

monografía

ciclo de  
conferencias y debates en

# ciencias

13.<sup>a</sup> edición

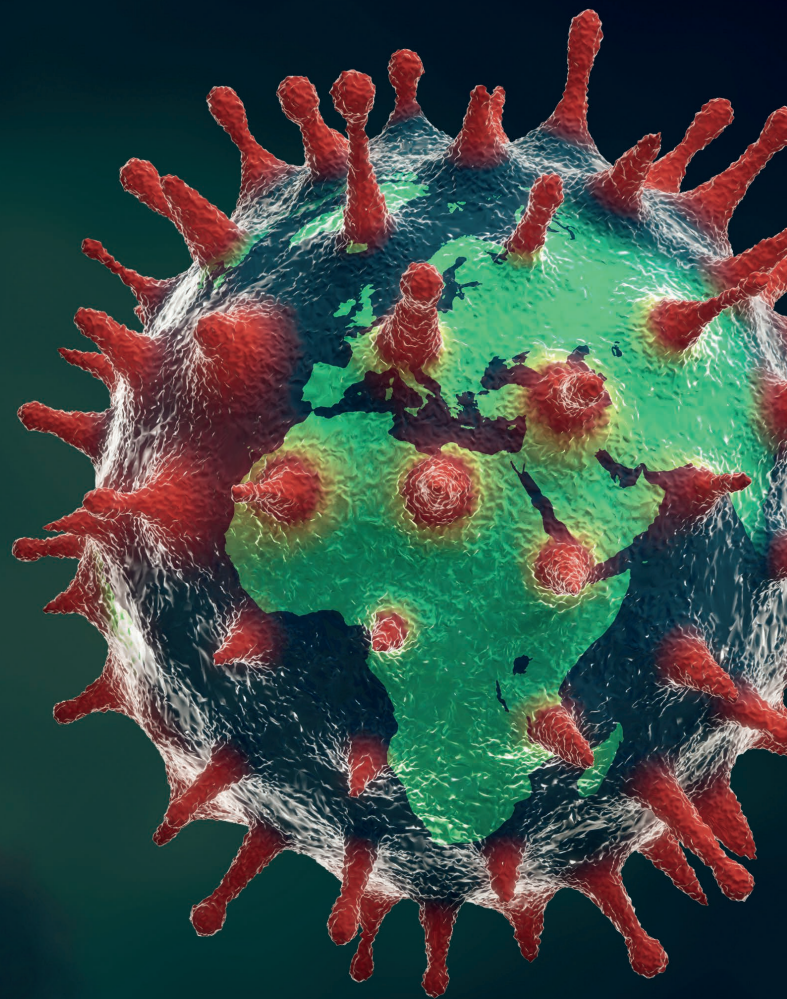
FUNDACIÓN RAMÓN ARECES  
SPRINGER NATURE

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

Lecciones de la COVID-19 para  
prevenir futuras pandemias

## EMERGING INFECTIOUS DISEASES

Learning from COVID-19 to prevent  
future pandemics



FUNDACIÓN  
RAMÓN ARECES

SPRINGER NATURE

monografía

ciclo de  
conferencias y debates en

# ciencias

13.<sup>a</sup> edición

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES  
SPRINGER NATURE



## ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

Lecciones de la COVID-19 para prevenir  
futuras pandemias

## EMERGING INFECTIOUS DISEASES

Learning from COVID-19 to prevent future  
pandemics

Jueves 11 de febrero 2021



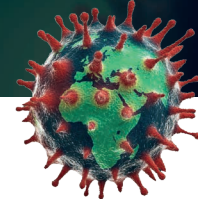
FUNDACIÓN  
RAMÓN ARECES

**SPRINGER NATURE**

© Fundación Ramón Areces  
Vitruvio, 5 - 28006 Madrid (España)  
[www.fundacionareces.es](http://www.fundacionareces.es)

© 2021 Springer Healthcare Ibérica, part of Springer Nature group  
Rosario Pino, 14 - 4ª planta  
28020 Madrid (España)  
Tel.: +34 91 555 40 62  
[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)  
[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Depósito legal: M-17914-2021  
ISBN: 978-84-09-31251-1  
Impreso en España – Printed in Spain



# ÍNDICE

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

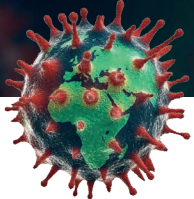
### Lecciones de la COVID-19 para prevenir futuras pandemias

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| PRESENTACIÓN                                                                   |    |
| Federico Mayor Zaragoza                                                        | 4  |
| Soledad Santos                                                                 | 6  |
| INTRODUCCIÓN                                                                   |    |
| Erika Pastrana                                                                 | 7  |
| CONFERENCIAS                                                                   |    |
| EL VIRUS SARS-CoV-2 Y SU PATOGENESIS COMPARADO CON LOS CORONAVIRUS SARS Y MERS |    |
| Dr. Bart L. Haagmans                                                           | 10 |
| PERSPECTIVA CLÍNICA: LA PANDEMIA DE COVID-19 EN NIÑOS                          |    |
| Dra. Cristina Calvo                                                            | 17 |
| EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19, ¿SABREMOS CONTROLAR EL SARS-CoV-2?               |    |
| Prof. Rosalind Eggo                                                            | 23 |
| DEBATE                                                                         |    |
| Dr. Bart L. Haagmans, Dra. Cristina Calvo, Prof. Rosalind Eggo                 | 29 |

## EMERGING INFECTIOUS DISEASES

### Learning from COVID-19 to prevent future pandemics

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PRESENTATION                                                                          |    |
| Federico Mayor Zaragoza                                                               | 33 |
| Soledad Santos                                                                        | 35 |
| INTRODUCTION                                                                          |    |
| Erika Pastrana                                                                        | 37 |
| LECTURES                                                                              |    |
| THE SARS-CoV-2 VIRUS AND ITS PATHOGENESIS COMPARED TO THE SARS AND MERS CORONAVIRUSES |    |
| Dr. Bart L. Haagmans                                                                  | 40 |
| CLINICAL PERSPECTIVE: THE PANDEMIC OF COVID-19 IN CHILDREN                            |    |
| Dra. Cristina Calvo                                                                   | 46 |
| EPIDEMIOLOGY OF COVID-19, WILL WE KNOW HOW TO CONTROL SARS-CoV-2?                     |    |
| Prof. Rosalind Eggo                                                                   | 52 |
| DEBATE                                                                                |    |
| Dr. Bart L. Haagmans, Dra. Cristina Calvo, Prof. Rosalind Eggo                        | 58 |



# Presentación

La Organización Mundial de la Salud declaró la COVID-19 como pandemia universal en marzo de 2020. A pesar de que el efecto devastador de esta pandemia nos hace pensar que es una tragedia aislada y única, la prevalencia de enfermedades infecciosas eleva el riesgo de que volvamos a enfrentarnos a un evento similar en el futuro próximo. En las últimas décadas hemos visto cómo enfermedades provocadas por virus animales han saltado a la especie humana; el último, el SARS-CoV-2, virus responsable de la COVID-19.

El riesgo de que patógenos similares, residentes en animales en la actualidad, infecten a la especie humana en el futuro es muy elevado. Desde que se detectaron los primeros casos de COVID-19, en diciembre de 2019, la investigación médica y biológica se ha volcado en el estudio del virus y la enfermedad que causa. El desarrollo acelerado de tratamientos, vacunas y cambios en el comportamiento humano y de la sociedad ha ayudado a reducir el número de afectados y de muertes causadas por el virus.

En esta conferencia se apuntan los principales avances que han permitido entender **cómo el SARS-CoV-2 provoca la enfermedad y el tratamiento de la COVID-19**; asimismo, se discuten los aspectos epidemiológicos que fueron determinantes para que la COVID-19 se convirtiera en una pandemia universal y las lecciones que ayudarán a prevenir que las enfermedades infecciosas se conviertan en futuras pandemias.

Es de nuevo un placer celebrar una edición más del **ciclo de conferencias** que surge de la colaboración entre la **Fundación Ramón Areces y Springer Nature**. En esta ocasión, la reunión se celebra virtualmente y de forma telemática, por motivos obvios; en cualquier caso, estoy seguro de que el próximo año volveremos a reunirnos en la sede de la Fundación Ramón Areces y podremos celebrar de forma presencial este encuentro con científicos tan distinguidos y dedicados al estudio de temas que están en la frontera del conocimiento, como es el caso de esta pandemia a la cual ahora estamos intentando enfrentarnos.

Considero muy importante que se hable de posibles lecciones que nos deja la COVID-19 para tratar de prevenir futuras pandemias. La palabra prevención es clave para la Fundación Ramón Areces, y ya desde el año 1975 este término ha tenido un gran peso para nuestra institución. Desde nuestros orígenes destacamos la necesidad de promover la investigación científica e impulsar los sistemas de cuidados sanitarios para favorecer la prevención.

Una prueba más de nuestra apuesta decidida por la prevención es que empezamos atendiendo a la bioquímica perinatal para la prevención, mediante el diagnóstico adecuado y el tratamiento oportuno, de una serie de metabolopatías que, si no se abordan adecuadamente en el momento del nacimiento, ya es demasiado tarde porque se convierten en muchos casos en trastornos irreversibles.

En el momento actual es fundamental volver a pensar en esta idea de “*fenómenos irreversibles*”, sobre todo por la trayectoria que están adoptando algunos desastres anunciados y la falta de capacidad para hacerles frente; ecológicamente el mundo está dirigiéndose hacia el desastre.

Don Ramón Areces, el fundador de esta institución, ya decía hace muchas décadas algunas cosas que son perfectamente aplicables a nuestra realidad actual. Ponía especial énfasis en la necesidad de dedicar todos los medios al alcance para prevenir o paliar todo el sufrimiento humano. Y en ese fin se ha centrado gran parte del trabajo desempeñado por la Fundación Ramón Areces desde su creación, sobre todo, prestando un especial interés a las enfermedades infrecuentes. Se ha puesto un empeño extraordinario en la investigación de nuevas opciones que hagan posible prevenir o paliar estas enfermedades, con el fin de mitigar el sufrimiento humano.

En estos momentos contamos ya con una sólida y amplia experiencia en la lucha contra la infección por el SARS-CoV-2 y la COVID-19, desde que se documentaron hace más de un año los primeros casos en la población china de Wuhan. Nos hemos dado cuenta de que ahora estamos sujetos a una situación que hace algunas décadas no existía, como es la globalidad y la gran movilidad humana.

Cuando yo era joven estábamos expuestos a epidemias mucho más agresivas que la del virus SARS-CoV-2 (como la viruela, la varicela, la tuberculosis o la rubeola), que se han ido superando gracias a exitosas y continuadas campañas de salud pública, de vacunación, y con tratamientos oportunos. Se han logrado limitar extraordinariamente estas epidemias con el paso de los años.

Sin embargo, ahora tenemos un deber de memoria y debemos asumir que en el momento actual las epidemias se transformarán muy rápidamente en pandemias. Esto es así por el inmenso tráfico humano, con una movilidad global extraordinaria que, a pesar de ofrecernos grandes ventajas, comporta riesgos para la salud humana. Solo hay que hacer una mínima comparación entre el tráfico humano que se podía registrar en un país como España hace unas seis o siete décadas (en los años 50 del siglo pasado, por ejemplo) con el existente en los años inmediatamente anteriores a la pandemia de coronavirus, siendo el turismo un factor crucial que se ha de tener especialmente en cuenta. En este contexto, no cabe la menor duda de que cualquier brote epidémico se transformará casi de forma inmediata en una pandemia.

Por este motivo, me resulta especialmente interesante y necesaria esta sesión monográfica, que viene a reafirmar el compromiso de colaboración de la Fundación Ramón Areces y Springer Nature. Nos resulta muy grato cooperar con esta compañía, de gran prestigio internacional. Esperamos continuar con este acuerdo, que permite realizar sesiones como esta, de las que surgen lecciones, experiencias basadas en la sabiduría y el conocimiento, consejos y pautas que ayudan a hacer frente de forma progresiva y con éxito a estas pandemias que, presumiblemente, en lo sucesivo serán más frecuentes.

Sin duda, ahora es especialmente necesario poner en común y analizar los grandes obstáculos que existen a nivel mundial para actuar debidamente y a tiempo en la prevención y detección de estas crecientes amenazas.

Prevenir y mitigar los efectos de estas pandemias es un deber y una necesidad. A partir de ahora, no cabe duda de que deberá haber también una acción social que acompañe a estas medidas. A diferencia de lo que sucedía hace años, los ciudadanos tienen en estos momentos una mayor capacidad para expresarse libremente y para asumir pautas razonables. Y, de la misma forma, las autoridades científicas y sanitarias deben dejar en evidencia y señalar a todos los irresponsables, a aquellos que ponen en peligro la salud de los demás con sus actividades insolidarias e insensatas, siendo indispensable destacar la importancia del delito contra la salud, de forma que realmente sea considerado como una falta el incumplimiento de las normas y pautas sabiamente establecidas y encaminadas a prevenir y paliar las consecuencias de la COVID-19.

*Federico Mayor Zaragoza*  
Presidente del Consejo Científico  
de la Fundación Ramón Areces  
Madrid



Bienvenidos a la decimotercera conferencia-debate resultado de la colaboración entre la **Fundación Ramón Areces** y el **grupo Springer Nature**, dedicada este año a las “**ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES. Lecciones de la COVID-19 para prevenir futuras pandemias**”.

**T**ras un año complejo, en el que todos hemos aprendido a convivir con la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, queremos reflexionar sobre aquellos aspectos de la situación actual que nos pueden ayudar a prevenir futuras pandemias. Aunque nos gustaría pensar que la presente situación es una tragedia aislada y única, la prevalencia de las enfermedades infecciosas eleva el riesgo de que volvamos a enfrentarnos a un evento similar en un futuro próximo.

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades estadounidense (*U.S. Center for Disease Control and Prevention*), el 75% de las enfermedades infecciosas emergentes están provocadas por virus que residen en animales y saltan a la especie humana; en las últimas décadas hay numerosos ejemplos: sida, virus del Ébola, SARS, H1N1 y, ahora, SARS-CoV-2.

Este año es la primera vez que repetimos temática en estas conferencias. Fue en 2013 cuando tuvimos la oportunidad de aprender, gracias al Prof. Albert Osterhaus, sobre los posibles virus emergentes y las estrategias de intervención para prevenirlos. En este ciclo revisaremos lo que se sabe del SARS-CoV-2, de la enfermedad que provoca y cómo estudiar su propagación a través de modelos matemáticos.

Para todo el equipo de **Springer Nature** es una gran satisfacción continuar la colaboración con la **Fundación Ramón Areces** un año más. Springer Nature tiene el compromiso de apoyar la respuesta global a la COVID-19, y lo hace al permitir el acceso rápido y directo a las publicaciones sobre los últimos avances científicos. Hemos facilitado el acceso gratuito a más de 70.000 artículos, capítulos de libros y otras obras a través de nuestras plataformas, y hemos publicado más de 14.000 nuevos artículos relacionados con la COVID-19.

Desde Springer Nature agradecemos la valentía del **Comité Científico** de la Fundación Ramón Areces, representado por los profesores Federico Mayor Zaragoza y José María Medina, por haber entendido la necesidad de difundir los últimos avances de esta pandemia tan actual de la mano de tres ponentes de prestigio a nivel mundial. Agradecemos también el compromiso de la Fundación con la difusión de la mejor ciencia y del conocimiento social a través de las Conversaciones *online*, que este año han abordado tanto temas específicos de la COVID-19 como los efectos de esta pandemia y cómo está afectando a nivel económico, psicológico y educativo a la población en nuestro país.

Un año más, damos las gracias al Director General de la Fundación, Sr. Raimundo Pérez-Hernández y Torra, y al Sr. Manuel Azcona, Director de Comunicación, por su confianza en nosotros para organizar estas jornadas. Y, cómo no, nuestro agradecimiento a los ponentes **Bart L. Haagmans**, **Cristina Calvo** y **Rosalind Eggo** por su disponibilidad para participar en esta conferencia. Y, por último, felicitar a **Erika Pastrana**, Directora Editorial de las revistas *Nature*, por la moderación de este evento.

Esperamos que disfrutéis de esta experiencia tanto como nosotros.

**Soledad Santos**  
Directora Editorial España y Portugal,  
Springer Healthcare,  
a Springer Nature Business



# introducción



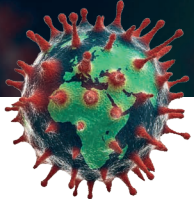
*Erika Pastrana*

Editora ejecutiva de Nature Research,  
Nueva York, EE.UU.

Erika Pastrana es licenciada en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid y se doctoró en Neurociencia en la Universidad Autónoma de Madrid, donde investigó los mecanismos que promueven la regeneración axonal en modelos animales de lesiones del sistema nervioso. Tras su tesis doctoral, Erika realizó su trabajo posdoctoral durante cuatro años en la Universidad de Columbia, en Nueva York, estudiando la neurogénesis y los mecanismos de progresión de linaje neuronal en ratones adultos.

Comenzó su carrera editorial en 2010 como redactora en *Nature Methods*, donde se encargó del área de las neurociencias, trasladándose en marzo de 2014 a la revista *Nature Communications* como *Team Manager*. En abril de 2017 comenzó como *Executive Editor* dentro de la división de *Nature Research Journals* y, en 2019, como *Editorial Director* de las revistas *Nature* siendo responsable de la gestión y la dirección editorial de ciencias aplicadas y química, que incluyen *Nature Biotechnology*, *Nature Medicine*, *Nature Biomedical Engineering*, entre otras, y más recientemente de *Nature Food*, *Nature Machine Intelligence* y *Nature Computational Science* (lanzamiento en 2021).

Erika forma parte del equipo directivo de *Nature Research* y es responsable del desarrollo y la aplicación de nuevas políticas editoriales, prácticas y flujos de trabajo.



# Introducción

**E**s probable que la ciencia e investigación biomédica nunca antes haya sido tan trascendental, tangible y real como este último año, en el que se está intentando ganar la batalla al SARS-CoV-2. Este virus, por desgracia, ha afectado ya a más de 100 millones de personas en todo el mundo (con cifras que se elevan constantemente y de forma incesante); tan solo en España, en febrero de 2021, ha afectado ya a más de tres millones de personas, causando la muerte de más de 50.000 de ellas.

A pesar de que antes de esta pandemia de coronavirus, hemos vivido recientemente epidemias muy graves, como la del VIH/SIDA, el MERS-CoV o el Ébola, nuestras sociedades no estaban preparadas para combatir a un enemigo que se transmite tan eficientemente como el SARS-CoV-2. Sin embargo, la investigación científica y médica se han intensificado de forma extraordinaria este año con el fin de encontrar una respuesta a este virus, consiguiendo en un tiempo récord e inconcebible anteriormente desarrollar

y comercializar vacunas y tratamientos específicos frente a un patógeno y una enfermedad que apenas conocíamos hace poco más de año.

Para presentar algunos de estos avances, contamos en este foro con la participación de tres expertos de referencia y renombre internacional. En sus presentaciones destacan tanto aspectos esenciales de la patogenia, epidemiología y transmisión de este virus como consejos prácticos para diseñar e implementar estrategias de vacunación a nivel mundial o la revisión de peculiaridades clínicas de esta infección en una población muy particular, como son los niños. También se pone el foco en la prevención y se apuntan recomendaciones básicas a partir de las lecciones aprendidas durante el último año en este ámbito.

Agradecemos a la **Fundación Ramón Areces** que, un año más, mantenga su dedicación y firme compromiso con el avance científico y la divulgación de la ciencia.

# conferencias



## EL VIRUS SARS-CoV-2 Y SU PATOGÉNESIS COMPARADO CON LOS CORONAVIRUS SARS Y MERS

*Dr. Bart L. Haagmans*

Departamento de Virología. Centro Médico Erasmus. Rotterdam. Países Bajos



## PERSPECTIVA CLÍNICA: LA PANDEMIA DE COVID-19 EN NIÑOS

*Dra. Cristina Calvo*

Jefe de Sección. Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España

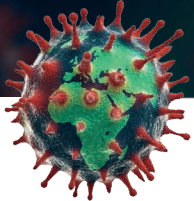


## EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19, ¿SABREMOS CONTROLAR EL SARS-CoV-2?

*Prof. Rosalind Eggo*

Profesora asociada de Modelización de Enfermedades Infecciosas. Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres. Reino Unido





# El virus SARS-CoV-2 y su patogénesis en comparación con los coronavirus SARS y MERS

**Dr. Bart L. Haagmans**

Departamento de Virología. Centro Médico Erasmus. Rotterdam. Países Bajos

Nuestro grupo de investigación se ha centrado en los últimos años en el estudio de la patogénesis de los **coronavirus (CoV)** que están presentes en muchas especies animales y también en humanos. En concreto, en los humanos se han identificado cuatro CoV que circulan por todo el mundo y que suelen causar el resfriado común: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HCoV-HKU-1; además, en la actualidad se ha comprobado que tres CoV zoonóticos inducen infecciones respiratorias graves, y han mostrado una transición de animales a humanos muy eficaz: SARS-CoV (en 2003), MERS-CoV (2012) y SARS-CoV-2 (en 2019, siendo este la causa de la COVID-19).

