inmunológicas. Los datos de

los que disponemos proceden siempre de un momento indeterminado desde el inicio de la infección hasta la obtención de la muestra, cuando el virus ya se está replicando en el organismo.

Así que hay que ir a experiencias previas. Hay experiencias en múltiples modelos de enfermedad infecciosa en humanos y en animales, en los que estudios experimentales han podido confirmar que la gravedad de la enfermedad se asocia a esa dosis infectiva inicial. Incluso hay un estudio experimental en humanos, donde la administración controlada de virus de la gripe ha podido también demostrar este efecto(10), que, por otro lado, parece bastante lógico. Y sin olvidar la relevancia de factores individuales de susceptibilidad biológica. Por lo que mi **hipótesis basada en la evidencia (clínico-epidemiológica), aunque no se haya podido demostrar aún, es que la severidad de la enfermedad es una función de la dosis infectiva inicial con el virus.**

Esto explicaría la transmisión con mayores dosis iniciales en lugares cerrados (más cercanía, más tiempo de exposición a aerosoles), en lugares donde ya hay enfermos (sobre todo hospitales, residencias de mayores) y mayor grado de severidad (independiente incluso de los otros factores de riesgo conocidos) y explicaría por qué ahora, en verano, además de las medidas de distanciamiento etc. la probabilidad de infección grave es bastante más baja, muy probablemente porque las dosis infectivas iniciales sean más bajas. Es decir, **la segunda buena noticia es que la probabilidad de exposición a dosis infectiva alta es mucho más baja** que en marzo/abril, aunque se contabilicen numerosos contagios y sin menospreciar los números de ingresados y fallecidos. Volviendo al símil de las dos enfermedades: aunque sigue habiendo contagios con enfermedad, el contagio por enfermedad grave es muy baja.

Pero, interesándome por buscar experiencias en relación con la susceptibilidad biológica a la infección, encontré otra pieza clave del puzzle-modelo. Se trata de estudios basados en modelos epidemiológicos teóricos, que incluyen unas variables, que según mi conocimiento hasta ahora no se han tenido en cuenta suficientemente.

El ya famoso número R_0 se define como el número **medio** de infecciones causado por un individuo infectado en una población susceptible. Muchas de las decisiones se toman entorno a la variación de este número en el tiempo, pero el problema de interpretación resulta muy probablemente porque hablamos de un número medio y este no refleja la realidad. Se conoce, al igual que en muchas otras infecciones, que unos pocos individuos infectados transmiten con gran eficacia el virus a muchos, mientras que muchos infectados transmiten el virus con menos eficacia(11). Existe una asimetría y en casos extremos se habla de eventos de **supercontagios**. Esto se puede deber a situaciones en los que existe una predisposición biológica de determinados individuos, pero también ocurre cuando estos individuos tienen una muy alta conectividad social. De nuevo solo hay que ver los datos en residencias de mayores, en hospitales y también lugares cerrados de ocio.

La asimetría de contagiosidad se puede estimar y lo que resulta muy interesante y relevante es su aplicación al umbral de inmunidad de rebaño. Cuando se aplican coeficientes de variación realísticos en modelos teóricos, este umbral de 60-70% baja drásticamente y el modelo matemático no es muy difícil de interpretar(12). Si en plena ola de contagio y antes del confinamiento muchos hemos estado expuestos inicialmente al virus, se habrían infectado sobre todo aquellos con mayor predisposición (conectividad social y/o predisposición biológica), mientras que, de la población restante, por un lado, estaría el grupo que tenía una baja probabilidad de infectarse y transmitir y que probablemente seguirá en la misma línea y por otro estaría ahora el grupo de los ya infectados, pero asintomáticos (ver arriba). Así se espera que cuando aparezca de nuevo el virus, no queden muchos por infectar, al menos no aquellos

supercontagiadores. Que quede claro que no estoy diciendo que ya no se infecta gente, o que incluso pueda enfermar gente con un cuadro grave o incluso fallecer, pero estamos hablando ya de probabilidades mucho más bajas y que se asemejan a más probabilidades de morbi-mortalidad de otras enfermedades respiratorias infecciosas conocidas. Volviendo al símil de arriba, los brotes y rebrotes y la “segunda ola” pertenecen a esa otra faceta mucho más leve del SARS-CoV-2 en zonas donde ya ha habido previamente una ola.

Cabe aquí resumir también brevemente un trabajo muy interesante de Beldomenico en el que el autor añade al modelo de supercontagio la idea de que las altas dosis infectivas iniciales producen con más probabilidad cargas virales más altas, emitiéndose más partículas víricas al entorno y, por tanto, produciendo una cascada de fenómenos de supercontagio(13). Cuando dejo pasar esta idea por mi experiencia inicial, la valoración y los números antes y después de la ola, encaja como la llave en una cerradura para explicar el funcionamiento de esta pandemia.