Pero, *¿por qué el SARS-CoV-2, pero no el MERS-CoV ni el SARS-CoV, ha causado una pandemia?* Y las diferentes variantes que están surgiendo e identificándose en los últimos meses del SARS-CoV-2, *¿qué significan? ¿Están ayudando de alguna forma a posibilitar una transmisión más eficiente de este virus?* Son solo algunas de las muchas dudas que aún plantea este CoV, y que precisan de una urgente respuesta.

## Comparación con MERS-CoV

El **síndrome respiratorio de oriente medio (MERS)** es una enfermedad respiratoria vírica provocada por el coronavirus MERS-CoV, que fue detectado por primera vez en Arabia Saudita en 2012. El MERS-CoV es un coronavirus típico; en la parte exterior del virión se sitúan las proteínas del coronavirus, que resultan trascendentales en la interacción con el receptor.

El dominio A del virus (S1A) se une a los ácidos siálicos, mientras que el dominio B (S1B) interactúa con la dipep-



*Dr. Bart L. Haagmans*

tidil peptidasa 4 (DPP-4). El virus se une al receptor de entrada de la DDP en las células epiteliales respiratorias a través de su proteína espiga, y se ha observado que la proteína espiga MERS-CoV se une de forma selectiva al ácido siálico (Sia) y que los sialoglicoconjugados de la superficie celular pueden servir como un factor de unión<sup>1</sup>. En 2013 se identificó a la DDP como un receptor funcional para el coronavirus humano *Erasmus Medical Center* (hCoV-EMC)<sup>2</sup>, se indicaba también que el uso de la proteína DPP-4 (conservada evolutivamente de diferentes especies), como receptor funcional, proporcionaba pistas sobre el potencial de rango de hospedadores de hCoV-EMC, lo que permitió una mejor comprensión de la patogenia y la epidemiología de este coronavirus humano emergente, y eso facilitó el desarrollo de estrategias de intervención<sup>2</sup>. Aunque la ruta de transmisión de animales a personas no se conoce bien, los

dromedarios son un reservorio importante del MERS-CoV y una fuente animal de infección en los seres humanos. En varios países, como Arabia Saudita, Egipto, Omán y Qatar, se han aislado en dromedarios cepas de MERS-CoV idénticas a las cepas humanas.

Aunque el receptor DDP-4 del MERS-CoV es similar en humanos y dromedarios, la replicación del MERS-CoV es más limitada en los humanos debido probablemente a la falta de expresión de la DPP-4 en el tracto respiratorio superior humano. Este puede ser el factor que ha limitado su transmisión y que esta no sea tan efectiva<sup>3</sup>.

En lo que respecta a la transmisión de persona a persona, el virus no se transmite fácilmente de una persona a otra, a menos que haya un contacto muy estrecho. Y es que este virus tan prevalente en los dromedarios no se transmite con facilidad entre humanos.

La propia curva de evolución de la epidemia del MERS-CoV refleja la dificultad del virus para infectar y transmitirse entre humanos. Desde el año 2012, cuando se identificó el virus, se han descrito múltiples brotes, pero solo se han contabilizado unos pocos miles de casos en humanos. En septiembre de 2018, la Organización Mundial de la Salud reportaba un total de 2.254 casos confirmados de MERS-CoV, que se habían infectado por contacto directo y estrecho con personas o dromedarios infectados. Alrededor de un 80% de los casos humanos se han notificado en Arabia Saudita, y han sido marginales los brotes fuera de Oriente Medio<sup>4</sup>. El reservorio del MERS-CoV en dromedarios y camellos permitiría una eficaz actuación preventiva, con la inoculación de vacunas en estos animales, evitando cualquier posible transmisión a los humanos. El grupo de investigación del Centro Médico Erasmus mostró en ocho dromedarios la eficacia protectora de la MVA-S, una vacuna modificada basada en el ortopoxvirus *Vaccinia Virus Ankara*, que expresa la proteína de la espícula (proteína *Spike*) del MERS-CoV. La vacuna podría reducir el contagio entre animales y de animales a humanos, al disminuir de manera significativa la excreción nasal del virus, y podría proteger a las personas con mayor riesgo de contraer la infección por este virus<sup>5</sup>.

## Peculiaridades del SARS-CoV-2

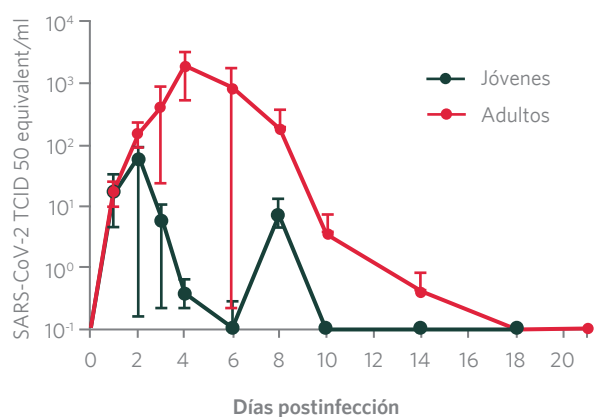
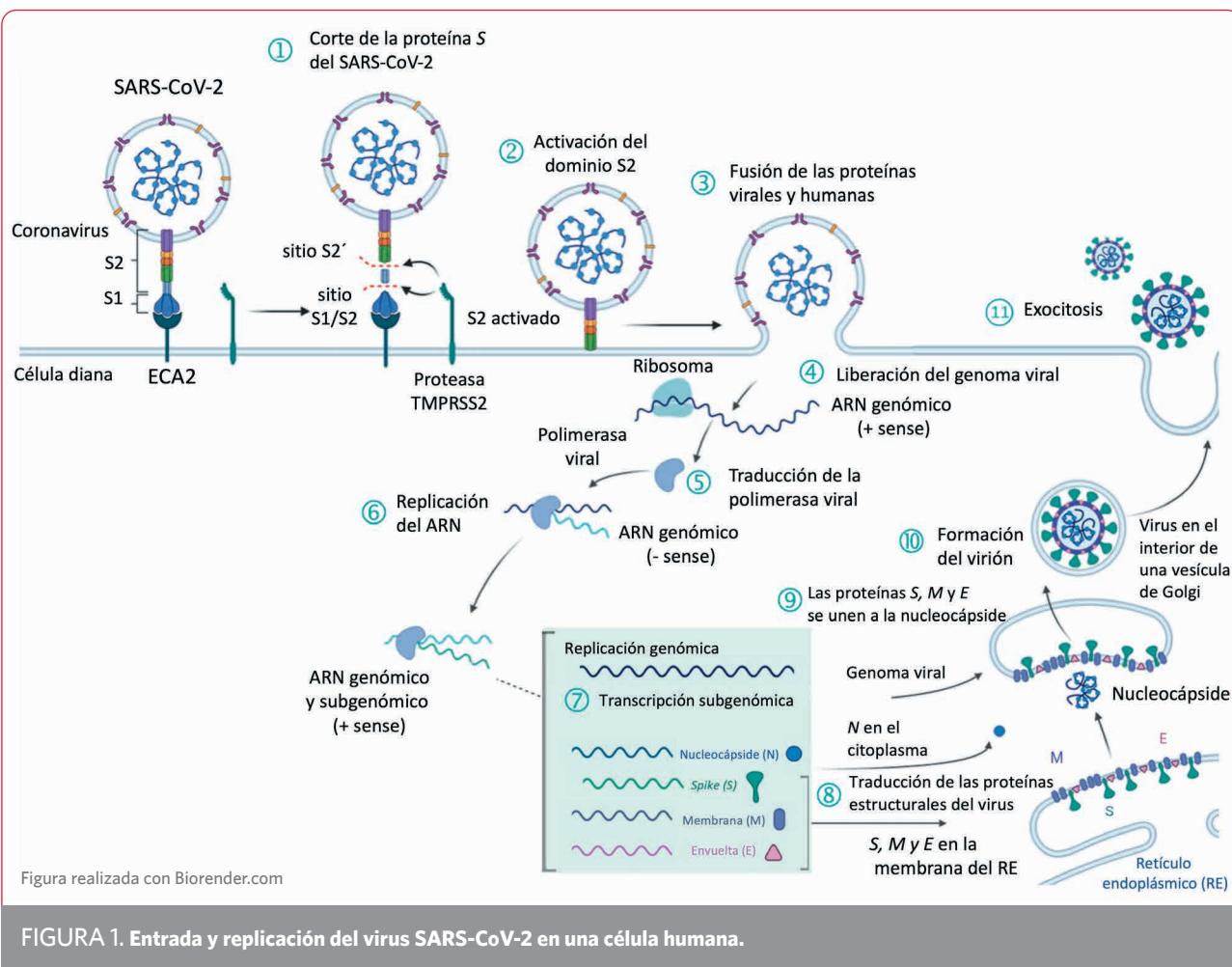
Por desgracia para los humanos, SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como receptor, que está expresado tanto en el tracto respiratorio superior como inferior, principal razón del inmenso impacto pandémico de este virus entre los humanos.

Las primeras investigaciones ya averiguaron que ECA2 era **fundamental** para el nuevo coronavirus. Recientemente se ha descubierto que el patógeno utiliza una **proteína vírica que encaja en la ECA2** como una “llave en una cerradura”. La unión de ambas proteínas permite la entrada del virus y que este pueda replicarse en su interior. La maquinaria celular humana confunde el ARN vírico con el material genético propio, lo que provoca que **desarrolle proteínas virales** como si fuesen proteínas humanas (**Figura 1**)<sup>6</sup>.

Se ha procedido a la identificación y caracterización genética del SARS-CoV-2. Zhou y cols. obtuvieron secuencias genómicas completas de cinco pacientes en una etapa temprana del brote. Las secuencias son casi idénticas y comparten una identidad de secuencia del 79,6% con el SARS-CoV. Además, a nivel de genoma completo, se mostró que este virus es un 96% idéntico a un coronavirus de murciélago. Y se confirmó que SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor de entrada celular (ECA2) que SARS-CoV<sup>7</sup>.

En este contexto, resultaba fundamental comparar la patogenia y el tropismo de SARS-CoV-2, MERS y SARS en modelos de primates no humanos, una tarea que queda contemplada en un estudio de Rockx y cols.<sup>8</sup>.

En este estudio se efectuó una exhaustiva evaluación de los cambios patológicos característicos y la expresión de antígenos del virus en los pulmones de macacos *cynomolgus* inoculados con SARS-CoV-2. Dos de los cuatro animales tenían focos de daño alveolar difuso el día 4 posterior a la inoculación del virus (**Figura 2**)<sup>8</sup>. El carácter histológico del daño alveolar difuso, incluida la necrosis epitelial alveolar y bronquiolar, el edema alveolar, la formación de membranas hialinas y la acumulación de neutrófilos, macrófagos y linfocitos, se corresponde con los análisis patológicos de los casos humanos de COVID-19. En particular, la presencia de sincitios en las lesiones pulmonares es característica de las infecciones respiratorias por coronavirus.



**FIGURA 2. Detección alveolar del virus SARS-CoV-2 en macacos inoculados mediante la técnica de qRT-PCR.**

Reproducido de: Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. Science. 2020;368(6494):1012-5<sup>8</sup>.

Los humanos excretan el SARS-CoV-2 de sus vías respiratorias superiores durante períodos prolongados y, como la *influenza* (pero a diferencia del SARS-CoV de 2002), esta excreción alcanza su punto máximo al inicio de la infección, lo que dificulta la detección de casos y puede poner en peligro la eficacia del aislamiento<sup>8</sup>.

Los autores concluyen que, en comparación con el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 tiene un tropismo distinto para la mucosa nasal, pero también se encuentra en el tracto intestinal, aunque la transmisión por este medio es más limitada que la transmisión por el tracto respiratorio superior.

Las evidencias obtenidas muestran que el SARS-CoV-2 causa una enfermedad similar al COVID-19 en los macacos y proporciona un nuevo modelo para probar estrategias preventivas y terapéuticas<sup>8</sup>.

Un estudio de Lamers y cols. confirma que SARS-CoV-2, usando organoides intestinales humanos, se replica fácilmente en los enterocitos del intestino (tipo de célula abundante en el revestimiento del intestino), lo que deriva en la producción de una multitud de partículas víricas infecciosas a nivel intestinal<sup>9</sup>.

**Los organoides intestinales pueden servir como modelo para comprender la biología y la infectividad del SARS-CoV-2 en el intestino<sup>9</sup>.**

En un estudio de Smits y cols. se apreciaba ya que la lesión pulmonar aguda en macacos envejecidos infectados con SARS-CoV se desarrolla como resultado de una respuesta innata del huésped exacerbada. Estos primates desarrollan patologías más graves que los animales adultos jóvenes, aunque los niveles de replicación vírica son similares<sup>10</sup>.

Estas observaciones recuerdan a algunos aspectos importantes del síndrome de distrés respiratorio agudo, una entidad clínica caracterizada por la aparición de fenómenos inflamatorios y necrosantes del alveolo pulmonar, que se extienden a todo el organismo a través de la circulación sistémica. Se produce una lesión pulmonar aguda caracterizada por inducción de la interleuquina (IL) 1/IL-8/IL-6/IL-10, un fenómeno que está exacerbado aún más en las personas mayores<sup>11</sup>.

## De la infección por SARS-CoV-2 a la COVID-19

Los virus entran en las células e inician la infección al unirse a sus receptores de superficie celular afines. La expresión y distribución de los receptores de entrada vírica regulan su tropismo, determinando los tejidos que están infectados y, por tanto, la patogénesis de la enfermedad. En el caso del SARS-CoV-2, su interacción con ECA2 es fundamental para precisar el tropismo tisular y la progresión desde la infección temprana por el SARS-CoV-2 hasta el desarrollo de la COVID-19.

Al igual que en todos los coronavirus, la entrada de células del SARS-CoV-2 depende de su proteína pico (*Spike*

o S) de 180 kDa, que media dos eventos esenciales: **la unión a ECA2** por la región amino-terminal que requiere la escisión por la furina proteasa, **y la fusión de las membranas virales y celulares**, a través de la región carboxilo-terminal, que requiere la escisión por proteasas adicionales, en concreto, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2). El tropismo del SARS-CoV-2 depende, por tanto, de la expresión de proteasas celulares, así como de ECA2<sup>12</sup>.

Estudios recientes han permitido identificar **tres posibles fases en la evolución** que puede experimentar la infección por SARS-CoV-2:

1. Presintomática/asintomática.
2. Sintomática precoz.
3. Sintomática tardía.

Básicamente, tras la unión del virus a la ECA2, la infección inicial de las células del tracto respiratorio superior puede ser asintomática, pero estos pacientes aún pueden transmitir el virus. Entre aquellos pacientes que desarrollan síntomas, hasta el 90% tendrá neumonitis, causada por una infección de las células del tracto respiratorio inferior. Algunos de estos pacientes progresarán a una enfermedad grave, con alteración de la barrera epitelial-endotelial, hiperinflamación y afectación de múltiples órganos<sup>12</sup>.

Un aspecto diferencial entre la infección por SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 es que, en este último caso, hay asociados con frecuencia fenómenos de coagulación sanguínea.

**En la patogénesis del SARS-CoV-2 en humanos están implicados tanto los alveolos como el sistema vascular.**

En este sentido, se ha podido comprobar que la supresión de la respuesta inflamatoria y la coagulación inducida por SARS-CoV-2 resulta muy beneficiosa, con evidencias consistentes sobre la eficacia obtenida con la dexametasona y los fármacos anticoagulantes en pacientes que se encuentran en la fase sintomática avanzada<sup>12</sup>.

Aunque SARS-CoV-2 es, desde el punto de vista genético, similar a SARS-CoV-1, presenta una serie de características peculiares (diferencias estructurales en sus proteínas de superficie y la cinética de la carga vírica), que explican su mayor tasa de transmisión. En el tracto respiratorio, la carga máxima de SARS-CoV-2 se observa en el momento

del inicio de los síntomas o en la primera semana de la enfermedad, y la disminución subsiguiente a partir de entonces indica el mayor potencial de infección, justo antes o dentro de los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas<sup>13</sup>.

El SARS-CoV-2 genera una amplia gama de manifestaciones clínicas, que van desde una infección leve hasta una enfermedad grave acompañada de una alta mortalidad. En pacientes con infección leve, la respuesta inmune inicial del huésped es capaz de controlar la infección. En una enfermedad grave, la respuesta inmune excesiva conduce a daño orgánico, ingreso en cuidados intensivos y/o muerte. La carga vírica alcanza su punto máximo en la primera semana de infección, luego disminuye de forma gradual, mientras que la respuesta de los anticuerpos aumenta y, a menudo, es detectable el día 14<sup>13</sup>.

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR del inglés *reverse transcription polymerase chain reaction*) pueden detectar el ARN vírico del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior durante una media de 17 días; sin embargo, la detección de ARN vírico no necesariamente equivale a infecciosidad, y el cultivo vírico de muestras de las vías respiratorias superiores positivas por PCR rara vez ha sido positivo después de 9 días de la enfermedad. Se considera que la transmisión sintomática y presintomática (1-2 días antes del inicio de los síntomas) podría desempeñar un papel más importante en la propagación del SARS-CoV-2 que la transmisión asintomática<sup>13</sup>.

**En definitiva, las dificultades existentes para evitar la transmisión del SARS-CoV-2 en humanos se deben en gran parte a que, antes de que se produzcan los síntomas de la enfermedad y de que se infecte el tracto respiratorio inferior, se registra un pico elevado de expresión vírica en el tracto respiratorio superior.**

Además, las distintas variantes que están surgiendo del virus permiten que este se transmita aún con más facilidad. Por el contrario, en los pacientes con SARS-CoV-1, el virus alcanza su punto máximo después de que aparezcan los síntomas del tracto respiratorio inferior, por lo que el aislamiento y la cuarentena de los pacientes fue muy eficaz en 2003<sup>14</sup>.

## Implicaciones de las variantes del SARS-CoV-2

- *La variante G614 del SARS-CoV-2 ha sido una de las más precoces en expandirse por todo el mundo*

Se ha relacionado con un menor número de ciclos de amplificación necesarios para detectar la presencia del virus, lo que se asocia habitualmente con una mayor carga vírica. Se ha logrado demostrar que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 asociado a D614G tienen más probabilidades de tener cargas víricas más altas en el tracto respiratorio superior que los pacientes infectados con cepas de virus sin la mutación, aunque la gravedad de la enfermedad no se ve afectada. Además, se ha puesto de relieve que la forma G614 del coronavirus se transmite mejor y de manera más eficiente entre los humanos que la forma original, lo que tiene consecuencias en diversos aspectos de la COVID-19, como la prevención y el desarrollo de tratamientos<sup>15</sup>.

En la actualidad se han identificado tres nuevas variantes del SARS-CoV-2 que están circulando ya por todo el mundo:

- *Variante B.1.1.7*

El Reino Unido identificó en otoño del año 2020 esta variante con una gran cantidad de mutaciones (23 en total, con 8 *spike mutations* [ubicadas en la proteína S]). Esta variante se propaga con mayor facilidad y rapidez que las otras variantes (40% más de capacidad de transmisión).

- *Variante B.1.351*

Detectada en Sudáfrica (con 21 mutaciones, 9 *spike mutations*) en octubre de 2020. Se advierte un posible escape inmunitario en este caso, es decir, es posible que individuos vacunados o que ya han superado una infección por el SARS-CoV-2 original puedan reinfectarse con esta variante y tener ciertos problemas para eliminarla.

- *Variante P.1*

Apareció en Brasil (con 17 mutaciones, 10 *spike mutations*) y se identificó por primera vez en viajeros provenientes de este país en un aeropuerto de Japón a principios de enero de 2021. Esta variante contiene mutaciones adicionales que podrían afectar su capacidad de ser reconocida por los anticuerpos<sup>16</sup>.

Las nuevas variantes parecen propagarse con mayor facilidad y rapidez, pudiendo generar más casos de COVID-19.

Un aumento en la cantidad de casos ejercerá mayor presión sobre los recursos de atención médica, implicará mayor cantidad de hospitalizaciones y más fallecimientos.

Los estudios sugieren que los anticuerpos generados a través de la inmunización con las vacunas autorizadas en la actualidad reconocen estas variantes, aunque se trata de un aspecto en investigación<sup>17</sup>.

### Lo que está por venir en vacunas

Las principales vacunas candidatas para hacer frente al SARS-CoV-2 tienen como diana la proteína *Spike* o S. Muchos laboratorios están apostando por la inmunidad contra la proteína que conforma la espiga del virus, que incluye la molécula del dominio de unión al receptor con la ECA2 de las células epiteliales del aparato respiratorio y digestivo del ser humano, lugar donde el virus se une e ingresa al citoplasma de las células humanas para su replicación. Funk y cols.<sup>18</sup> han clasificado las posibles vacunas en siete plataformas principales: **ADN, ARN, basadas en proteínas, basadas en vectores víricos (no replicantes), basadas en vectores víricos (replicantes), virus inactivados y virus en vivo, atenuados**<sup>18</sup>.

El esfuerzo mundial por desarrollar vacunas eficaces y seguras para hacer frente al SARS-CoV-2 ha sido extraordinario y sin precedentes en la historia de la Medicina.

En muy pocos meses se ha conocido mucha información básica de la patogénesis de este virus nuevo, y se han puesto en marcha numerosos ensayos para probar vacunas. El desarrollo se inició cuando la secuencia genética del virus estuvo disponible a principios de enero de 2020 y se ha movido a una velocidad sin precedentes: el primer ensayo de fase I comenzó en marzo de 2020 y actualmente hay más de 180 vacunas en diversas etapas de desarrollo. Los datos de los ensayos de fase I y II ya están disponibles para varias vacunas candidatas, y muchas han pasado a ensayos de fase III y ya se han logrado comercializar<sup>19</sup>.

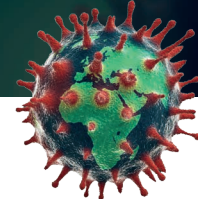
Este ágil progreso de nuevas vacunas se debe al solapamiento de las distintas fases de desarrollo y evaluación, a la aceleración de los procesos habituales de análisis y aprobación por parte de las autoridades sanitarias y al conocimiento previo existente sobre el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV.

Sin duda, el SARS-CoV-2 se ha mostrado como un virus con una gran capacidad de difusión y transmisión en humanos, presenta las condiciones óptimas para diseminarse por todo el mundo y favorecer una pandemia. Es preciso estar atentos a las nuevas variantes del SARS y del MERS que surjan.

### Referencias bibliográficas:

1. Li W, Hulswit RJ, Widjaja I, Raj VS, McBride R, Peng W, et al. Identification of sialic acid-binding function for the Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):E8508-17.
2. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-4.
3. Widagdo W, Raj VS, Schipper D, Koliijn K, van Leenders GJLH, Haagmans BL, et al. Differential expression of the Middle East respiratory syndrome coronavirus receptor in the upper respiratory tracts of humans and dromedary camels. *J Virol*. 2016;90(9):4838-42.
4. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). 11 de marzo de 2019. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(MERS-CoV\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(MERS-CoV)) (consultado: 23 de febrero de 2021).
5. Haagmans BL, van den Brand JM, Raj VS, Volz A, Wohlsein P, Smits SL, et al. An orthopoxvirus-based vaccine reduces virus excretion after MERS-CoV infection in dromedary camels. *Science*. 2016;351(6268):77-81.
6. Yan R, Zhang Y, Li Y, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
8. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, Bestebroer T, Lamers MM, Munnink BB, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a non-human primate model. *Science*. 2020;368(6494):1012-5.
9. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoop K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-4.

10. Smits SL, de Lang A, van den Brand JMA, Leijten LM, van IJcken WF, Eijkemans MJC, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog.* 2010;6(2):e1000756.
11. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1334-49.
12. Matheson NJ, Lehner PJ. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science.* 2020;369(6503):510-1.
13. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020;371:m3862.
14. Organización Mundial de la Salud. Epidemic curves. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Disponible en: <https://www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/> (consultado: 23 de febrero de 2021).
15. Baric RS. Emergence of a highly fit SARS-CoV-2 variant. *N Engl J Med.* 2020;383:2684-6.
16. Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD), División de Enfermedades Virales. Acerca de las variantes del virus que causa el COVID-19. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html> (consultado: 23 de febrero de 2021).
17. Wu K, Werner AP, Moliva JJ, Koch M, Choi A, Stewart-Jones G, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv.* 2021.01.25.427948.
18. Funk CD, Laferrière C, Ardakani A. A snapshot of the global race for vaccines targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 pandemic. *Front Pharmacol.* 2020;11:937.
19. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586:516-27.



# Perspectiva clínica: la pandemia de COVID-19 en los niños

**Dra. Cristina Calvo**

Jefe de Sección de Enfermedades Pediátricas, Infecciosas y Tropicales.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid. España

**L**a evaluación epidemiológica de la pandemia de coronavirus en la población pediátrica deja aspectos de especial relevancia e interés. En el caso concreto de España, durante la conocida como “primera ola” la proporción de niños en los que se detectó la infección, con las técnicas de diagnóstico disponibles en ese momento, fue del 1-2% del total de casos diagnosticados (una tasa similar a la registrada en países como EE.UU.); en cualquier caso, los datos ofrecidos por el Ministerio de Sanidad documentan un porcentaje inferior (0,6% casos confirmados en niños), lo que representa una cifra próxima a unos 1.400 niños infectados hasta mayo de 2020.

Además de ser mucho menos frecuente, la infección causante de la COVID-19 también es normalmente poco grave en niños, siendo la mayoría de los casos leves o asintomáticos.

En España, durante la primera ola, de los 1.399 casos de COVID-19 en niños comunicados por el Ministerio de Sanidad hasta el 25 de mayo de 2020 (alrededor del 1% del total), un 26% precisaron hospitalización ( $n = 369$ ) y, de ellos, un 1,4% requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ( $n = 52$ ), declarándose 3 fallecimientos.

La comparación de las series más importantes en todo el mundo de pacientes pediátricos graves no muestra diferencias significativas entre ellas. La red italiana (CONFIDENCE,  $n = 130$ ), el estudio multicéntrico pTBnet (con datos de 25 países europeos,  $n = 580$ ), una serie de un gran hospital de Nueva York ( $n = 74$ ) o la serie del Hospital La Paz de Madrid ( $n = 58$ ) revelan hallazgos similares en



Dra. Cristina Calvo

niños con COVID-19 grave, donde la tasa de hospitalizaciones se sitúa en todas las series en cifras próximas al 60%, con un 7-18% de ingresos en UCI y una tasa de mortalidad generalmente muy baja (inferior al 1%).

La evaluación conjunta de todas estas series de pacientes permite identificar factores de riesgo que se asocian a la gravedad de la enfermedad y la necesidad de hospitalización. La edad (tener menos de 6 meses o más de 10 años), tener contacto familiar confirmado, ser obeso (en el estudio americano) y ser varón con una infección del tracto respiratorio inferior son factores que se relacionan con un riesgo aumentado de COVID-19 grave y/o con una mayor probabilidad de precisar ingreso hospitalario en niños. La presencia de enfermedades subyacentes es también un importante factor de riesgo (**Tabla 1**).

**Tabla 1. La pandemia de COVID-19 en niños.**

Factores de riesgo de hospitalización

| Series / Estudios            | Estudio CONFIDENCE     | Estudio pTBnet                                          | Hospital de Nueva York | Hospital La Paz | Reino Unido (BMJ)     |
|------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------------|
| Número de casos              | 130                    | 580                                                     | 74                     | 58              | 651                   |
| Edad                         | < 6 meses<br>> 10 años | < 1 año                                                 | -                      | -               | < 1 año<br>10-14 años |
| Contacto familiar confirmado | 51%                    | -                                                       | 52%                    | 51,7%           | -                     |
| Otros factores de riesgo     | -                      | Infección de las vías respiratorias inferiores, hombres | Obesidad               | -               | Raza                  |
| Comorbilidades               | 26%                    | 25%                                                     | 66%                    | 39,7%           | 57%                   |

La posibilidad de disponer de un mayor número de recursos diagnósticos y el aumento de estudios de contacto ha permitido registrar un considerable incremento en la detección de casos de COVID-19 en niños durante la segunda ola pandémica.

En España, de mayo a octubre de 2020 se diagnosticó la enfermedad en más de 170.000 niños ( $n = 174.177$ , un 12% del total de casos diagnosticados); la gran mayoría de ellos (99%) eran pacientes ambulatorios (con cuadros clínicos leves), menos del 1% precisaron hospitalización (0,8%) y solo el 0,02% ingresaron en la UCI pediátrica. En este período se contabilizaron 13 fallecimientos en menores de 14 años (menos de un 0,01% del total de decesos por esta causa).

Esta tendencia epidemiológica es similar a la de otros países, como EE.UU., donde la segunda ola se acompaña con un crecimiento significativo del porcentaje acumulado de niños diagnosticados de COVID-19. A principios de octubre de 2020 casi un 16% de todos los casos reportados se concentraban en la población pediátrica (tasa de niños en EE.UU.: 22%)<sup>1</sup>.

### Dudas con respuesta

A lo largo de esta pandemia se han planteado algunas dudas importantes y controversias en la población pediátrica. Entre otros aspectos, se ha cuestionado si se infectan con más o menos frecuencia que los adultos, por qué padecen generalmente una enfermedad más leve, o si son los niños grandes contagiadores y diseminadores del virus.

En los últimos meses se han publicado decenas de estudios que, en su mayoría, confirman que los niños se infectan menos con el SARS-CoV-2 y, sobre todo, se infectan dentro de su ámbito familiar, en su hogar<sup>2</sup>.

Unos resultados similares se desprenden de un estudio retrospectivo realizado en China, entre el 7 de enero y el 18 de febrero de 2020, donde se confirma que la transmisión en su mayor parte es domiciliaria y es mucho menos frecuente en los menores de 20 años<sup>3</sup>. En este estudio se rastreó a 195 grupos de contactos cercanos no relacionados, con un período de incubación medio de 5 días y un período infeccioso máximo de 13 días, sin aislamiento de casos, y se objetivó que la tasa de infección secundaria de COVID-19 estimada entre los contactos del hogar fue del 12,4% cuando los contactos domésticos se definieron sobre la base de parientes cercanos, y del 17,1% cuando los contactos domésticos se basaron en la dirección residencial. En comparación con el grupo de mayor edad ( $\geq 60$  años), el riesgo de infección en el hogar fue mucho más bajo en el grupo de menor edad ( $< 20$  años; *odds ratio* [OR]: 0,23), con una tasa de transmisión del 5,26%, y entre los adultos de 20 a 59 años (OR: 0,64), con una tasa de transmisión del 13,7%, mientras que la tasa de transmisión se aproximó al 18% en el grupo de más de 60 años.

En Barcelona se realizó un estudio transversal de seroprevalencia con reclutamiento prospectivo de familias voluntarias que incluyó al menos un caso adulto positivo reportado por primera vez mediante la prueba de la

proteína C reactiva (PCR) de SARS-CoV-2 y al menos un niño menor de 15 años que vivía en el mismo hogar bajo estricto confinamiento domiciliario. De las más de 2.000 familias que se prestaron voluntarias, se visitaron finalmente un total de 411 hogares. A partir de este estudio, se concluye que los niños parecen tener una probabilidad similar a la de los adultos de infectarse por el SARS-CoV-2 en hogares familiares en cuarentena, pero permanecen en gran parte asintomáticos una vez infectados; es decir, las tasas de seroprevalencia de la infección no difieren de forma significativa entre niños y adultos (17,6% y 18,9%, respectivamente)<sup>4</sup>.

Una reciente revisión de 14 estudios, con series de pacientes de distintos países (incluida España), corrobora que entre el 15 y el 60% de los niños son asintomáticos, que las infecciones son casi siempre dentro de la familia (75-100% de los casos) y que se infectan con la mitad de frecuencia<sup>5</sup>.

En el ámbito del Hospital La Paz se ha realizado un estudio en familias de trabajadores de la salud (n = 64), con al menos uno de los padres con COVID-19. En total, 113 niños fueron evaluados y el 41% de ellos tenía una serología positiva (IgG+), todos ellos con síntomas leves o asintomáticos, y ninguno requirió el ingreso hospitalario.

### ¿Por qué es más leve?

Algunos factores podrían estar implicados en el hecho de que los niños padezcan, en general, una enfermedad más leve. Por un lado, se identifican varios factores que aumentan el riesgo en los adultos y, por otro lado, se reconocen otros factores que parecen proteger a los niños.

En el caso de los adultos, uno de los principales motivos que explicarían la mayor gravedad de la COVID-19 sería la elevada **presencia de comorbilidades** (aún mayor en edades avanzadas). En los adultos se agrupan varias patologías que aumentan el riesgo y empeoran el pronóstico; entre ellas, tienen una especial repercusión la hipertensión, la obesidad, la cardiopatía, la diabetes y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El **déficit de vitamina D**, que es muy habitual en los adultos, se ha asociado con el aumento del riesgo de padecer infecciones respiratorias, ya que tiene un papel fundamental en la inmunidad innata. Se ha sugerido que sería **una buena estrategia de salud frente al SARS-CoV-2**

**promover una correcta ingesta de alimentos ricos en vitamina D**<sup>6</sup>. Un estudio donde se han analizado datos de 190.000 pacientes de EE.UU. indica una asociación entre niveles mayores de 25-hidroxivitamina D en sangre con una menor tasa de positividad en SARS-CoV-2<sup>7</sup>. Sin embargo, el déficit de vitamina D resulta muy infrecuente en los niños y, en muchos casos, reciben suplementos.

Otro factor de riesgo diferencial entre adultos y niños es **el endotelio y la función de coagulación**. En general, en los adultos el endotelio suele presentar daños, favoreciendo que el virus produzca endotelitis y aumente la propensión a desarrollar trombos vasculares. Por el contrario, el endotelio en los niños suele estar sano, siendo menos propenso a una coagulación anormal; por lo tanto, tienen menos capacidad trombótica. En nuestra serie nacional, solo 4 niños han tenido episodios de trombosis y no está claro, incluso, que estén relacionados con la presencia de COVID.

También es crucial el papel de la **inmunosenescencia**, que es el deterioro de la inmunidad adaptativa que se produce con la edad y a la que contribuye la presencia de infecciones crónicas. Las personas adultas son más susceptibles a las infecciones y pueden agravar su salud. Otra teoría que se baraja es que las personas mayores han perdido la memoria inmunológica a otros coronavirus y que las células T restantes tienen poca avidez frente a la infección por SARS-CoV-2.

La mayor frecuencia y gravedad del SARS-CoV-2 causante de la COVID-19 en adultos también se ha asociado con **los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)**. Estos receptores que usa el virus para introducirse en la célula, así como la proteína transmembrana, aumentan en número, afinidad y expresión con la edad, lo que facilita la entrada del virus.

**Dado que el virus usa el receptor ECA2 para ingresar en las células, la menor presencia de estos receptores en la nariz de los niños en comparación con los adultos les confiere una mayor protección<sup>8</sup>.**

La **inmunidad innata de los niños** (que habitualmente está sobreestimulada por infecciones víricas y vacunas) también juega un papel esencial a la hora de entender su menor propensión a desarrollar una COVID-19 grave.

Esta inmunidad es la primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2, en especial, las células *natural killer*. Además, la inmunidad adaptativa también es más fuerte y es muy diferente a la que manifiestan los adultos, teniendo una mayor proporción de linfocitos T y B. También parecen tener una menor capacidad para desencadenar la denominada “tormenta de citoquinas”, que se aprecia con más asiduidad en los adultos infectados.

Un aspecto que ha despertado especial interés y controversia es la **reactividad cruzada de las células T**. Se han observado similitudes entre el SARS-CoV-2 y los coronavirus humanos causantes del resfriado común, al mostrarse la existencia de una reactividad cruzada de las células T que nos defienden de los virus.

Un estudio de Braun y cols. señala que más del 35% de las personas sanas sin contacto con el SARS-CoV-2 tenían esta reactividad T. Pero es preciso matizar que hay adultos con esta reactividad y no está claro que los proteja<sup>9</sup>.

Las infecciones recurrentes en los niños son un fenómeno habitual y estas pueden dificultar la entrada del SARS-CoV-2 en su organismo.

Además, parece que las **diferencias en la microbiota nasal y fecal de los niños** pueden influir. En esta misma línea de investigación, se han documentado recuperaciones aún más rápidas en adultos con COVID-19 al **administrar probióticos**; en concreto, se ha publicado que el riesgo estimado de desarrollar insuficiencia respiratoria, la prevalencia de pacientes trasladados a la UCI y la mortalidad son mayores entre los pacientes no tratados con probióticos<sup>10</sup>.

El completo y estricto programa de vacunas que se sigue en prácticamente todo el mundo en la población infantil ayuda sustancialmente a que el sistema inmunológico de los niños esté sobreestimulado. Hay ensayos clínicos en curso que están tratando de profundizar en el conocimiento de los posibles efectos beneficiosos e inesperados de las vacunas, de los efectos antiinflamatorios de la melatonina (en mayor concentración en los niños) al aumentar las células *natural killer* y las células T.

La mayor protección de los niños frente a la infección por SARS-CoV-2 tiene un componente multifactorial (**Figura 1**). Además, no se trata de un fenómeno nuevo, dado que las infecciones por MERS y SARS ya se describieron como menos frecuentes y más leves en la población infantil<sup>11</sup>.

### ¿Por qué su enfermedad es más leve?

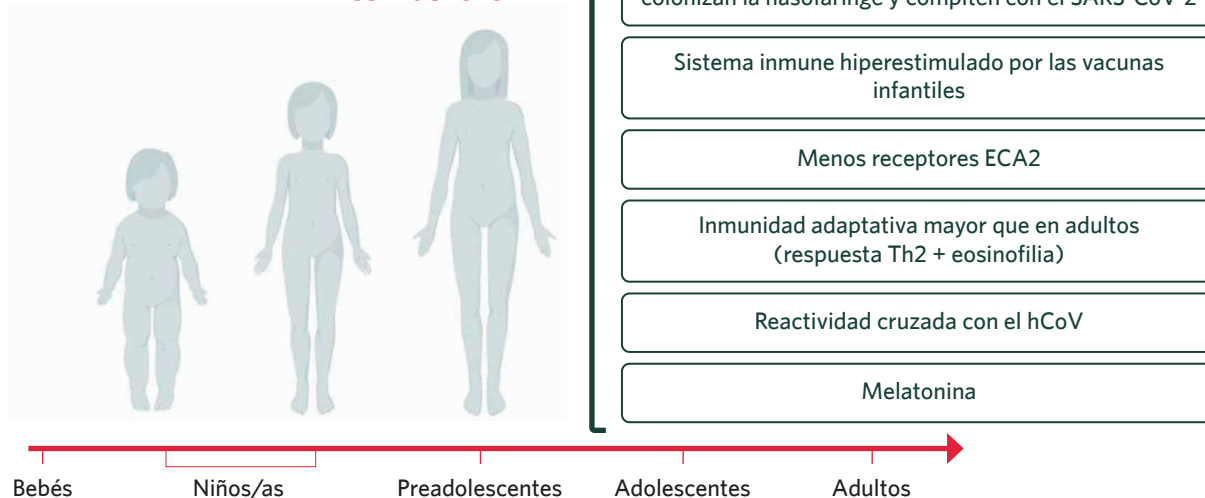


Figura realizada con Biorender.com

FIGURA 1. ¿Por qué los niños experimentan una enfermedad leve?

## ¿Son los niños supercontagadores?

Otra de las importantes dudas que sigue pendiente en relación con el SARS-CoV-2 y los niños es si estos son grandes diseminadores de este virus realmente. Un estudio publicado en la revista JAMA ha evaluado las diferencias relacionadas con la edad en los niveles de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 de leve a moderada. Se determina que los niños menores de 5 años tienen en sus secreciones respiratorias una carga vírica significativamente más alta que los ancianos o adultos, aunque no se aprecian diferencias relevantes en la carga vírica entre niños más mayores y los adultos<sup>12</sup>.

Otros estudios también han confirmado que la carga vírica de pacientes sintomáticos y asintomáticos es similar, con un tiempo de positividad muy parecido<sup>13</sup>. Esto sugiere que pacientes asintomáticos pueden ser supercontagadores, aunque cabe recordar que **una PCR positiva no es sinónimo de infectividad**.