Esto nos lleva a la **tercera buena noticia, que concluye los tres conceptos descritos y nos dice que las zonas que habían sido muy afectadas en la primera ola podrían ya tener inmunidad de rebaño.**

Y ni siquiera he considerado aquí una creciente posibilidad debatida, que según las regiones puede haber una inmunidad (celular) protectora en una proporción significativa de la población que ha estado expuesta previamente a otros coronavirus humanos (ver arriba)(5, 6, 14). Hay que tener mucha precaución con la interpretación de los números que leemos, pues es muy importante diferenciar entre zonas ya afectadas previamente y otras que no habían tenido una ola importante de ingresos hospitalarios y fallecidos. También hay que destacar las edades de los individuos actualmente afectados: el que la mayoría de los casos actualmente sean jóvenes no solo refleja que son los que tienen actualmente una vida social más activa y que los mayores se distancian más y usan mascarillas de protección, también hay que considerar que en determinadas zonas muchas de las personas susceptibles ya habían sido golpeadas por la primera ola, tal y como predice la implementación de un riesgo heterogéneo inicial.

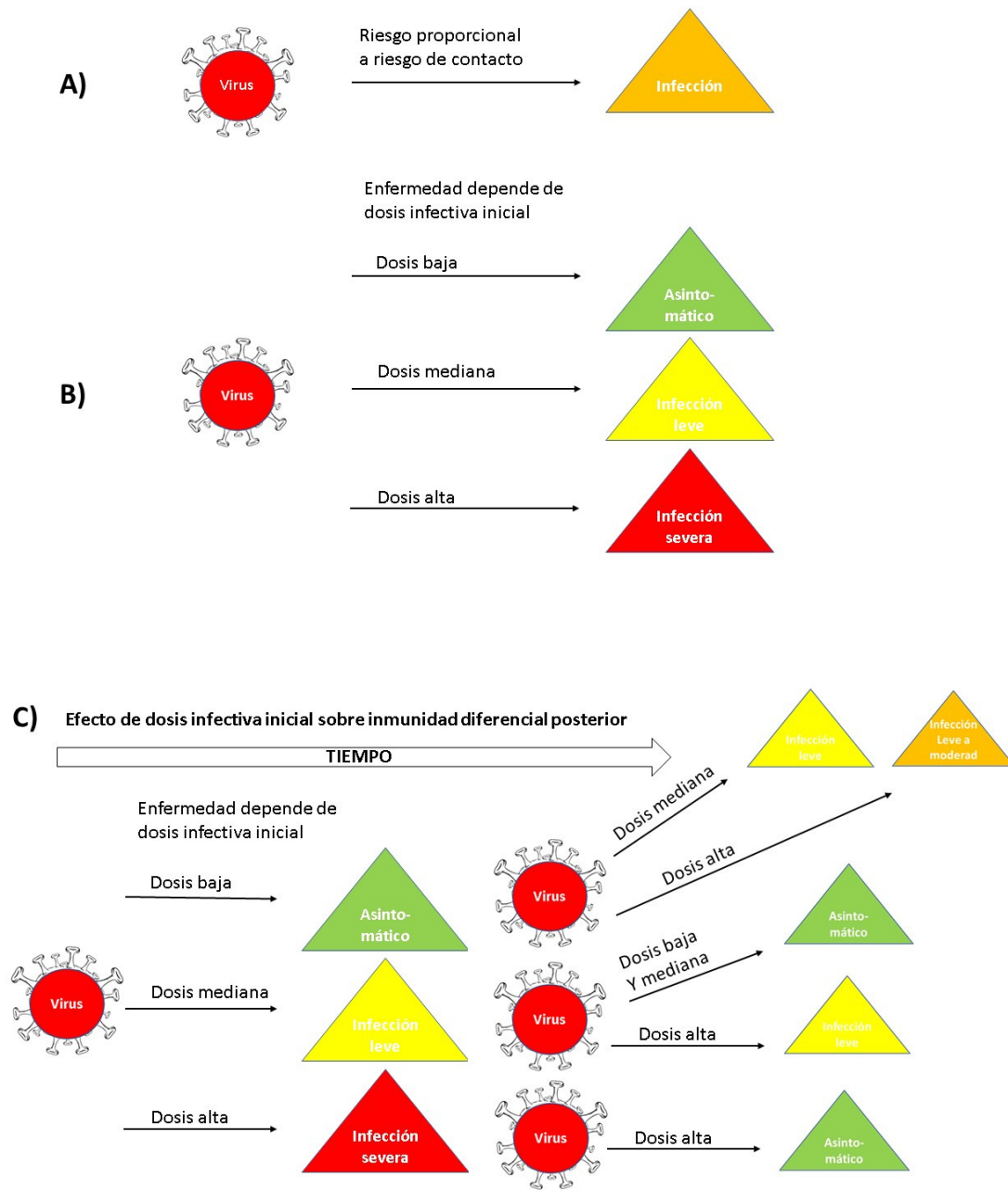
Las medidas diferenciadas de confinamiento en diferentes países desde luego que han dejado numerosas experiencias y estadísticas diferentes, pero no debemos solo valorar la morbi-mortalidad en un espacio de semanas o pocos meses. La valoración a más largo plazo nos guiará a ver cuáles de los modelos se han ajustado más a la realidad.