También se sabe que el tiempo de riesgo de transmisión de la infección es más largo en los casos más graves en comparación con los asintomáticos. Dado que la mayor parte de los casos en niños son leves o asintomáticos, las posibilidades de transmitir el SARS-CoV-2 e infectar deberían ser menores.

Un estudio de 2020 muestra que los niños con infección asintomática tenían niveles más bajos de virus en la nasofaringe/orofaringe que los sintomáticos; también se observa que los niños diabéticos y los contactos recientes tienen una carga vírica más alta<sup>14</sup>.

## Patrones clínicos

Con las evidencias disponibles hasta el momento es posible establecer una serie de patrones clínicos a largo plazo de la COVID-19 en niños. Del estudio EPICO-AEP (que es el registro nacional apoyado por la Asociación Española de Pediatría y que recoge datos de 67 hospitales de España) se pueden extraer algunas enseñanzas de interés.

Durante la primera ola, se apreciaban sobre todo síntomas respiratorios y fiebre sin foco; después aparecieron las lesiones cutáneas, y a finales de abril y principios de mayo de 2020 se registraron los síndromes inflamatorios sistémicos.

En la experiencia acumulada en el Hospital Universitario La Paz ha habido numerosos niños con infecciones de las vías respiratorias superiores, y también ha sido habitual la neumonía, con un porcentaje nada despreciable de episodios de hipoxia (10-15%) y algunos casos con cuadros graves (aunque solo en el 2% de estos se ha precisado ingreso en la UCI).

También han sido frecuentes las lesiones cutáneas en niños infectados (sobre todo, en la primera ola). A pesar de que la mayor parte de los estudios no han encontrado asociación de estas lesiones con el SARS-CoV-2, en el estudio de Colmenero y cols.<sup>15</sup> se ha demostrado que la infección endotelial causa sabañones en pacientes con COVID-19 y podría tener un papel patogénico en las formas graves de la enfermedad; la presencia de partículas víricas en el endotelio y la evidencia histológica de daño vascular apoyan una relación causal de las lesiones con el SARS-CoV-2.

El síndrome inflamatorio sistémico es específico de la edad pediátrica, y entre los criterios de la Organización Mundial de la Salud para determinar la presencia de este síndrome asociado a la COVID-19 destacan: edad menor de 19 años y fiebre de 3 días o más; presencia de al menos dos criterios clínicos (erupción cutánea/conjuntivitis no purulenta, hipotensión o *shock*, disfunción miocárdica o síntomas gastrointestinales); altos niveles de marcadores inflamatorios; no tener una causa infecciosa que lo justifique y estar asociado al SARS-CoV-2 (PCR o serología) o tener contacto con un caso confirmado.

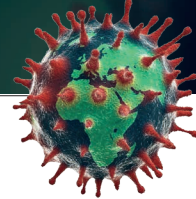
Se han documentado todo tipo de manifestaciones extra-pulmonares tanto en niños como en adultos; las gastrointestinales son las más frecuentes, pero los fenómenos trombóticos son excepcionales en niños.

Ya en la segunda ola, en la cohorte nacional EPICO se distingue un aumento del número de niños reclutados, con un total de 862 (casi 500 de ellos hospitalizados). Las comorbilidades y el contacto confirmado siguen siendo factores de riesgo muy importantes. Los cuadros clínicos fueron similares a los de la primera ola. Sin embargo, y teniendo en cuenta que el número de niños diagnosticados fue mucho mayor, parece que hubo un claro aumento de las hospitalizaciones leves. Los síntomas gastrointestinales aumentaron, pero los casos de neumonía fueron muchos menos. Por su parte, los síndromes inflamatorios permanecieron muy estables hasta la segunda ola; en ese momento reaparecieron, a pesar de que los casos fueron más leves.

**En conclusión, a día de hoy se sabe que los niños suelen infectarse de SARS-CoV-2 en el entorno familiar/ en el domicilio, en su mayoría presentan cuadros sintomáticos leves o son asintomáticos, tienen menos tos y menos oportunidades de contagiarse y, en definitiva, no pueden ser considerados como supercontagadores.**

## Referencias bibliográficas:

1. Sisk B, Cull W, Harris JM, Rothenburger A, Olson L. National Trends of Cases of COVID-19 in Children Based on US State Health Department Data. *Pediatrics*. 2020;146(6):e2020027425.
2. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201576.
3. Jing QL, Liu MJ, Zhang ZB, Fang LQ, Yuan J, Zhang AR, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1141-50.
4. Brotons P, Launes C, Buetas E, Fumado V, Henares D, de Sevilla MF, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adults: a seroprevalence study of family households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1721.
5. Rajmil L. Role of children in the transmission of the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000722.
6. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):735-6.
7. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239252.
8. Bunyavanich S. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020;323(23):2427-9.
9. 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;587(7833):270-4.
10. D'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the management of SARS-CoV-2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:389.
11. Ng PC, Leung CW, Chiu WK, Wong SF, Hon EK. SARS in newborns and children. *Biol Neonate*. 2004;85(4):293-8.
12. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kocielek LK. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):902-3.
13. Lennon NJ, Bhattacharyya RP, Mina MJ, Rehm HL, Hung DT, Smole S, et al. Comparison of viral levels in individuals with or without symptoms at time of COVID-19 testing among 32,480 residents and staff of nursing homes and assisted living facilities in Massachusetts. *MedRxiv*. 2020.07.20.20157792.
14. Kocielek LK, Muller WJ, Yee R, Dien Bard J, Brown CA, Revell PA, et al. Comparison of upper respiratory viral load distributions in asymptomatic and symptomatic children diagnosed with SARS-CoV-2 infection in pediatric hospital testing programs. *J Clin Microbiol*. 2020;59(1):e02593-20.
15. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Andina D, Rodríguez Peralto JL, Requena L, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):729-37.



# Epidemiología de la COVID-19, ¿sabremos controlar el SARS-CoV-2?

*Prof. Rosalind Eggo*

Profesora asociada de Modelización de Enfermedades Infecciosas.  
Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres. Reino Unido

La experiencia adquirida en el estudio de la transmisión del virus del Ébola y del SARS-CoV-2 ha ayudado a diseñar modelos para entender mejor los patrones de propagación; para ello se han estudiado modelos matemáticos que han resultado de gran utilidad en estas situaciones epidemiológicas especiales.

En esta conferencia se destacan principalmente las aportaciones que se han hecho desde la modelización en tiempo real durante la pandemia. Se explicarán los modelos que empleamos, cómo tenemos en cuenta las incógnitas, cómo actualizamos suposiciones, y cómo variar estos modelos para que se adapten a una situación cambiante.

## ¿Qué son y por qué son importantes los modelos de transmisión?

Son **representaciones matemáticas de los procesos de transmisión**. En nuestro caso, los utilizamos para relacionar cómo la infección en una persona influye en la probabilidad de que se transmita a otras personas, estableciendo una relación explícita.

Los **modelos de transmisión** siempre son simplificaciones del mundo real, no podemos incorporar toda la complejidad, aunque no siempre es necesario hacerlo.

Lo más importante y más difícil en este aspecto es incluir en los modelos la cantidad de complejidad necesaria al tiempo que simplificamos lo que no sabemos.



*Prof. Rosalind Eggo*

Los modelos matemáticos de transmisión juegan un papel crucial en las epidemias, ya que ayudan a entender el proceso de transmisión. Además, permiten realizar proyecciones de lo que puede llegar a pasar, en base a lo que ha sucedido hasta el momento.

A estas suposiciones se las denomina **fenómenos contra-factuales**, es decir, cualquier acontecimiento o situación que no ha sucedido en el universo observable pero que podría haber ocurrido.

Además de estas aplicaciones, estos modelos también ayudan a evaluar y comparar las intervenciones antes de tiempo. Esto es importante, en particular, en el caso de la COVID-19, porque se están implementando diferentes intervenciones al mismo tiempo. En el Reino Unido, en febrero de 2021, se han impuesto unas medidas muy estrictas de distanciamiento social, además de estar llevándose a cabo una ambiciosa campaña de vacunación y con cierre de los centros educativos; podemos incorporar todas estas variables diferentes en el modelo matemático para extraer conclusiones que pueden ser muy positivas y orientarnos sobre lo que realmente funciona o no.

## Modelos de simulación y de ajuste de datos

Existen diferencias significativas entre los **modelos de simulación** y los **modelos de ajuste de datos (fitting)**. Los modelos de simulación generalmente exploran escenarios que se basan en los mejores datos disponibles, lo que puede ocasionar que, en muchas ocasiones, no estén ajustados a la trayectoria de una epidemia, aunque quieren estarlo. Pero también podemos ajustar modelos a los datos; es decir, de forma explícita se pretende que el resultado del modelo sea como los datos, así que se cambian los parámetros para lograrlo; esto permite aprender acerca de los parámetros y saber más sobre la transmisión del virus u otro agente infeccioso.

El propósito de estos dos tipos de modelos es diferente y las incógnitas en ellos son bastante distintas.

Normalmente, se apuesta por el uso de modelos de simulación; por ejemplo, cuando se dispone de pocos datos, pero sí existe una buena comprensión de algunos parámetros que influyen en la respuesta. Son útiles cuando hay una cuestión clara de salud pública que precisa ser respondida, cuando se pretenden resolver incertidumbres o conocer algo más sobre algunos parámetros desconocidos o sobre cómo se relacionan los parámetros con las respuestas de salud pública.

## Modelo de simulación 1

Un ejemplo del modelo de simulación es un trabajo que nuestro grupo de investigación publicó a principios de febrero de 2020; en este caso, la pregunta era: *¿qué fracción de los contactos sociales debía ser rastreada y aislada para contener un brote epidémico de SARS-CoV-2?*<sup>1</sup>. La respuesta se trató de encontrar con los conocimientos que se tenían sobre los periodos de incubación y el tiempo que transcurre

desde que las personas mostraban síntomas hasta que acudían a realizarse una prueba diagnóstica. En base a esta información, se trató de determinar qué fracción de estos contactos deberían rastrearse y encontrarse para poder contener un brote. En ese momento, el foco de la epidemia se hallaba principalmente en China, pero se asumía que en breve iban a empezar a detectarse contagios importados.

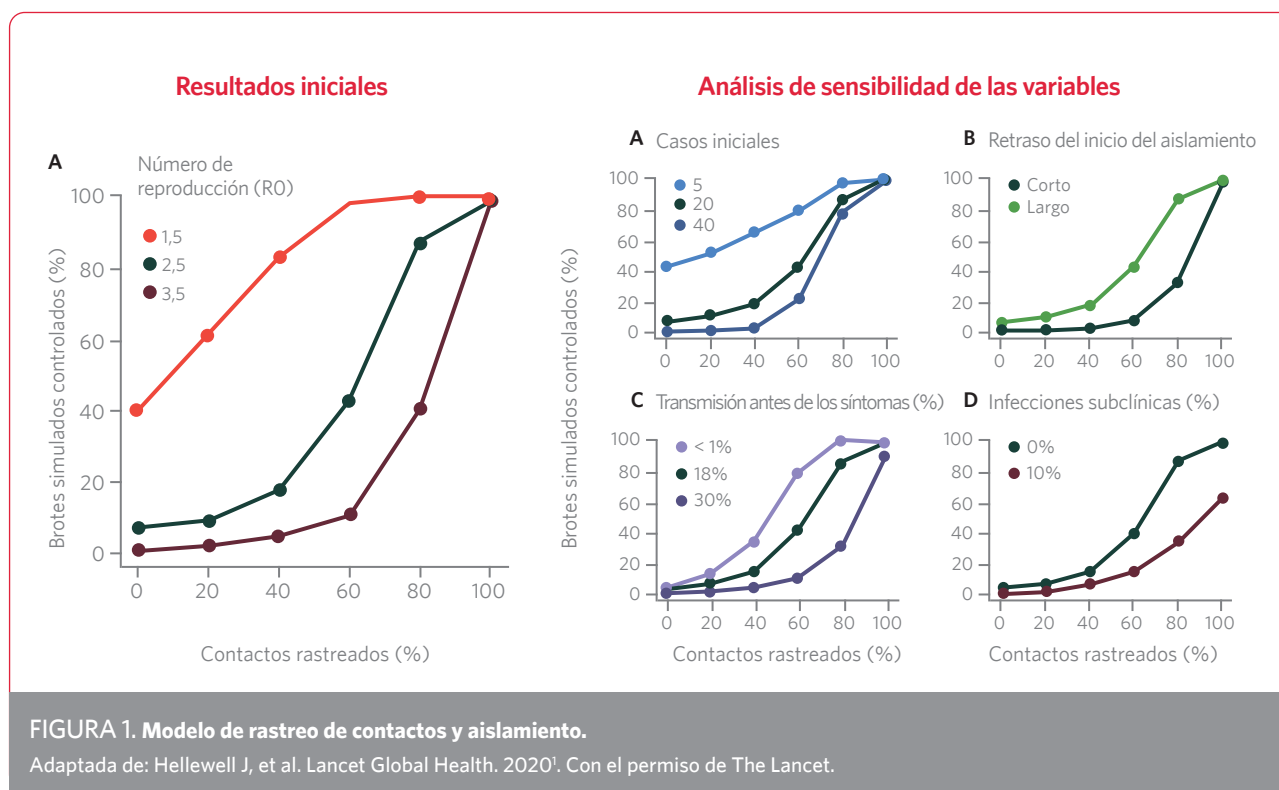
**¿Cómo controlar esos brotes?** En este caso se usó un **modelo matemático para medir el éxito de controlar los brotes mediante el aislamiento y el rastreo de contactos**, y evaluar si con ellos se podía controlar la transmisión de casos importados de COVID-19. El modelo consideró escenarios que variaban en el número de casos iniciales, el número de reproducción básico ( $R_0$ ), el retraso desde el inicio de los síntomas hasta el aislamiento, la probabilidad de rastreo de los contactos, la proporción de transmisión antes del inicio de los síntomas y la proporción de infecciones subclínicas. Se supuso que el aislamiento impedía toda transmisión adicional. Los brotes se consideraron controlados si la transmisión finalizaba dentro de las 12 semanas o antes de 5.000 casos en total. También se cuantificó el número máximo semanal de casos rastreados para medir la viabilidad del esfuerzo en salud pública<sup>1</sup>.

El escenario de referencia fue un  $R_0$  de 2,5, 20 casos iniciales, un breve retraso hasta el aislamiento, 15% de transmisión antes de la aparición de los síntomas y 0% de infección subclínica<sup>1</sup>.

Para diferentes números iniciales de casos, la mayoría de los escenarios con un  $R_0$  de 1,5 fueron controlables con menos del 50% de los contactos rastreados con éxito.

**El retraso entre el inicio de los síntomas y el aislamiento fue el parámetro más importante para determinar si un brote era controlable cuando el  $R_0$  era 1,5.**

Para controlar la mayoría de los brotes, para un  $R_0$  de 2,5 el modelo indicaba que había que rastrear más del 70% de los contactos y para un  $R_0$  de 3,5 se tenía que rastrear a más del 90% de los contactos. Para estos valores de  $R_0$  (2,5 y 3,5), si había 40 casos iniciales, el rastreo y el aislamiento de los contactos solo eran potencialmente factibles cuando menos del 1% de la transmisión ocurría antes del inicio de los síntomas (**Figura 1**)<sup>1</sup>.



En la mayoría de los escenarios evaluados, el rastreo de contactos y el aislamiento de casos altamente contagiosos se aprecian como medidas suficientes para controlar un nuevo brote de COVID-19 en 3 meses.

La probabilidad de control del brote disminuye cuando hay retrasos prolongados desde el inicio de los síntomas hasta el aislamiento, cuando se detectan menos casos mediante el rastreo de contactos y cuando aumenta la transmisión antes de la manifestación de los síntomas de la infección. Este modelo puede modificarse para reflejar las características actualizadas de la transmisión y se pueden introducir, además, definiciones más específicas de control de brotes para evaluar el éxito de los esfuerzos de respuesta local frente a esta infección<sup>1</sup>.

### Otro modelo de simulación

Otro trabajo de nuestro grupo de investigación ha efectuado una simulación relacionada con métodos de cribado de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en viajeros del aeropuerto<sup>2</sup>. Se empleó la evidencia dispo-

nible sobre el tiempo de incubación, el tiempo de hospitalización y la proporción de infecciones asintomáticas de SARS-CoV-2 para evaluar la efectividad del cribado en la detección de viajeros infectados que llegaban a Europa en avión.

Se utilizó un modelo de simulación con 100 viajeros infectados que planeaban un vuelo y que representarían un riesgo de transmitir la infección en una nueva región. Se estimó la proporción de viajeros infectados que serían detectados mediante exámenes de entrada y salida, los que desarrollarían síntomas graves durante el viaje o pasarían desapercibidos, bajo diferentes supuestos: **i)** duración del viaje más un tiempo adicional para los procedimientos habituales en el aeropuerto; **ii)** sensibilidad de los controles de entrada y salida; **iii)** proporción de infecciones asintomáticas (subclínicas); **iv)** periodo de incubación (promedio de 5,2 días), y **v)** el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización y aislamiento<sup>2</sup>.

Se estimó que 44 de los 100 viajeros infectados se detectarían mediante el examen de salida, 0 casos se detectarían con síntomas graves durante el viaje, 8 casos adicionales se identificarían mediante el cribado de entrada y los 48 casos restantes no se detectarían.

**La eficacia de la detección de entrada depende en gran medida de la eficacia de la detección de salida en el lugar.** Sin embargo, la probabilidad de desarrollar síntomas durante el vuelo aumenta con el tiempo de vuelo, por lo que el control de salida es más efectivo para vuelos más largos.

En cualquier caso, se considera que, debido a la duración del periodo de incubación de la infección por SARS-CoV-2, es poco probable que el examen de entrada o salida en los aeropuertos para detectar síntomas iniciales (a través de escáneres térmicos o similares) evite el paso de viajeros infectados a nuevos países o regiones<sup>2</sup>.

### Modelos de ajuste de datos (*fitting*)

Los modelos de simulación pretenden responder a preguntas muy específicas y usan datos que se conocen, pero no se ajustan de manera explícita a datos, a curvas epidémicas. De ahí la necesidad de contar con modelos de ajuste de datos (*fitting*). En el estudio de la infección por SARS-CoV-2, estos modelos son muy útiles en dos situaciones: **a)** cuando se dispone de datos y se entiende cómo han sido recogidos (llamado proceso de observación), y **b)** cuando se necesita aprender algo más sobre la dinámica de la transmisión de la infección a partir de los datos que tenemos.

Contamos hoy en día con varios ejemplos satisfactorios de la utilización de nuestro modelo de ajuste de datos. Se usa el mismo esquema básico de trabajo, con un modelo matemático idéntico. Es un modelo compartimental y determinista, estratificado en bandas de edad de 5 años, con un tiempo aproximado en *discrete steps* (medidas discretas) de 0,25 días. Los compartimentos del modelo se estratifican por estado de la infección: susceptible (S), expuesto (E), infecciones preclínicas (IP), infecciones clínicas ( $I_c$ ), infecciones subclínicas ( $I_s$ ) o eliminadas (R); franja de edad y el tiempo que queda antes de la transición al siguiente estado de infección. Se parte del supuesto de que las personas son inicialmente susceptibles (S) y quedan expuestas (E) después de un contacto efectivo con una persona infecciosa. Después de un periodo de latencia, las personas expuestas desarrollan una infección clínica o subclínica. Los casos clínicos van precedidos de un estado preclínico (es decir, presintomático), pero infeccioso (IP); a partir de ahí, los individuos desarrollan síntomas completos y se infectan clínicamente ( $I_c$ ). Sobre la base de la evidencia de otras infecciones respiratorias, se asume que las infec-

ciones subclínicas ( $I_s$ ) son menos infecciosas en comparación con las IP y las  $I_c$ , y que los individuos subclínicos permanecen en la comunidad hasta que se recuperan. Se usa el 50% como valor base para la proporción de infección relativa de los individuos en el estado subclínico y se prueban los efectos de variar otros valores. Los individuos aislados y recuperados finalmente ingresan al estado R, considerándose que estas personas ya no son infecciosas y son inmunes a la reinfección.

Según este modelo, y ante la evidencia del mínimo impacto de la COVID-19 en niños, se trataba de determinar si la disparidad de edades en los casos observados podría explicarse porque los niños tienen menor susceptibilidad a la infección, menor propensión a mostrar síntomas clínicos o ambas cosas. De la misma forma, se pretendía saber si habría una diferencia entre la proporción de niños y adultos que pasan a la rama clínica o a la subclínica, es decir, qué fracción mostraría síntomas y cuáles serían asintomáticos<sup>3,4</sup>.

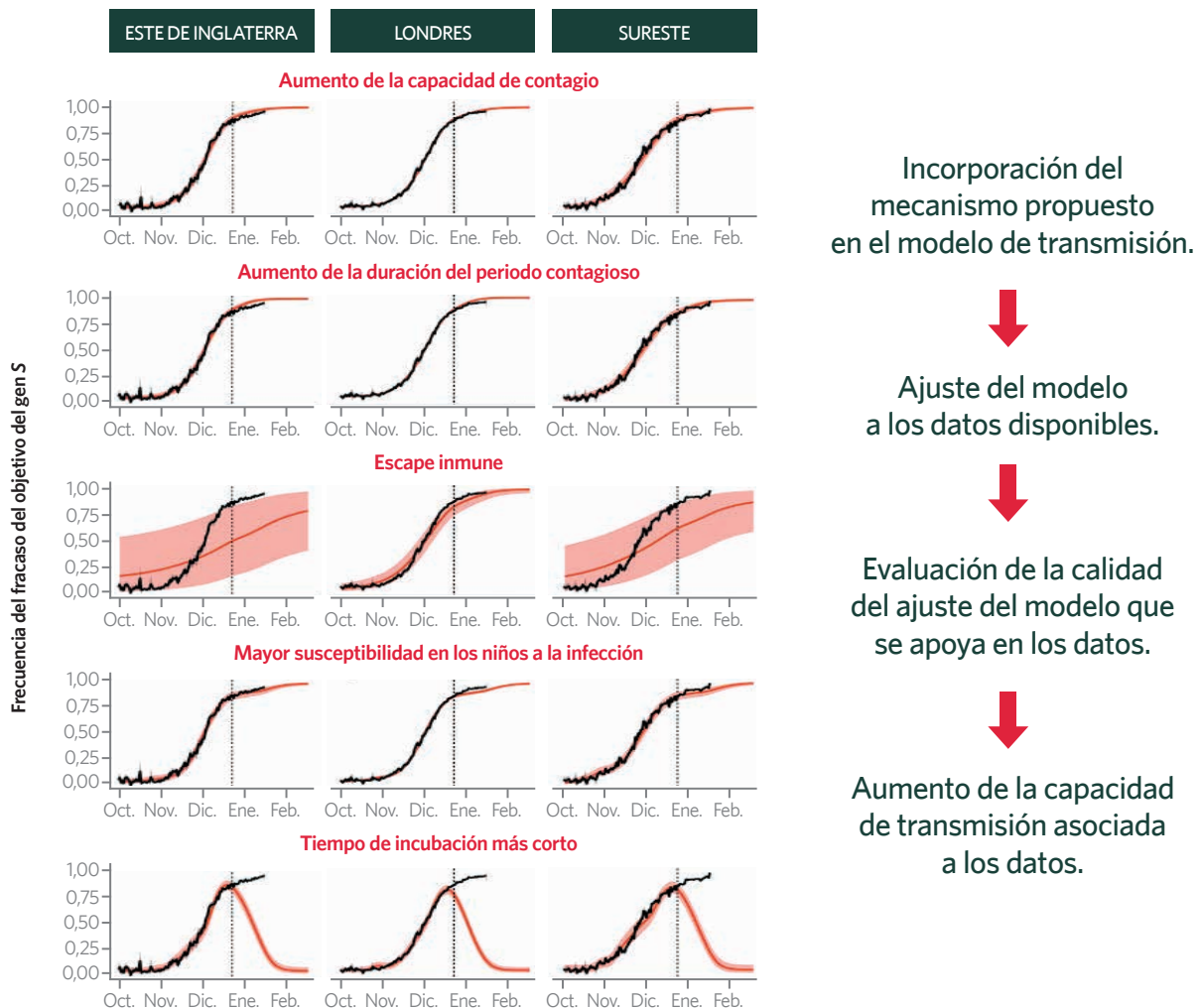
Se evaluaron estas posibilidades ajustando un modelo matemático y estructurado por edad a los datos epidemiológicos de China, Italia, Japón, Singapur, Canadá y Corea del Sur. Se usaron modelos de transmisión dinámica ajustados a diversos datos disponibles sobre la distribución por edad de los casos notificados y a estudios que buscaban infecciones entre contactos cercanos, para estimar la susceptibilidad específica por edad a la infección por SARS-CoV-2 y al riesgo de desarrollar síntomas clínicos completos de COVID-19. Este estudio permitía ajustes de los datos a la distribución por edad de los casos notificados en varios países desde la fase más temprana de la epidemia, haciendo posible la comparación de potenciales diferencias entre países. Además, se combinan datos de múltiples fuentes utilizando la síntesis de evidencia bayesiana: incluye información de estudios de rastreo de contactos, estudios de población y estadísticas de hospitalización<sup>5</sup>.

De esta forma, se ha encontrado que los menores de 20 años son aproximadamente la mitad de susceptibles a la infección que los mayores de 20, y que el 79% de las infecciones son asintomáticas o subclínicas en los de 10 a 19 años, en comparación con un 31% en los mayores de 70 años. En su momento, a principios de la primera ola pandémica, este hallazgo resultó de especial interés, ya que también confirmaba una menor probabilidad de presentar sintomatología (en especial en los grupos de edad más bajos para ir elevándose conforme los niños eran más mayores)<sup>5</sup>.

Aunque el estudio muestra algunas limitaciones, los resultados tienen implicaciones sobre la efectividad de los cierres de los centros educativos como medida para mitigar la transmisión del SARS-CoV-2. También hay implicaciones para la carga global esperada de casos clínicos; los países con un gran número de niños deben tener en cuenta su menor susceptibilidad y gravedad en las proyecciones que realicen<sup>5</sup>.

Se ha empleado este modelo de ajuste de los datos para evaluar distintas hipótesis sobre la variante británica B.1.1.7 del SARS-CoV-2, con el objetivo de intentar entenderla.

Se barajaron varias hipótesis para tratar de explicar la irrupción de este fenómeno: **1)** mayor capacidad de contagio debido a la variante; **2)** aumento de la duración del periodo contagioso; **3)** incremento del escape inmune; **4)** aumento de la susceptibilidad en niños, y **5)** tiempo de incubación más corto. A la vista de estas circunstancias, se incorporaron los mecanismos propuestos en el modelo de transmisión, se ajustó este a los datos disponibles y se evaluó la calidad del ajuste para averiguar cuál era el aspecto más influyente en el aumento de la capacidad de transmisión asociada a esta variante del virus (**Figura 2**)<sup>6,7</sup>.



**FIGURA 2. Modelo de ajuste de datos para estudiar la variante B.1.1.7.**

Fuente: esta figura procede de un artículo *Open Access*, distribuido bajo los términos de la licencia *Creative Commons Attribution*, que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio. Fuente: Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021:eabg3055. Publicado online: 3 marzo de 2021. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/sci/early/2021/03/03/science.abg3055/F3.large.jpg> (adaptado y traducido).

Se estimó que esta variante es un 43-82% más transmisible que las variantes preexistentes de SARS-CoV-2. No se encontraron pruebas claras de que produjera una enfermedad mayor o menor que las otras variantes, aunque es probable que el aumento de la capacidad de transmisión lleve a un gran incremento de la incidencia. Tanto la hipótesis del escape inmune como la del tiempo de incubación más corto no parecen encajar con los datos disponibles. Se objetivó, por tanto, que **el aumento de la capacidad de transmisión es el modelo más apoyado por los datos**<sup>6</sup>.

Para evaluar el impacto potencial de la variante B.1.1.7, se ajustó un modelo matemático a las admisiones hospitalarias observadas por COVID-19, la ocupación de camas en hospitales y Unidades de Cuidados Intensivos, los fallecimientos, la prevalencia de resultados positivos en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y seroprevalencia del SARS-CoV-2<sup>6</sup>.

Este modelo ajustado a una amplia gama de datos permite hacer mejores estimaciones y proyecciones más fiables acerca del futuro. De esta forma, sin medidas de control estrictas era previsible que las hospitalizaciones y muertes por COVID-19 alcanzasen niveles más altos en 2021 que los observados en 2020.

También se señaló que era poco probable que las medidas de control fueran a reducir efectivamente el tiempo de replicación ( $R_t$ ) a menos de 1, a no ser que los centros educativos de primaria y secundaria y las universidades también se cerrasen. Asimismo, el estudio concluyó la alta probabilidad de que se produjesen grandes repuntes de las infecciones por SARS-CoV-2 tras la flexibilización de las medidas de control. Por último, señaló la necesidad de acelerar la vacunación para tener un impacto apreciable en la supresión de la carga de morbilidad resultante<sup>6</sup>.

Gracias al modelo diseñado es posible apreciar con claridad que cuando se sale del confinamiento cambian los gráficos y la epidemia regresa a los dos primeros escenarios; y que si se inocularan 2 millones de vacunas a la semana la epidemia entraría en recesión rápidamente<sup>6</sup>.

Los modelos de simulación y los que se ajustan a los datos se pueden usar para muchos propósitos. Es importante recordar que, cuando se revisan trabajos publicados de modelización, hay que tener en cuenta qué es lo que persigue esa modelización, su objetivo, y cómo influye en los métodos elegidos y la cantidad de complejidad asumida e introducida, ya que no debe haber más complejidad de la que soporte el modelo.

Los modelos matemáticos que estudian la transmisión de los virus y otros agentes infecciosos nos pueden ayudar a entender mejor esta pandemia y otras futuras. La actualización constante de estos modelos permite tener una idea aproximada de las consecuencias de distintas medidas sanitarias tomadas para el control de la pandemia.

## Referencias bibliográficas:

1. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Funk S, Eggo RM. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e488-96.
2. Quilty BJ, Clifford S, Flasche S, Eggo RM; CMMID nCoV working group. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus (2019-nCoV). *Euro Surveill*. 2020;25(5):2000080.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
4. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19), China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-22.
5. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M; CMMID COVID-19 working group, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. 2020;26(8):1205-11.
6. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Díaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased hazard of death in community-tested cases of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 in England. *MedRxiv*. 2020. Publicado *online*: 23-12-2020. Última actualización: 06-02-2021.
7. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Publicado *online*: 3 marzo de 2021.

**Nota:** Gran parte de los estudios, informes y las aplicaciones diseñadas por el Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases (CMMID), en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido, están disponibles en: <https://cmmid.github.io/ncov>

# debate

Moderadora:

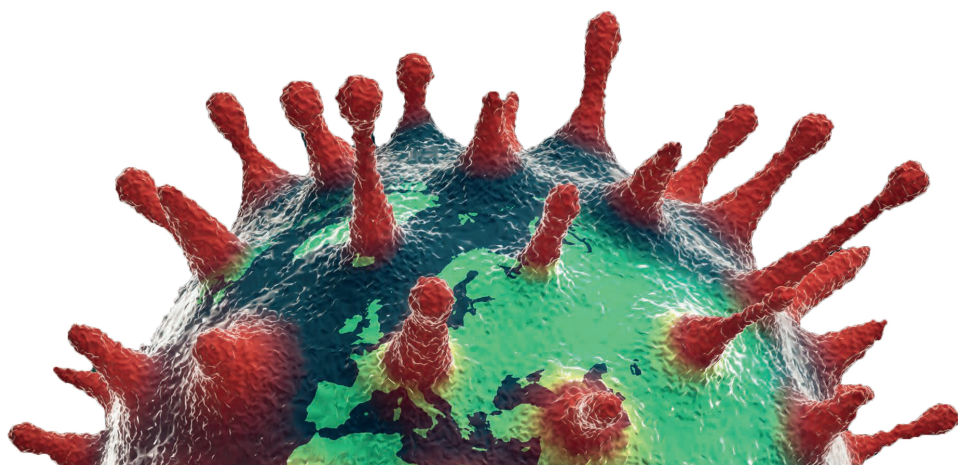
*Erika Pastrana*

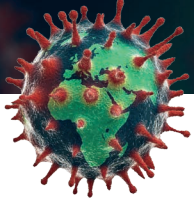
Mesa redonda:

*Dr. Bart L. Haagmans*

*Dra. Cristina Calvo*

*Prof. Rosalind Eggo*





# Debate

*Como cierre de esta sesión de conferencias, se celebra un coloquio moderado por Erika Pastrana centrado, sobre todo, en determinar lo aprendido de la actual pandemia y cómo podemos prevenir esta situación de nuevo, sin olvidar los riesgos que se advierten con la detección de nuevas variantes del SARS-CoV-2.*

**Erika Pastrana:** *¿A qué se deben las variantes y las crecientes mutaciones detectadas?*

**Bart L. Haagmans:** No cabe duda de que son producto de la presión ejercida sobre el virus, en especial, la presión inmunitaria; lo que favorece cambios en el dominio de unión al receptor.

Es probable que, debido a ciertos tratamientos, algunos pacientes no pueden aclarar el virus en periodos largos de tiempo (de semanas a meses) lo que permite que el virus varíe de forma drástica, aunque aún no se tiene certeza de ello. Básicamente, podemos considerar que este fenómeno se produce por la presión inmunitaria, que no es capaz de ocuparse bien del virus y que termina por permitir que escape de los anticuerpos.

Por supuesto, una vacunación inadecuada también podría conllevar la aparición de más variantes.

Es importante comprobar si se obtiene una adecuada respuesta de

las células T, que alertan al sistema inmunitario para que produzca anticuerpos capaces de combatir estas nuevas variantes.

Hay que comprobar cómo funcionan las vacunas en la vida real y cómo se puede hacer frente a estas variantes en las personas vacunadas o que tienen la infección.

**Erika Pastrana:** *Con estas nuevas variantes del SARS-CoV-2 que parece que muestran una mayor capacidad de transmisión, ¿harían alguna recomendación específica a los gobiernos y a la propia sociedad?*

**Rosalind Eggo:** Es una pregunta realmente difícil porque todos hemos estado guardando la distancia social, pero ahora nos damos cuenta de que esto solo no basta para hacer frente a las nuevas variantes del virus que afectan a más personas, ya que se asocian con un número de replicación mayor que el *wild type*. Nos enfrentamos a muchos desafíos, y creo que el elemento clave para seguir progresando es comprobar si las vacunas de las que ya disponemos van a seguir funcionando frente a las nuevas variantes. Los primeros datos obtenidos al respecto indican signos positivos, pero debemos seguir vigilantes sobre la evolución en este sentido.

**Erika Pastrana:** *Lo que hemos aprendido sobre la COVID-19 en niños y cómo el virus se transmite en*

*esta población está incitando conversaciones e investigaciones terapéuticas; ¿qué nos está enseñando la experiencia con los niños sobre cómo tratar la enfermedad en adultos?*

**Cristina Calvo:** Respecto a los tratamientos, tenemos pocas respuestas todavía. Hay ensayos clínicos en marcha; así, por ejemplo, la suplementación con melatonina podría mitigar las infecciones, pero todavía es muy pronto para extraer conclusiones.

Respecto a las vacunas y sus efectos inesperados, también hay algunos ensayos sobre si la BCG puede proteger frente a la infección por SARS-CoV-2, pero tenemos poca evidencia todavía; la dexametasona es casi el único tratamiento que realmente se ha mostrado eficaz.

En cuanto a la infección por SARS-CoV-2 en niños, no sabemos si en realidad los niños son o no un gran vector de la infección. Hay que observar cómo se comportan estas nuevas variantes: si aumentan la transmisión o si van a modificar el papel de los niños en este nuevo escenario. Por ahora, los niños han estado sometidos a políticas de confinamiento o semiconfinamiento, aunque en muchas zonas se han reabierto colegios y, al menos en España, no parece que haya empeorado la situación en esta población. Nos queda todavía por aprender sobre posibles medidas que se puedan adoptar.

*Erika Pastrana: A todos los ponentes les pediría una última opinión sobre la medida más efectiva que haya generado o la lección más importante extraída de esta pandemia, así como alguna recomendación para tratar de prevenir futuras pandemias.*

**Bart L. Haagmans:** Esta pandemia va a durar años. Llevamos tiempo avisando sobre este tipo de brotes y hemos asistido a varios brotes pequeños de otros coronavirus que podrían haber llevado a pandemias. Hemos aprendido que no debíamos centrar toda nuestra atención en los virus influenza, puesto que pensamos que iban a ser los responsables de la próxima pandemia; pero está claro que hay otros, incluyendo el SARS-CoV-2, que son capaces de transmitirse del animal al humano. Tenemos que estar mejor preparados para detectar y prevenir precozmente

estas infecciones. Y la comunicación también tiene que mejorar. Aunque se asume que se ha actuado muy rápido, lo cierto es que ha habido un desfase, sobre todo, al principio de la pandemia. Todavía queda mucho por hacer y pasará mucho tiempo hasta que podamos controlar esta pandemia que seguro no será la última en los próximos años.

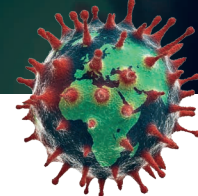
**Rosalind Eggo:** Es preciso destacar el alto grado de colaboración y de ciencia abierta que se ha producido en todo el mundo; han surgido múltiples incógnitas y preguntas que han podido ser compartidas y resueltas de forma muy ágil. Espero que siga siendo así en un futuro, porque es lo que hace falta para poder tratar estos problemas. Hemos aprendido una gran lección para poder seguir adelante: la importancia de invertir en la preparación y prevención.

A mi juicio, algunas preguntas que estamos resolviendo ahora en tiempo real podrían quedar resueltas mucho antes. Es importante tenerlo en cuenta porque habrá más pandemias próximamente.

**Cristina Calvo:** Coincido totalmente, ya que las pandemias van a ser inevitables. Tenemos que aprender de la experiencia que hemos tenido y mejorar nuestros sistemas sanitarios, estar mejor preparados para hacer frente a otras pandemias venideras, invertir en investigación, invertir en vacunas, etc., probablemente nos tendremos que vacunar de este coronavirus cada año hasta conseguir erradicarlo.

Es importante que la sociedad interiorice las medidas higiénicas básicas para controlar esta pandemia y otras futuras.





# Presentation

In March 2020, the World Health Organization declared COVID-19 a universal pandemic. Although the devastating effect of this pandemic makes us think it is an isolated and one-off tragedy, the prevalence of infectious diseases raises the risk of facing a similar event again in the near future. In recent decades we have seen how diseases caused by animal viruses have jumped into the human species; SARS-CoV-2, a virus responsible for COVID-19, is one of them.

The risk of similar pathogens (from animal species) infecting the humans in the future is very high. Since the first cases of COVID-19 were detected in December 2019, medical and biological research has focused on the study of the virus and its related disease. Accelerated development of treatments, vaccines and changes in human and society behaviour has helped to reduce the number of virus-related deaths and infected people.

This conference focuses on the main advances that have made it possible to understand **how SARS-CoV-2 causes the disease and the treatment for COVID-19**; but other aspects such as epidemiological ones, decisive for COVID-19 to become a universal pandemic, and lessons that will help us to prevent infectious diseases becoming future pandemics are also discussed.

**I**t is a pleasure to hold one more edition of the **Conferences** that arises from the collaboration between **Fundación Ramón Areces and Springer Nature**. For obvious reasons, the meeting is held virtually and telematically. However, I am sure that next year we will meet again at Fundación Ramón Areces headquarters and we will be able to host this meeting face to face with distinguished scientists devoted to the study of topics that are on the frontier of knowledge, as it is the case of this pandemic that we are now facing.

It is paramount to talk about the lessons COVID-19 has provided in order to be able to prevent future pandemics. The word “prevention” is the key element to Fundación Ramón Areces, and since 1975 this term has had a great weight in our institution. From our beginnings we have highlighted the need to promote scientific research and motivate health care systems to favour prevention.

One more proof of our determined commitment to prevention is that by using appropriate diagnosis and timely treatment, we care for perinatal biochemistry for the prevention of a series of metabolopathies that, if not adequately addressed at birth, may become irreversible disorders later in life.

At present, it is essential to re-think this idea of “*irreversible phenomena*”, especially because of the trajectory that some announced disasters are adopting and the lack of ability to deal with them; from the environmental viewpoint, the world is heading towards disaster.

Many decades ago, Mr. Ramón Areces, the founder of this institution, said many things that are perfectly applicable to our current reality. He placed particular emphasis on the need to devote all means available to prevent or alleviate all human suffering. And, since its creation, much of the work carried out by Fundación Ramón Areces has been focused on that end, paying special attention to rare diseases. Extraordinary efforts have been made to investigate new options that make possible the prevention and alleviation of these diseases in order to mitigate human suffering.