El modelo propuesto predice que los países que han intentado contener de forma precoz la infección (como Alemania con una mortalidad muy baja) en las primeras fases tendrán más riesgo de sufrir una “segunda” ola epidémica preocupante. Los países que han dejado más libertad inicial como Suecia, estarán con mucha más probabilidad cerca de la inmunidad de rebaño (no medible solo mediante seroprevalencia como se ha querido contestar) y en todos los otros países los riesgos tendrán que ser evaluados de forma local, pues la epidemia no ha azotado a todas las regiones por igual antes de las medidas de contención.

La aplicación de estas ideas es más bonita y práctica: para resumir, hay que decir que **hay una pandemia, pero el peligro de esta pandemia está ligada a la exposición a altas dosis infectivas.** Sin embargo, las medidas gubernamentales de la gran mayoría de los países están orientadas a evitar del todo el virus, sea en carga baja o alta. De hecho, se están rastreando en algunas zonas de forma tan eficaz, que se detectan muchos asintomáticos, lo que eleva el número de casos detectados, pero no necesariamente el peligro si no se interpreta a nivel local.

Se concluye también que, si el riesgo de enfermedad está asociado a la dosis infectiva inicial, **a nivel individual una dosis infectiva baja no solo podría ser un riesgo asumible, sino que, al inducir una respuesta inmune, además protegería de un nuevo contacto con dosis infectivas más elevadas**, lo que podría estar en contradicción con la actitud general de evitar el virus a toda costa (Figura 1). Es interesante anotar un estudio de 1990, en el que en un modelo de infección experimental humano con el coronavirus E229E una re-infección tras un año produjo una infección asintomática con una replicación viral menor que en la primera infección(14). Se podría aplicar el término de hormesis, usado en toxicología y otras disciplinas y que describe que, lejos de ser el riesgo de un evento adverso para la salud una función lineal (cuanta más dosis, más riesgo), la curva se comportaría en forma de J, es decir: a partir de cierta dosis hay una linealidad de dosis-riesgo, pero la curva no parte de cero. Sería más arriesgado a largo plazo una evitación total del virus que una evitación de altas dosis, asumiendo la posibilidad de contacto esporádico. La aplicación de esta última idea presentada podría ser más controvertida y debería ser debatida, teniendo en cuenta el riesgo inicial de cada individuo, el riesgo de exposición a dosis bajas o altas en cada zona y momento, y la discusión de lo que debería ser un **riesgo asumible**, etc.

Figura 1: Dosis infectiva, gravedad de la enfermedad e inmunidad



En **A)**, el modelo básico, en el que el riesgo de enfermedad es proporcional al riesgo de contacto y la gravedad de la enfermedad depende sobre todo de factores de virulencia y del hospedador. En el modelo **B)** se incluye como factor importante de gravedad la dosis infectiva inicial. Asumiendo que en todos los casos se produce una respuesta inmune específica, pero que a su vez depende de la gravedad del cuadro y/o la replicación del virus, se propone el modelo **C)**, que describe como la inmunidad diferenciada protege de nuevas infecciones, siempre que no se pase un umbral desconocido de dosis infectiva. Se predice que en un segundo contacto la dosis infectiva puede ser más elevada que en la primoinfección sin que se produzca enfermedad o solo enfermedad más leve.

Referencias

1. Leung NH, Xu C, Ip DK, Cowling BJ. Review Article: The Fraction of Influenza Virus Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology*. 2015;26(6):862-72.
2. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020.
3. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):911-9.
4. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-501.e15.
5. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020.
6. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020.
7. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, Sidney J, Ramirez SI, Dan JM, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*. 2020.
8. Chen WJ, Yang JY, Lin JH, Fann CS, Osyetrov V, King CC, et al. Nasopharyngeal shedding of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus is associated with genetic polymorphisms. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1561-9.
9. Little P, Read RC, Amlôt R, Chadborn T, Rice C, Bostock J, et al. Reducing risks from coronavirus transmission in the home-the role of viral load. *BMJ*. 2020;369:m1728.
10. Memoli MJ, Czajkowski L, Reed S, Athota R, Bristol T, Proudfoot K, et al. Validation of the wild-type influenza A human challenge model H1N1pdMIST: an A(H1N1)pdm09 dose-finding investigational new drug study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):693-702.
11. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*. 2005;438(7066):355-9.
12. Gomes MGM, Corder RM, King JG, Langwig KE, Souto-Maior C, Carneiro J, et al. Individual variation in susceptibility or exposure to SARS-CoV-2 lowers the herd immunity threshold. *medRxiv*. 2020.
13. Beldomenico PM. Do superspreaders generate new superspreaders? A hypothesis to explain the propagation pattern of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;96:461-3.
14. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. 1990;105(2):435-46.