Currently, we already have solid and extensive experience in the fight against SARS-CoV-2 and COVID-19 infections, since the first cases in the Chinese population of Wuhan were documented more than a year ago. We have realized that we are now subject to a situation that did not exist a few decades ago, such as globalism and great human mobility.

When I was young we were exposed to epidemics much more aggressive than that of the SARS-CoV-2 virus (such as smallpox, chickenpox, tuberculosis or rubella), which have been overcome thanks to successful and continuous public health campaigns, vaccination, and timely treatments. These epidemics have been extraordinarily limited over time.

However, we now have a duty of memory and we must assume that at the present moment epidemics will turn very quickly into pandemics. This is due to the enormous amount of human travelling, with extraordinary global mobility which, despite offering us great advantages, carries risks to human health. We only have to make a minimal comparison between human travelling that could be recorded in a country like Spain about six or seven decades ago (in the 50s of the last century, for example) with that of the years immediately preceding the coronavirus pandemic. Tourism is a crucial factor to be taken into account. In this context, there is no doubt that any outbreak will almost immediately transform into a pandemic.

For this reason, I find this monographic session particularly interesting and necessary, since it reaffirms the collaborative commitment of Fundación Ramón Areces and Springer Nature. We are very pleased to cooperate with this company of great international prestige. We look forward to continuing this agreement, which allows for sessions like this from which lessons are learned, experiences based on wisdom and knowledge are shared, as well as tips and guidelines that help to deal progressively and successfully with these pandemics that will presumably be more frequent in the future.

No doubt, brainstorming and analysing the major obstacles that exist globally to act properly and timely in the prevention and detection of these growing threats is now particularly necessary.

Preventing and mitigating the effects of these pandemics is both a duty and a necessity. From now on, there is no doubt that there must also be a social action to accompany these measures. Unlike years ago, citizens now have a greater ability to express themselves freely and to assume reasonable guidelines. And, in the same way, the scientific and health authorities must show up and point at all irresponsible people who endanger the health of others with their unsupportive and foolish activities, being essential to highlight the value of the crime against health, so that it is really considered a fault not to comply with the rules and guidelines wisely established and aimed at preventing and alleviating the consequences of COVID-19.

*Federico Mayor Zaragoza*  
Chairman of the Scientific Council of  
“Fundación Ramón Areces”,  
Madrid



Welcome to the thirteenth conference-debate which is a result of the collaboration between **Fundación Ramón Areces** and **Springer Nature** group, devoted this year to "EMERGING INFECTIOUS DISEASES. COVID-19 lessons to prevent future pandemics".

**A**fter a complex year, in which we have all learned to live with the pandemic caused by SARS-CoV-2, we want to reflect on those aspects of the current situation that can help us prevent future pandemics. While we would like to think that the present situation is an isolated and one-off tragedy, the prevalence of infectious diseases raises the risk of facing a similar event in the near future.

According to the U.S. Center for Disease Control and Prevention, 75% of emerging infectious diseases are caused by animal-related viruses jumping into the human species; in recent decades there are numerous examples: AIDS, Ebola virus, SARS, H1N1 and now SARS-CoV-2.

This is the first time we've repeated a topic in these conferences. It was in 2013, thanks to Professor Albert Osterhaus, that we had the opportunity to learn about potential emerging viruses and intervention strategies to prevent them. In this conference we will review what is known about SARS-CoV-2, the disease it causes and how to study its spread through mathematical models.

For the entire **Springer Nature** team it is a great satisfaction to continue collaborating with **Fundación Ramón Areces** one more year. Springer Nature is committed to supporting the overall response to COVID-19, and it does so by allowing quick and direct access to publications on the latest scientific advances. We have granted free access to more than 70,000 articles, book chapters and other works through our platforms, and we have published more than 14,000 new articles related to COVID-19.

From Springer Nature we appreciate the courage of the **Scientific Committee** of Fundación Ramón Areces, represented by professors Federico Mayor Zaragoza and José María Medina, for having understood the need to spread the latest advances in this current pandemic with three prestigious speakers worldwide. We also appreciate the Foundation's commitment to the dissemination of the best science and social knowledge through online conversations, which have addressed this year both COVID-19 specific issues and the effects of this pandemic and how it is affecting the population in our country on an economic, psychological and educational level.

One more year, we thank Mr. Raimundo Pérez-Hernández y Torra, General Manager of the Foundation and Mr. Manuel Azcona, Director of Communication, for their trust in us to organize these conferences. And, of course, our thanks to the speakers **Bart L. Haagmans**, **Cristina Calvo** and **Rosalind Eggo** for their availability to participate in this conference. And finally, we congratulate **Erika Pastrana**, Editorial Director of *Nature journals*, on the moderation of this event.

We hope you enjoy this experience as much as we do.

**Soledad Santos**  
Editorial Director for Spain and Portugal,  
Springer Healthcare,  
a Springer Nature Business





# introduction



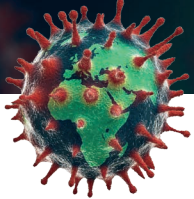
*Erika Pastrana*

Executive Editor of Nature Research,  
New York, USA

Erika has a degree in Biochemistry and Molecular Biology from "*Universidad Autónoma de Madrid*" and was granted a doctorate at the same University, investigating the cellular and molecular mechanisms responsible for promoting the regeneration of damaged axons in the mammalian central nervous system. After her doctoral thesis, Erika went to New York for four years where she did her postdoctoral studies at Columbia University studying neurogenesis and neural lineage progression mechanisms in adult mice.

She began her publishing career in 2010 as editor at "Nature Methods", where she was in charge of neurosciences, and in March 2014 she moved to the "Nature Communications" Journal as Team Manager. In April 2017 she began as Executive Editor in the Division of *Nature Research Journals* and, in 2019, as Editorial Director of *Nature journals*, being responsible for the management and editorial direction of applied sciences and chemistry, including *Nature Biotechnology*, *Nature Medicine*, *Nature Biomedical Engineering*, among others, and more recently *Nature Food*, *Nature and Intelligence* and *Nature Computational Science* (launched in 2021).

Erika is part of the *Nature Research* management team and is responsible for the development and implementation of new editorial policies, practices and workflows.



# Introduction

**B**iomedical science and research has never been as momentous, tangible and real as this past year, in which we are trying to win the battle against SARS-CoV-2. Unfortunately, this virus has already affected more than 100 million people worldwide (with figures rising steadily and relentlessly). In Spain alone, as of February 2021, more than three million people have been infected, and of them, more than 50,000 have died.

Even though before this coronavirus pandemic, we recently experienced very serious epidemics, such as HIV/AIDS, MERS-CoV or Ebola, our societies were not prepared to fight an enemy that is transmitted as efficiently as SARS-CoV-2. However, scientific and medical research has been greatly intensified this year in order to find an answer to this virus, achieving in a previously inconceivable record time the development and marketing of specific vaccines

and treatments against a pathogen and a disease that we barely knew more than a year ago.

To show some of these advances, three internationally renowned experts of reference will be participating in this meeting. Their presentations highlight essential aspects of the pathogenesis, the epidemiology and transmission of this virus, as well as giving practical advice for designing and implementing vaccination strategies worldwide or reviewing clinical peculiarities of this infection in a very particular population, such as children. It also focuses on prevention and points to basic recommendations from lessons learned over the past year in this area.

We thank **Fundación Ramón Areces** for maintaining its dedication and firm commitment to scientific progress and the dissemination of science one more year.

# lectures



## THE SARS-CoV-2 VIRUS AND ITS PATHOGENESIS COMPARED TO THE SARS AND MERS CORONAVIRUSES

*Dr. Bart L. Haagmans*

Viroscience Department, Erasmus Medical Center. Rotterdam. The Netherlands



## CLINICAL PERSPECTIVE: THE PANDEMIC OF COVID-19 IN CHILDREN

*Dr. Cristina Calvo*

Head of Paediatrics, Infectious and Tropical Diseases Unit.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid. Spain

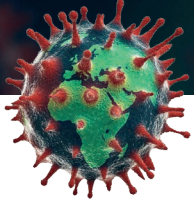


## EPIDEMIOLOGY OF COVID-19, WILL WE KNOW HOW TO CONTROL SARS-CoV-2?

*Prof. Rosalind Eggo*

Associate Professor of Infectious Disease Modelling.  
The London School of Hygiene and Tropical Medicine. United Kingdom





# The SARS-CoV-2 virus and its pathogenesis compared to the SARS and MERS coronaviruses

**Dr. Bart L. Haagmans**

Viroscience Department, Erasmus Medical Center. Rotterdam. The Netherlands

In recent years, our research group has focused on the study of **coronavirus (CoV)** pathogenesis that is present in many animal species and also in humans. In particular, four CoVs circulating around the world have been identified in humans, which often cause the common cold: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 and HCoV-HKU-1. In addition, three zoonotic CoVs have now been shown to induce severe respiratory infections, and have shown a very effective transition from animals to humans: SARS-CoV (in 2003), MERS-CoV (2012) and SARS-CoV-2 (in 2019, which causes COVID-19).

But *why has SARS-CoV-2, but not MERS-CoV or SARS-CoV, caused a pandemic?* And the different variants of SARS-CoV-2 that are emerging and identifying themselves in the last months, *what do they mean? Are they helping in any way a more efficient transmission of this virus?* These are just a few of the many questions that this CoV still raises, and that require an urgent response.

## Comparing with MERS-CoV

**Middle East Respiratory Syndrome (MERS)** is a viral respiratory disease caused by MERS-CoV coronavirus, which was first detected in Saudi Arabia in 2012. MERS-CoV is a typical coronavirus in which the coronavirus proteins are located on the outside of the virion, which are transcendental in the interaction with the receptor.

Virus domain A (S1A) joins sialic acids, while domain B (S1B) interacts with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). The virus attaches to the DPP entry receptor in respiratory epithelial cells through its *spike* protein, and it has been seen that the MERS-CoV *spike* protein selectively binds to sialic acid (Sia) and that sialoglycoconjugates from the



Dr. Bart L. Haagmans

cell surface can serve as a binding factor<sup>1</sup>. In 2013, DPP was identified as a functional receptor for Human coronavirus-Erasmus Medical Center (hCoV-EMC)<sup>2</sup>; it was also stated that the use of the DPP-4 protein (kept evolutionary from different species), as a functional receptor, provided clues about the range potential of hCoV-EMC hosts, which enabled a better understanding of the pathogenesis and epidemiology of this emerging human coronavirus, which facilitated the development of intervention strategies<sup>2</sup>. Although the route of transmission from animals to people is not well known, dromedaries are an important reservoir of MERS-CoV and an animal source of infection in humans. In several countries, such as Saudi Arabia, Egypt, Oman and Qatar, strains of MERS-CoV identical to human strains have been isolated in dromedaries.

Although MERS-CoV DPP-4 receptor is similar in humans and dromedaries, MERS-CoV replication is more limited in humans, probably due to the lack of expression of DPP-4 in the human upper respiratory tract. This may be the factor that has limited its transmission and turn to be not as effective<sup>3</sup>.

When it comes to human-to-human transmission, the virus is not easily transmitted from person to person unless there is very close contact. Since this virus is so prevalent in dromedaries, it is not easily transmitted from human to human.

The evolving curve of the MERS-CoV epidemic reflects the difficulty of the virus to infect and be transmitted among humans. Since 2012, when the virus was identified, multiple outbreaks have been reported, but only a few thousand cases have been reported in humans. As of September 2018, the World Health Organization reported a total of 2,254 confirmed cases of MERS-CoV, which had been infected through direct and close contact with infected people or dromedaries. Around 80% of human cases have been reported in Saudi Arabia, and outbreaks outside the Middle East have been marginal<sup>4</sup>. The MERS-CoV reservoir in dromedaries and camels would allow effective preventive action, with the inoculation of vaccines in these animals, thus avoiding any potential transmission to humans. The Erasmus Medical Centre research group showed the protective efficacy of MVA-S, a modified vaccine based on the Vaccinia Virus Ankara orthotopoxvirus, which expresses the MERS-CoV *spike* protein, in eight dromedaries. The vaccine could reduce animal–animal and animal–human contagion by significantly reducing nasal excretion of the virus, and could protect people at higher risk of infection with the virus<sup>5</sup>.

### SARS-CoV-2 peculiarities

Unfortunately for humans, SARS-CoV-2 uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a receptor, which is expressed in both the upper and lower respiratory tract, the main reason for the immense pandemic impact of this virus among humans.

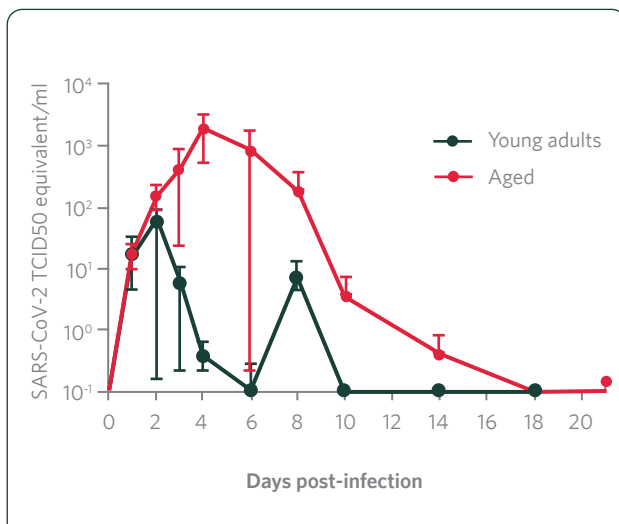
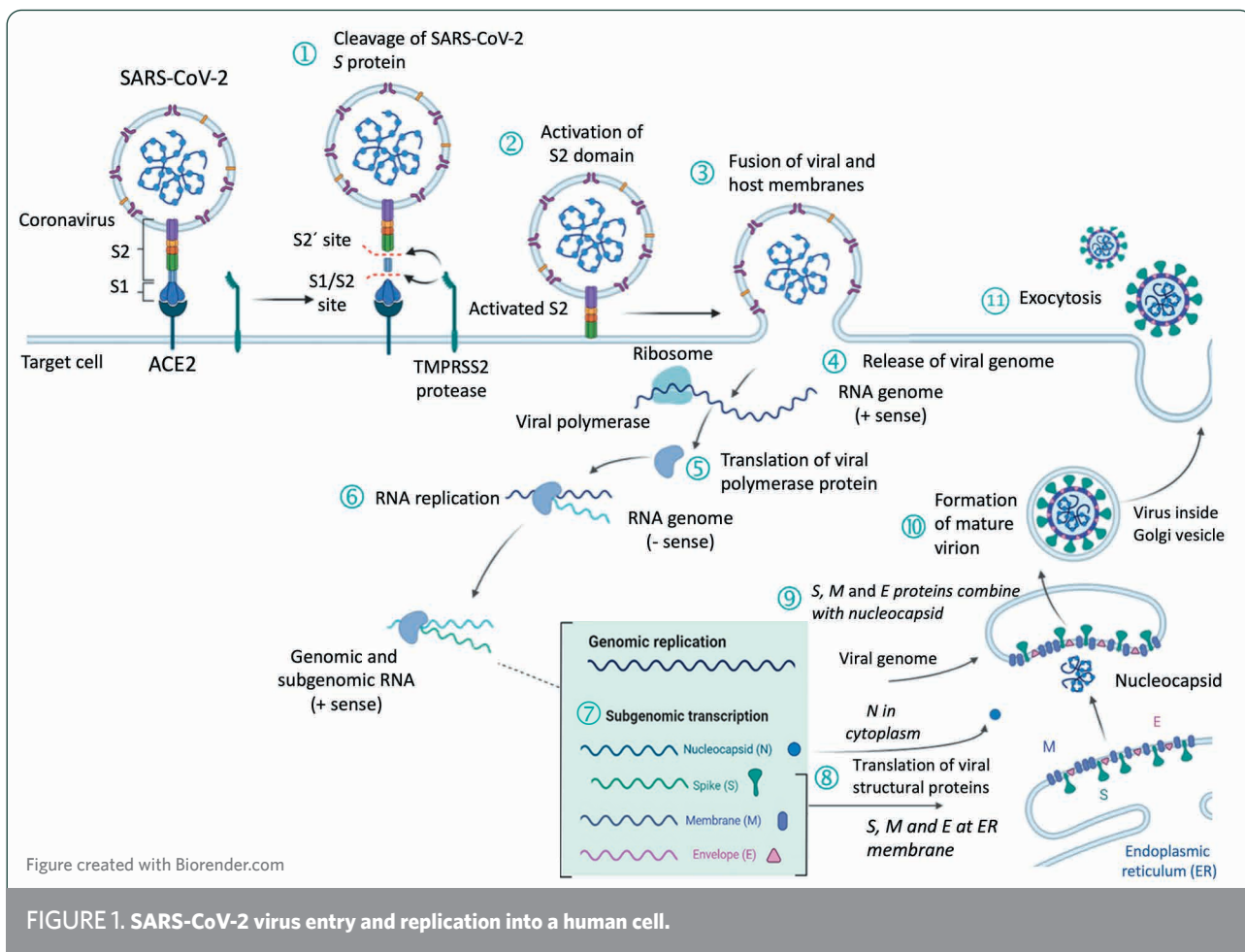
Early research has already found that ACE2 was **critical** to the new coronavirus. The pathogen has recently been found to use **a viral protein that fits into ACE2 as a “key in a lock”**. The binding of both proteins allows the virus to enter and replicate inside the cell. Human cellular machinery confuses viral RNA with its own genetic material, causing it to **develop viral proteins** as if they were human proteins (**Figure 1**)<sup>6</sup>.

SARS-CoV-2 has been genetically identified and characterized. Zhou *et al.* obtained complete genomic sequences of five patients at an early stage of the outbreak. The sequences are almost identical and share a sequence identity of 79.6% with SARS-CoV. In addition, at the full genome level, this virus was shown to be 96% identical to a bat coronavirus. Also, it was confirmed that SARS-CoV-2 uses the same cellular entry receptor (ACE2) as SARS-CoV<sup>7</sup>.

In this context, it was essential to compare the pathogenesis and tropism of SARS-CoV-2, MERS and SARS in non-human primate models, a study performed by Rockx *et al.*<sup>8</sup>.

This study conducted a comprehensive assessment of characteristic pathological changes and the expression of virus antigens in the lungs of cynomolgus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Two of the four animals had diffuse alveolar damage foci on day 4 after virus inoculation (**Figure 2**)<sup>8</sup>. The histological nature of diffuse alveolar damage, including alveolar and bronchiolar epithelial necrosis, alveolar oedema, the formation of phylline membranes, and the accumulation of neutrophils, macrophages and lymphocytes, corresponds to pathological analyses of human cases of COVID-19. In particular, the presence of syncytia in lung lesions is characteristic of respiratory coronavirus infections.

Humans excrete SARS-CoV-2 from their upper airways for extended periods and, like *influenza* (but unlike SARS-CoV in 2002), this excretion peaks at the onset of infection, making it difficult to detect cases and can jeopardize the effectiveness of isolation<sup>8</sup>.



**FIGURE 2. Alveolar SARS-CoV-2 virus detection in inoculated cynomolgus macaques using qRT-PCR.**

Reproduced from: Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;368(6494):1012-5<sup>8</sup>.

The authors conclude that, compared to MERS-CoV, SARS-CoV-2 has a distinct tropism for the nasal mucosa; however, it is also found in the intestinal tract, although transmission by this medium is more limited than transmission through the upper respiratory tract. Evidence shows that SARS-CoV-2 causes a COVID-19-like disease in macaques and provides a new model for testing preventive and therapeutic strategies<sup>8</sup>.

A study by Lamers *et al.* using human intestinal organoids, confirms that SARS-CoV-2 is easily replicated into the enterocytes of the intestine (abundant cell type in the lining of the intestine), resulting in the production of a multitude of infectious viral particles in the intestine<sup>9</sup>.

Intestinal organoids can serve as a model for understanding the biology and infectivity of SARS-CoV-2 in the gut<sup>9</sup>.

A study by Smits *et al.* showed that acute lung injury in aging macaques infected with SARS-CoV was developed as a result of an innate exacerbated response of the host. These primates developed more serious pathologies than young adult animals, although viral replication levels were similar<sup>10</sup>.

These observations are reminiscent of some important aspects of acute respiratory distress syndrome, a clinical entity characterized by the onset of inflammatory and necrotizing phenomena of the pulmonary socket, which extend throughout the body using systemic circulation. An acute lung injury characterized by interleukin induction (IL) 1/IL-8/IL-6/IL-10 occurs, a phenomenon that is further exacerbated in the elderly<sup>11</sup>.

### From SARS-CoV-2 infection to COVID-19

Viruses enter cells and initiate infection by binding to their related cell surface receptors. The expression and distribution of viral entry receptors regulate their tropism, determining the tissues that are infected and, therefore, the disease pathogenesis. For SARS-CoV-2, its interaction with ACE2 is critical to determine tissue tropism and progression from early SARS-CoV-2 infection to the development of COVID-19.

As in all coronaviruses, the entry of SARS-CoV-2 into the cell depends on its 180 kDa *Spike* protein (S), which mediates two essential events: **ACE2 binding** by the amino-terminal region requiring furin protease excision, and **viral and cell membranes fusion**, through the carboxyl-terminal region, which requires additional protease excision, in particular, transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). SARS-CoV-2 tropism, therefore, depends on the expression of cellular proteases, as well as ACE2<sup>12</sup>.

Recent studies have identified **three possible phases in the progression of SARS-CoV-2 infection**:

1. Presymptomatic/asymptomatic.
2. Early symptomatic.
3. Late symptomatic.

Basically, after the virus binds to ACE2, the initial infection of upper respiratory tract cells may be asymptomatic, but these patients can still transmit the virus. Among those patients who develop symptoms, up to 90% will have pneumonia, caused by an infection of cells in the lower respira-

tory tract. Some of these patients will progress to a serious illness, with alteration of the epithelial–endothelial barrier, hyperinflammation and involvement of multiple organs<sup>12</sup>.

A differential aspect between SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 infection is that, in the latter case, blood clotting phenomena are frequently associated.

**Both alveoli and vascular system are involved in the pathogenesis of SARS-CoV-2 in humans.**

In this regard, suppressing the inflammatory response and SARS-CoV-2-induced coagulation are very beneficial, with consistent evidence of the efficacy obtained with dexamethasone and anticoagulant drugs in patients in the advanced symptomatic phase<sup>12</sup>.

Although SARS-CoV-2 is genetically similar to SARS-CoV-1, it has a number of distinctive characteristics (structural differences in its surface proteins and the kinetics of viral load), which explain its higher rate of transmission. In the respiratory tract, the maximum load of SARS-CoV-2 is observed at the time of symptom onset or within the first week of the disease, and the subsequent decrease thereafter indicates that the greatest potential for infection is just before or within the first 5 days from symptoms onset<sup>13</sup>.

SARS-CoV-2 generates a wide range of clinical manifestations, ranging from mild infection to serious illness accompanied by high mortality. In patients with mild infection, the host's initial immune response is able to control the infection. In a serious illness, excessive immune response leads to organic damage, admission into intensive care and/or death. The viral load peaks in the first week of infection, then gradually decreases, while the antibody response increases and is often detectable on day 14<sup>13</sup>.

Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) tests can detect SARS-CoV-2 viral RNA in the upper respiratory tract for an average of 17 days; however, viral RNA detection does not necessarily amount to infectiousness, and viral culture of PCR-positive upper respiratory tract samples has rarely been positive after 9 days of disease. Symptomatic and presymptomatic transmission (1-2 days before symptoms onset) is considered to play a more important role in the spread of SARS-CoV-2 than asymptomatic transmission<sup>13</sup>.

In short, the difficulties in preventing transmission of SARS-CoV-2 in humans are largely due to the high peak of viral expression in the upper respiratory tract before symptoms of the disease occur and the lower respiratory tract is infected.

In addition, the different variants that are emerging from the virus allow it to be transmitted even more easily. In contrast, in patients with SARS-CoV-1, the virus peaks after symptoms of the lower respiratory tract appear, so isolation and quarantine of patients was very effective in 2003<sup>14</sup>.

### Implications of SARS-CoV-2 variants

- *The G614 variant of SARS-CoV-2 has been one of the earliest to spread around the world*

This has been linked to fewer amplification cycles needed to detect the presence of the virus, which is commonly associated with increased viral load. Patients infected with the SARS-CoV-2 D614G mutation have shown to be more prone to higher viral loads in the upper respiratory tract than patients infected with virus strains without the mutation, although the severity of the disease is unaffected. In addition, the G614 form of coronavirus is better and more efficiently transmitted among humans than the original form, which has consequences in various aspects of COVID-19, such as the prevention and development of treatments<sup>15</sup>.

Three new variants of SARS-CoV-2 have now been identified and are already circulating around the world:

- *B.1.1.7 variant*

In autumn 2020, the United Kingdom identified this variant with a large number of mutations (23 in total, with 8 *spike* mutations [located in protein S]). This variant spreads more easily and quickly than the other variants (40% greater transmission ability).

- *B.1.351 variant*

This was detected in South Africa (with 21 mutations, 9 *spike* mutations) in October 2020. There is a potential immune leak in this case; that is, individuals vaccinated

or who have already had the original SARS-CoV-2 infection may re-infect with this variant and have certain problems excreting it.

- *P.1 variant*

This appeared in Brazil (with 17 mutations, 10 *spike* mutations) and was first identified in travellers from Brazil at a Japanese airport in early January 2021. This variant contains additional mutations that could affect their ability to be recognized by antibodies<sup>16</sup>.

The new variants seem to spread more easily and quickly, being able to generate more cases of COVID-19. An increase in the number of cases will put more pressure on health care resources, and cause more hospitalizations and deaths.

Studies suggest that antibodies generated through immunization with currently authorized vaccines recognize these variants, although this is one aspect under research<sup>17</sup>.

### What is to come in vaccines

The main candidate vaccines to deal with SARS-CoV-2 target the *Spike* or S protein. Many laboratories are betting on immunity against the protein that makes up the virus *spike*, which includes the receptor-binding domain molecule with ACE2 of the human respiratory and digestive system epithelial cells, where the virus joins and enters the cytoplasm of human cells for replication. Funk *et al.*<sup>18</sup> have classified potential vaccines on seven main platforms: **DNA**, **RNA**, **protein-based**, **viral vector-based** (*non-replicating*), **viral vector-based** (*replicating*), **virus inactivated** and **virus live, attenuated**<sup>18</sup>.

The global effort to develop effective and safe vaccines to address SARS-CoV-2 has been extraordinary and unprecedented in the history of Medicine.

In just a few months, a lot of basic information on the pathogenesis of this new virus has been known, and numerous trials have been launched to test vaccines. Development began when the genetic sequence of the virus was available in early January 2020 and has moved at an unprecedented rate: the first Phase I trial began in March 2020 and there

are currently more than 180 vaccines at various stages of development. Data from Phase I and II trials are now available for several candidate vaccines, and many have moved on to Phase III trials and have already been commercialized<sup>19</sup>.

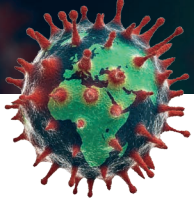
This agile progress of new vaccines is due to the overlap of the different stages of development and assessment, the acceleration of the usual analysis and approval processes

by health authorities and the existing prior knowledge on SARS-CoV-1 and MERS-CoV.

Undoubtedly, SARS-CoV-2 has been shown to be a virus with a high ability of dissemination and transmission in humans, and shows optimal conditions to spread around the world and promote a pandemic. We need to pay attention to the new variants of SARS and MERS that emerge.

## References:

- Li W, Hulswit RJ, Widjaja I, Raj VS, McBride R, Peng W, et al. Identification of sialic acid-binding function for the Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):E8508-17.
- Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-4.
- Widagdo W, Raj VS, Schipper D, Kolijn K, van Leenders GJLH, Haagmans BL, et al. Differential expression of the Middle East respiratory syndrome coronavirus receptor in the upper respiratory tracts of humans and dromedary camels. *J Virol*. 2016;90(9):4838-42.
- Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). 11 de marzo de 2019. Available at: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(MERS-CoV\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(MERS-CoV)) (last accessed: 23 February 2021).
- Haagmans BL, van den Brand JM, Raj VS, Volz A, Wohlsein P, Smits SL, et al. An orthopoxvirus-based vaccine reduces virus excretion after MERS-CoV infection in dromedary camels. *Science*. 2016;351(6268):77-81.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
- Rockx B, Kuiken T, Herfst S, Bestebroer T, Lamers MM, Munnink BB, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a non-human primate model. *Science*. 2020;368(6494):1012-5.
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-4.
- Smits SL, de Lang A, van den Brand JMA, Leijten LM, van IJcken WF, Eijkemans MJC, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog*. 2010;6(2):e1000756.
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.
- Matheson NJ, Lehner PJ. How does SARS-CoV-2 cause COVID-19? *Science*. 2020;369(6503):510-1.
- Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
- Organización Mundial de la Salud. Epidemic curves. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Available at: <https://www.who.int/csr/sars/epi-curve/epiindex/en/> (last accessed: 23 February, 2021).
- Baric RS. Emergence of a highly fit SARS-CoV-2 variant. *N Engl J Med*. 2020;383:2684-6.
- Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD), División de Enfermedades Virales. Acerca de las variantes del virus que causa el COVID-19. Available at: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html> (last accessed: 23 February, 2021).
- Wu K, Werner AP, Moliva JJ, Koch M, Choi A, Stewart-Jones G, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv*. 2021.01.25.427948.
- Funk CD, Laferrière C, Ardakani A. A snapshot of the global race for vaccines targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 pandemic. *Front Pharmacol*. 2020;11:937.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516-27.



# Clinical perspective: the pandemic of COVID-19 in children

**Dr. Cristina Calvo**

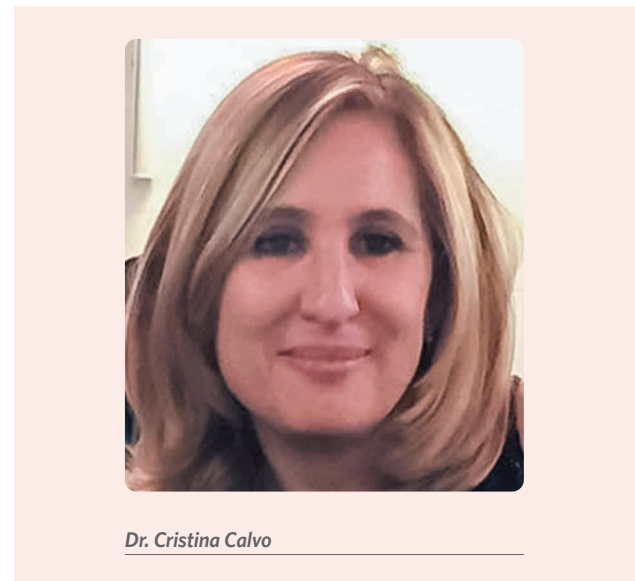
Head of Paediatrics, Infectious and Tropical Diseases Unit.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid, Spain

**E**pidemiological evaluation of the coronavirus pandemic in the paediatric population contains aspects of particular relevance and interest. In Spain, during the so-called “first wave”, the proportion of children in which the infection was detected, with the diagnostic techniques available at the time, was 1-2% of the total number of cases diagnosed (a rate similar to that recorded in countries such as the USA); in any case, the data offered by the Ministry of Health document a lower percentage (0.6% confirmed cases in children), representing a figure of about 1,400 infected children until May 2020.

In addition to being much less common, COVID-19 infection is usually less severe in children and most cases are mild or asymptomatic.

In Spain, during the first wave, of the 1,399 cases of COVID-19 in children reported by the Ministry of Health until 25 May 2020 (about 1% of the total), 26% needed hospitalization ( $n = 369$ ) and 1.4% required admission to the intensive care unit (ICU) ( $n = 52$ ), with 3 deaths reported.

Comparison of the world's most important series of severe paediatric patients shows no significant differences between them. The Italian network (CONFIDENCE,  $n = 130$ ), the pTBnet multicentre study (with data from 25 European countries,  $n = 580$ ), a series of a large New York hospital ( $n = 74$ ) or series at Hospital La Paz in Madrid ( $n = 58$ ) reveal similar findings in children with severe COVID-19, where the hospitalization rate is in all series close to



*Dr. Cristina Calvo*

60%, with 7-18% admitted to the ICU and a generally very low mortality rate (less than 1%).

The pooled assessment of all these patient series allows identifying risk factors that are associated with the severity of the disease and the need for hospitalization. Age (under 6 months or over 10 years of age), having a confirmed family contact, obesity (in the American study) and being male with a lower respiratory tract infection are factors that are related to an increased risk of severe COVID-19 and/or a higher likelihood of requiring hospital admission in children. The presence of underlying diseases is also an important risk factor (**Table 1**).

**Table 1. The pandemic of COVID-19 in children.****Risk factors leading to hospitalization**

| Series / Studies   | CONFIDENCE Study         | pTBnet Study                       | New York Hospital | La Paz Hospital | UK (BMJ)                |
|--------------------|--------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| Number of cases    | 130                      | 580                                | 74                | 58              | 651                     |
| Age                | < 6 months<br>> 10 years | < 1 year                           | -                 | -               | < 1 year<br>10-14 years |
| Confirmed contact  | 51%                      | -                                  | 52%               | 51.7%           | -                       |
| Other risk factors | -                        | Lower respiratory infection, males | Obesity           | -               | Ethnicity               |
| Comorbidities      | 26%                      | 25%                                | 66%               | 39.7%           | 57%                     |

A greater number of diagnostic resources and the increase in contact studies have led to a considerable increase in the detection of COVID-19 cases in children during the second pandemic wave.

In Spain, from May to October 2020, the disease was diagnosed in more than 170,000 children ( $n = 174,177$ , 12% of the total number of cases diagnosed); the vast majority of them (99%) were outpatients (with mild clinical symptoms), less than 1% needed hospitalization (0.8%) and only 0.02% entered the paediatric ICU. In this period, 13 deaths were counted in children under the age of 14 (less than 0.01% of the total deaths for this cause).

This epidemiological trend is similar to that of other countries, such as the USA, where the second wave is accompanied by a significant growth in the cumulative percentage of children diagnosed with COVID-19. In early October 2020, almost 16% of all reported cases were concentrated in the paediatric population (USA child rate: 22%)<sup>1</sup>.

**Resolved doubts**

Some major doubts and controversies have been raised about the paediatric population throughout this pandemic. Among other things, it has been questioned whether they become more or less commonly infected than adults, why they generally have a milder disease, or whether children are major contagious and spreaders of the virus.

Dozens of studies have been published in recent months, mostly confirming that children become less infected with SARS-CoV-2 and, above all, become infected within their family sphere, at home<sup>2</sup>.

A retrospective study conducted in China between 7 January and 18 February 2020 shows similar results, confirming that transmission is mostly at home and much less frequent in people under 20 years of age<sup>3</sup>. This study tracked down 195 unrelated close contact groups, with an average incubation period of 5 days and a maximum infectious period of 13 days, without case isolation, and it was seen that the estimated secondary COVID-19 infection rate among household contacts was 12.4% when household contacts were defined on the basis of close relatives, and 17.1% when household contacts were based on residential address. Compared to the older group ( $\geq 60$  years), the risk of infection at home was much lower in the younger group ( $< 20$  years; odds ratio [OR]: 0.23), with a transmission rate of 5.26%, and among adults aged between 20 and 59 years (OR: 0.64), with a transmission rate of 13.7%, while the transmission rate approached 18% in the group aged over 60-years.

In Barcelona, a cross-sectional seroprevalence study with prospective recruitment of voluntary families including at least one C-reactive protein (CRP) positive adult for SARS-CoV-2 and at least one child under the age of 15 living in the same household under strict house confinement was conducted. Of the more than 2,000 families who volunteered, a total of 411 households were finally visited. This study concluded that children seemed to have similar potential of becoming infected by SARS-CoV-2 than adults in quarantined family homes, but remained greatly asymptomatic once infected; that is, the seroprevalence rates of infection do not differ significantly between children and adults (17.6% and 18.9%, respectively)<sup>4</sup>.

A recent review of 14 studies, with patient series from various countries (including Spain), confirms that between 15 and 60% of children are asymptomatic, that infections

are almost always within the family (75-100% of cases) and that they get infected half as often<sup>5</sup>.

La Paz Hospital has conducted a study in families of health workers (no. 64), with at least one parent with COVID-19. In total, 113 children were evaluated and 41% of them had a positive serology (IgG+), all asymptomatic or with mild symptoms, and none required hospital admission.

### Why is it milder?

Some factors may be involved in the fact that children generally experience a milder illness. On the one hand, there are several factors that increase the risk in adults and, on the other hand, there are other factors that seem to protect children.

In adults, one of the main reasons that would explain the increased severity of COVID-19 would be the high **presence of comorbidities** (even greater at advanced ages). In adults, several pooled pathologies increase the risk and worsen the prognosis; hypertension, obesity, heart disease, diabetes and chronic obstructive pulmonary disease have a special impact.

**Vitamin D deficiency**, which is very common in adults, has been associated with increased risk of respiratory infections, as it plays a key role in innate immunity. It has been suggested that it would be **a good health strategy against SARS-CoV-2 to promote proper intake of vitamin-D-rich foods**<sup>6</sup>. A study looking at data from 190,000 USA patients indicates an association between levels higher than 25-hydroxyvitamin D in the blood with a lower positivity rate in SARS-CoV-2<sup>7</sup>. However, vitamin D deficiency is very rare in children and, in many cases, they receive supplements.

Another differential risk factor between adults and children is **endothelium and clotting function**. In adults, the endothelium is usually damaged, favouring the virus to cause endotheliitis and increase the propensity to develop vascular thrombi. In contrast, children's endothelium is usually healthy and less prone to abnormal clotting; therefore, they are less likely to experience a thrombotic event. In our national series, only 4 children had thrombotic episodes, but their relationship with the presence of COVID is unclear.

The role of **immunosenescence**, which is the deterioration of adaptive immunity that occurs with age and to which the presence of chronic infections contributes, is also crucial. Adults are more susceptible to infections that can worsen their health. Another theory is that older people have lost immune memory to other coronaviruses and that the remaining T cells have little avidity for SARS-CoV-2 infection.

The increased frequency and severity of SARS-CoV-2 causing COVID-19 in adults has also been associated with **angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors**. These receptors used by the virus to enter the cell, as well as the transmembrane protein, increase in number, affinity and expression with age, making it easier for the virus to enter the cell.

Since the virus uses the ACE2 receptor to enter cells, the lower presence of these receptors in children's noses compared to adults gives them greater protection<sup>8</sup>.

**Children's innate immunity** (which is usually overstimulated by viral infections and vaccines) also plays an essential role in understanding their lower propensity to develop severe COVID-19. This immunity is the first line of defense against SARS-CoV-2, especially "natural killer" cells. In addition, adaptive immunity is also stronger and very different from that in adults, having a higher proportion of T and B lymphocytes. They also appear to have a lower ability to trigger the so-called "cytokine storm," which is more frequently seen in infected adults.

One aspect that has aroused special interest and controversy is **T-cell cross-reactivity**. Similarities have been seen between SARS-CoV-2 and human coronaviruses causing the common cold, with the existence of cross-reactivity of the T cells defending us from viruses.

A study by Braun et al. indicates that more than 35% of healthy people without contact with SARS-CoV-2 had this T-reactivity. But it is necessary to state that although some adults have this reactivity, it is not clear that it protects them<sup>9</sup>.

Recurrent infections in children are a common phenomenon and can make it difficult for SARS-CoV-2 to enter their bodies.

In addition, **differences in children's nasal and faecal microbiota** seem to also play a role. In this same line of research, even faster recoveries have been documented in adults with COVID-19 when **probiotics were administered**; specifically, the estimated risk of developing respiratory failure, the prevalence of patients transferred to the ICU and mortality have been shown to be higher among patients not treated with probiotics<sup>10</sup>.

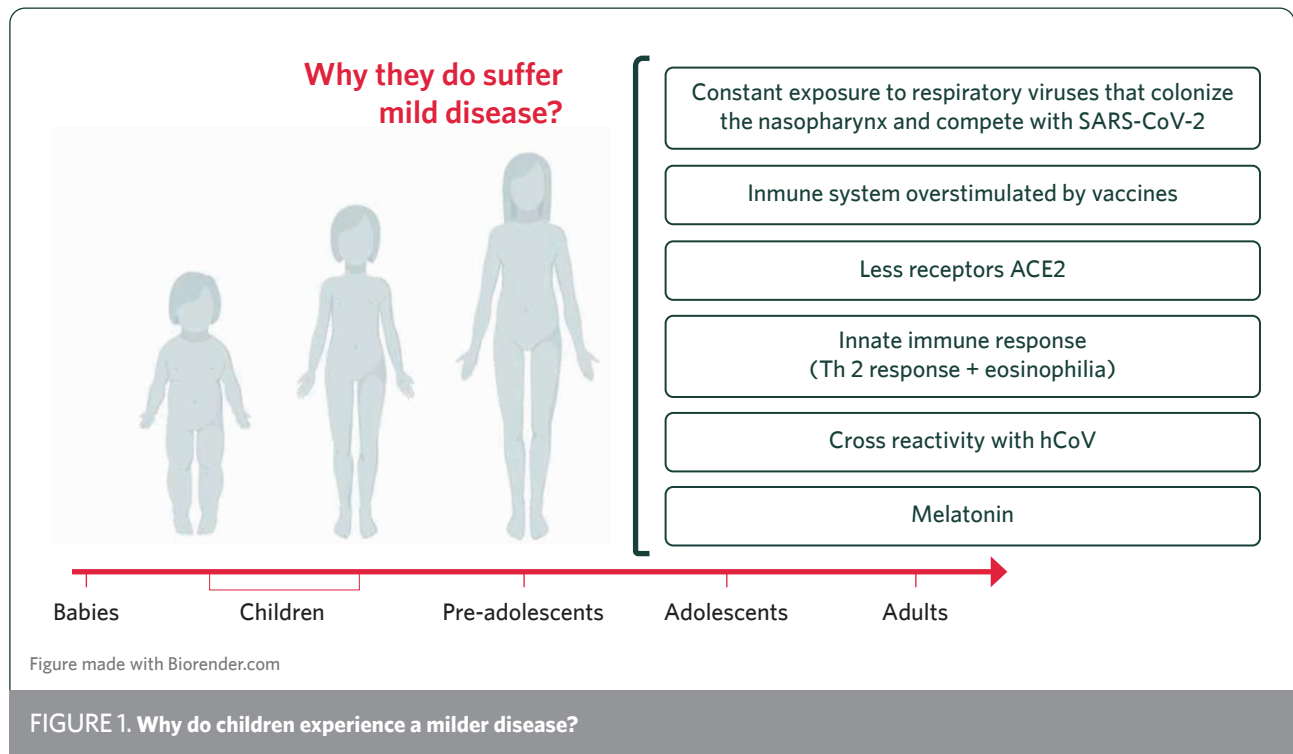
The comprehensive and strict paediatric vaccine programme followed almost worldwide substantially helps children's immune systems to be over-stimulated. There are ongoing clinical trials that are trying to deepen the knowledge of the potential beneficial and unexpected effects of vaccines, of the anti-inflammatory effects of melatonin (at higher concentration in children) that increases natural killer cells and T cells.

The greater protection of children against SARS-CoV-2 infection has a multifactor component (**Figure 1**). Moreover, this is not a new phenomenon, as MERS and SARS infections have already been described as less frequent and milder in the paediatric population<sup>11</sup>.

### Are children super spreaders?

Another important question regarding SARS-CoV-2 and children is whether they are actually major spreaders of this virus. A study published in JAMA assessed age-related differences in SARS-CoV-2 levels in patients with mild to moderate COVID-19. It showed that children under the age of 5 have a significantly higher viral load in their respiratory secretions than the elderly or adults, although there are no significant differences in viral load between older children and adults<sup>12</sup>.

Other studies have also confirmed that the viral load of symptomatic and asymptomatic patients is similar, with a very similar positivity time<sup>13</sup>. This suggests that asymptomatic patients may be super-contagious, although it should be remembered that a **positive CRP is not synonymous of infection**.



It is also known that the time of infection transmission risk is longer in the most severe cases compared to asymptomatic ones. Since most cases in children are mild or asymptomatic, the chances of transmitting SARS-CoV-2 and infecting should be lower.

A 2020 study shows that children with asymptomatic infection had lower levels of the virus in their nasopharynx/oropharynx than symptomatic ones; whereas diabetic children and recent contacts have a higher viral load<sup>14</sup>.

## Clinical patterns

With the evidence available so far it is possible to establish a number of long-term clinical patterns of COVID-19 in children. Some lessons of interest can be drawn from the EPICO-AEP study (which is the national registry supported by the Spanish Association of Paediatrics that collects data from 67 hospitals in Spain).

During the first wave, there were mainly respiratory symptoms and fever without a source; then, skin lesions occurred, and systemic inflammatory syndromes were reported in late April and early May 2020.

In the experience accumulated at La Paz University Hospital there have been numerous children with upper respiratory infections, and pneumonia has also been common, with a non-negligible percentage of episodes of hypoxia (10-15%) and some cases with severe symptoms (although only 2% of these required ICU admission).

Skin lesions have also been common in infected children (especially in the first wave). Although most studies have found no association of these lesions with SARS-CoV-2, the study by Colmenero *et al.*<sup>15</sup> showed that endothelial infection causes chilblains in COVID-19 patients and could play a pathogenic role in severe forms of the disease; the presence of viral particles in the endothelium and histological evidence of vascular damage support a causal relationship of lesions with SARS-CoV-2.

Systemic inflammatory syndrome is specific to paediatric age, and the World Health Organization criteria for determining the presence of COVID-19-associated syndrome include: age under 19 and fever of 3 days or more; presence of at least two clinical criteria (rash/non-purulent conjunctivitis, hypotension or shock, myocardial dysfunction or gastrointestinal symptoms); high levels of inflammatory markers; not having an infectious cause that justifies it and to be associated with SARS-CoV-2 (CRP or serology) or having contact with a confirmed case.

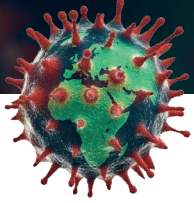
All types of extrapulmonary manifestations have been documented in both children and adults; gastrointestinal phenomena are the most common, but thrombotic phenomena are exceptional in children.

In the second wave, the EPICO national cohort had an increase in the number of children recruited, with a total of 862 (almost 500 of them hospitalized). Comorbidities and confirmed contact remained major risk factors. Clinical features were similar to those of the first wave. However, given that the number of children diagnosed was much higher, there seemed to be a clear increased, in mild hospitalizations. Gastrointestinal symptoms increased, but pneumonia cases were much fewer. As for inflammatory syndromes, they remained very stable until the second wave when they reappeared, even though the cases were milder.

**In conclusion, children are now known to become infected with SARS-CoV-2 in the family/home environment, most are asymptomatic or have mild symptoms, have fewer coughs and fewer chances of getting infected, and ultimately cannot be considered as super spreaders.**

## Referencias bibliográficas:

1. Sisk B, Cull W, Harris JM, Rothenburger A, Olson L. National Trends of Cases of COVID-19 in Children Based on US State Health Department Data. *Pediatrics*. 2020;146(6):e2020027425.
2. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201576.
3. Jing QL, Liu MJ, Zhang ZB, Fang LQ, Yuan J, Zhang AR, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1141-50.
4. Brotons P, Launes C, Buetas E, Fumado V, Henares D, de Sevilla MF, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adults: a seroprevalence study of family households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1721.
5. Rajmil L. Role of children in the transmission of the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000722.
6. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):735-6.
7. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239252.
8. Bunyavanich S. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020;323(23):2427-9.
9. 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;587(7833):270-4.
10. D'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the management of SARS-CoV-2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:389.
11. Ng PC, Leung CW, Chiu WK, Wong SF, Hon EK. SARS in newborns and children. *Biol Neonate*. 2004;85(4):293-8.
12. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):902-3.
13. Lennon NJ, Bhattacharyya RP, Mina MJ, Rehm HL, Hung DT, Smole S, et al. Comparison of viral levels in individuals with or without symptoms at time of COVID-19 testing among 32,480 residents and staff of nursing homes and assisted living facilities in Massachusetts. *MedRxiv*. 2020.07.20.20157792.
14. Kociolek LK, Muller WJ, Yee R, Dien Bard J, Brown CA, Revell PA, et al. Comparison of upper respiratory viral load distributions in asymptomatic and symptomatic children diagnosed with SARS-CoV-2 infection in pediatric hospital testing programs. *J Clin Microbiol*. 2020;59(1):e02593-20.
15. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Andina D, Rodríguez Peralto JL, Requena L, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):729-37.



# Epidemiology of COVID-19, will we know how to control SARS-CoV-2?

*Prof. Rosalind Eggo*

Associate Professor of Infectious Disease Modelling.

The London School of Hygiene and Tropical Medicine. United Kingdom

Experience gained in the study of Ebola virus transmission and SARS-CoV-2 has helped to design models to better understand spreading patterns; for this purpose, mathematical models, which have been very useful in these special epidemiological situations, have been studied.

In this conference, the contributions that have been made from real-time modelling during the pandemic will be mainly discussed. We will explain the models we use, how we take into account unknowns, how we update assumptions, and how to vary these models to fit a changing situation.

## What are transmission models and why are they so important?

They are **mathematical representations of transmission processes**. In our case, we use them to relate the way an infection in a person influences the potential of being transmitted to other people, establishing an explicit relationship.

**Transmission models** are always real-world simplifications. We cannot incorporate all the complexity, although we do not always need to.

The most important and difficult thing in this regard is to include in the models the amount of complexity needed while simplifying what we do not know.



*Prof. Rosalind Eggo*

Transmission mathematical models play a crucial role in epidemics as they help us understand the transmission process. In addition, they allow us to make projections of what can happen, based on what has happened so far.

These assumptions are called **counterfactual phenomena**; that is, any event or situation that has not happened in the observable universe but might have occurred.

In addition to these applications, these models also help to evaluate and compare interventions early. This is important, in particular, in the case of COVID-19, because different interventions are being implemented at the same time. In the United Kingdom, in February 2021, very strict social distancing measures have been imposed, as well as an ambitious vaccination campaign and the closure of schools; we can incorporate all these different variables into the mathematical model to draw conclusions that can be very positive and guide us on what actually works or not.

## Simulation models and data fitting

There are significant differences between **simulation models** and **fitting models**. Simulation models generally explore scenarios that are based on the best available evidence, which can often cause them not to be a fit for the course of an epidemic, even if they want to be. But we can also fit models to data; that is, explicitly the result of the model is intended to be like data, so the parameters are changed to achieve it; this allows learning about the parameters and knowing more about the transmission of the virus or other infectious agent.

The purpose of these two model types is different and their unknowns are also quite different.

Typically, simulation models are used, for example, when little data are available, but there is a good understanding of some parameters that influence the response. They are useful when there is a clear public health issue that needs to be addressed, when you intend to resolve uncertainties or learn more about some unknown parameters or how parameters relate to public health outcomes.

## Simulation model 1

An example of the simulation model is a work that our research group published in early February 2020; at this time, the question was: *what fraction of social contacts should be tracked and isolated to contain an outbreak of SARS-CoV-2?*<sup>1</sup>. The answer was to find the knowledge of incubation periods and the elapsed time from people showing symptoms to undergoing a diagnostic test. Based on this information, efforts were made to determine what fraction of these contacts should be traced and found in order to contain an outbreak. At the time, the focus of the

epidemic was mainly on China, but it was assumed that imported contagions would soon begin to be detected.

**How to control these outbreaks?** In this case, a **mathematical model was used to measure the success of controlling outbreaks by isolating and tracking contacts**, and to assess whether the transmission of imported cases of COVID-19 could be controlled. The model considered scenarios that changed the number of initial cases, the basic number of reproduction ( $R_0$ ), the delay from the onset of symptoms to isolation, the likelihood of contact tracing, the proportion of transmission before the onset of symptoms and the proportion of subclinical infections. It was assumed that isolation prevented any additional transmission. Outbreaks were considered controlled if transmission ended within 12 weeks or before 5,000 cases in total. The maximum weekly number of cases tracked to measure the feasibility of the public health effort was also quantified<sup>1</sup>.

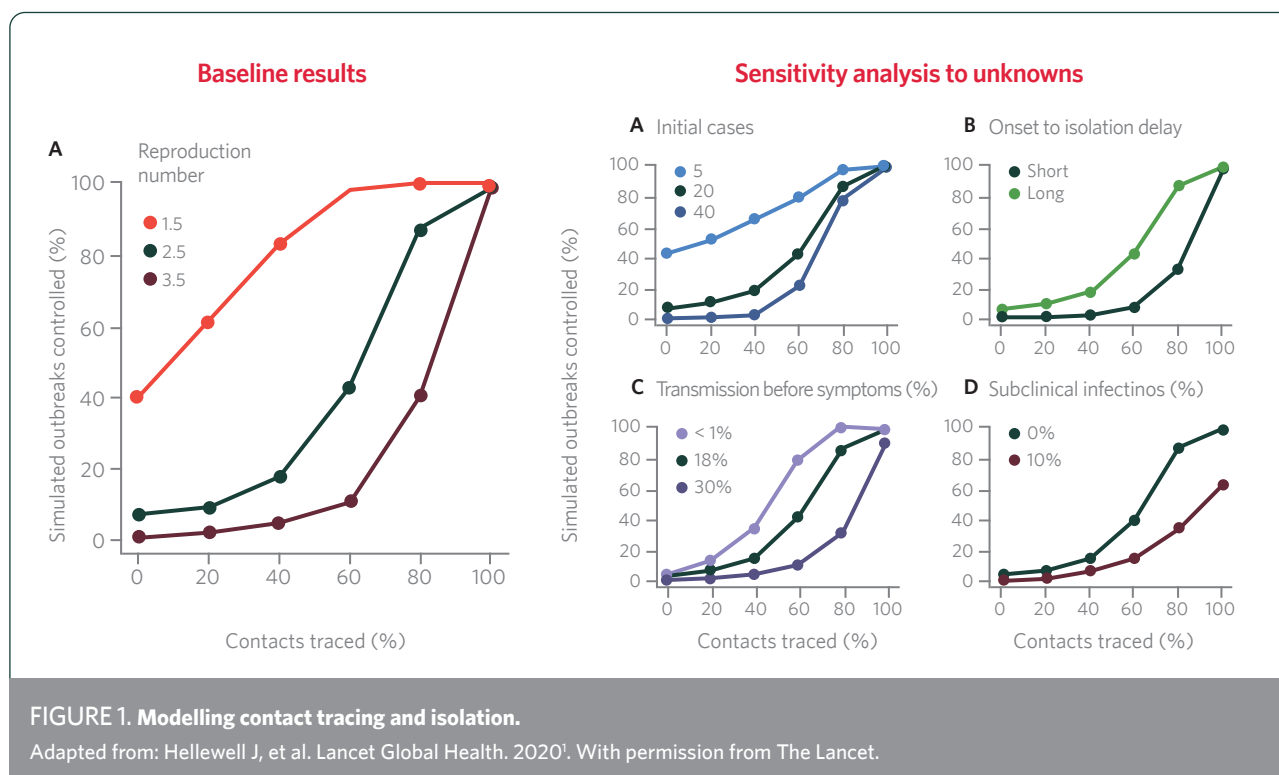
The reference scenario was an  $R_0$  of 2.5, 20 initial cases, a short delay to isolation, 15% transmission before the onset of symptoms and 0% subclinical infection<sup>1</sup>.

For different initial case numbers, most scenarios with an  $R_0$  of 1.5 were controllable with less than 50% of successfully tracked contacts.

The delay between the onset of symptoms and isolation was the most important parameter in determining whether an outbreak was controllable when  $R_0$  was 1.5.

To control most outbreaks for an  $R_0$  of 2.5, the model indicated that more than 70% of the contacts had to be tracked and for an  $R_0$  of 3.5 more than 90% of the contacts had to be tracked. For these  $R_0$  values (2.5 and 3.5), if there were 40 initial cases, contact tracing and isolation were only potentially feasible when less than 1% of transmission occurred before the onset of symptoms (**Figure 1**)<sup>1</sup>.

In most of the scenarios assessed, contact tracing and isolation of highly contagious cases are seen as sufficient measures to control a new COVID-19 outbreak in 3 months.



The likelihood of outbreak control decreases when there are prolonged delays from the onset of symptoms to isolation, when fewer cases are detected by contact tracing, and when transmission increases prior to the appearance of symptoms of infection. This model can be modified to reflect the updated characteristics of transmission, and more specific outbreak control definitions also can be introduced to assess the success of local response efforts against this infection<sup>1</sup>.

## Another simulation model

Another work that our research group conducted was a simulation related to screening methods of SARS-CoV-2/COVID-19 infection in airport travellers<sup>2</sup>. Available evidence on incubation time, hospitalization time and proportion of SARS-CoV-2 asymptomatic infections was used to assess screening effectiveness in detecting infected travellers arriving in Europe by airplane.

A simulation model with 100 infected travellers planning a flight that would pose a risk of transmitting the infection to a new region was used. The proportion of infected travellers that would be detected by entry and exit examinations was estimated, those who would develop severe

symptoms during the trip or go unnoticed, under different assumptions: **i)** duration of the trip plus additional time for the usual airport procedures; **ii)** sensitivity of entry and exit controls; **iii)** proportion of asymptomatic (subclinical) infections; **iv)** incubation period (average of 5.2 days), and **v)** the time from the onset of symptoms to hospitalization and isolation<sup>2</sup>.

It was estimated that 44 of the 100 infected travellers would be detected at the exit screening on departure, 0 cases with severe symptoms would be detected during the flight, 8 additional cases would be identified by entry screening on arrival and the remaining 48 cases would not be detected.

**The effectiveness of entry detection on arrival depends to a large extent on the effectiveness of exit detection on departure.** However, the likelihood of developing symptoms during the flight increases over flight time, so exit screening is more effective for longer flights.

In any case, it is considered that, due to the duration of the incubation period of SARS-CoV-2 infection, it is unlikely that the airport entry or exit screening to detect initial symptoms (via thermal scanners or similar) will prevent infected travellers from getting into other countries or regions<sup>2</sup>.

## Fitting models

Simulation models are intended to answer very specific questions and use known data, but do not explicitly fit data to epidemic curves. Hence the need for fitting models. In the study of SARS-CoV-2 infection, these models are very useful in two situations: **a)** when data are available and how they have been collected (called observation process) is understood, and **b)** when we need to learn more about the dynamics of infection transmission from available data.

We currently have several satisfactory examples of using our data fitting model. The same basic work scheme is used, with an identical mathematical model. It is a compartmental and deterministic model, stratified in 5-year age bands, with an approximate time in discrete steps of 0.25 days. Model compartments are stratified by infection status: susceptible (S), exposed (E), preclinical infections (PI), clinical infections (CI), subclinical infections (SI) or removed [R]; age range and the time remaining before the transition to the next state of infection. It is assumed that people are initially susceptible (S) and exposed (E) after effective contact with an infectious person. After a latent period, exposed people develop a clinical or subclinical infection. Clinical cases are preceded by a preclinical (i.e. presymptomatic) although infectious state (PI); from there, individuals develop complete symptoms and become clinically infected (CI). Based on evidence of other respiratory infections, subclinical infections (SI) are assumed to be less infectious compared to PIs and CIs, and subclinical individuals remain in the community until they recover. A baseline value of 50% is used for the relative infection ratio of individuals in the subclinical state and the effects of other varying values are tested. Isolated and recovered individuals eventually enter the R state, considering that these people are no longer infectious and are immune to reinfection.

According to this model, and based on the evidence of the minimal impact of COVID-19 on children, we wanted to determine if age disparity in observed cases could be explained by less susceptibility to infection, less propensity to show clinical symptoms, or both in children. Similarly, we wanted to know whether there would be a difference between the proportion of children and adults going into the clinical or subclinical state; that is, which fraction would show symptoms and which would be asymptomatic<sup>3,4</sup>.

These possibilities were evaluated by fitting a mathematical and age-structured model to epidemiological data from China, Italy, Japan, Singapore, Canada and South Korea. Dynamic transmission models adjusted to various available data on age distribution of reported cases and to studies seeking infections among close contacts were used to estimate the age-specific susceptibility to SARS-CoV-2 infection and the risk of developing complete clinical symptoms of COVID-19. This study allowed data fitting to age distribution of cases reported in several countries from the earliest stage of the epidemic, making it possible to compare potential differences between countries. In addition, data from multiple sources are combined using Bayesian evidence synthesis: it includes information from contact tracking studies, population studies, and hospitalization statistics<sup>5</sup>.

Thus, it has been found that minors under the age of 20 are approximately half as susceptible to infection than those over 20, and that 79% of infections are asymptomatic or subclinical in those aged from 10 to 19 years, compared to 31% in those over 70 years of age. At the beginning of the first pandemic wave, this finding was of particular interest as it also confirmed a lower likelihood of symptomatology (especially in younger age groups that would rise as children were older)<sup>5</sup>.

Although the study shows some limitations, the results have implications for the effectiveness of school closures as a measure to mitigate SARS-CoV-2 transmission. There are also implications for the expected global burden of clinical cases; countries with a large number of children should take into account their lower susceptibility and severity in their projections<sup>5</sup>.

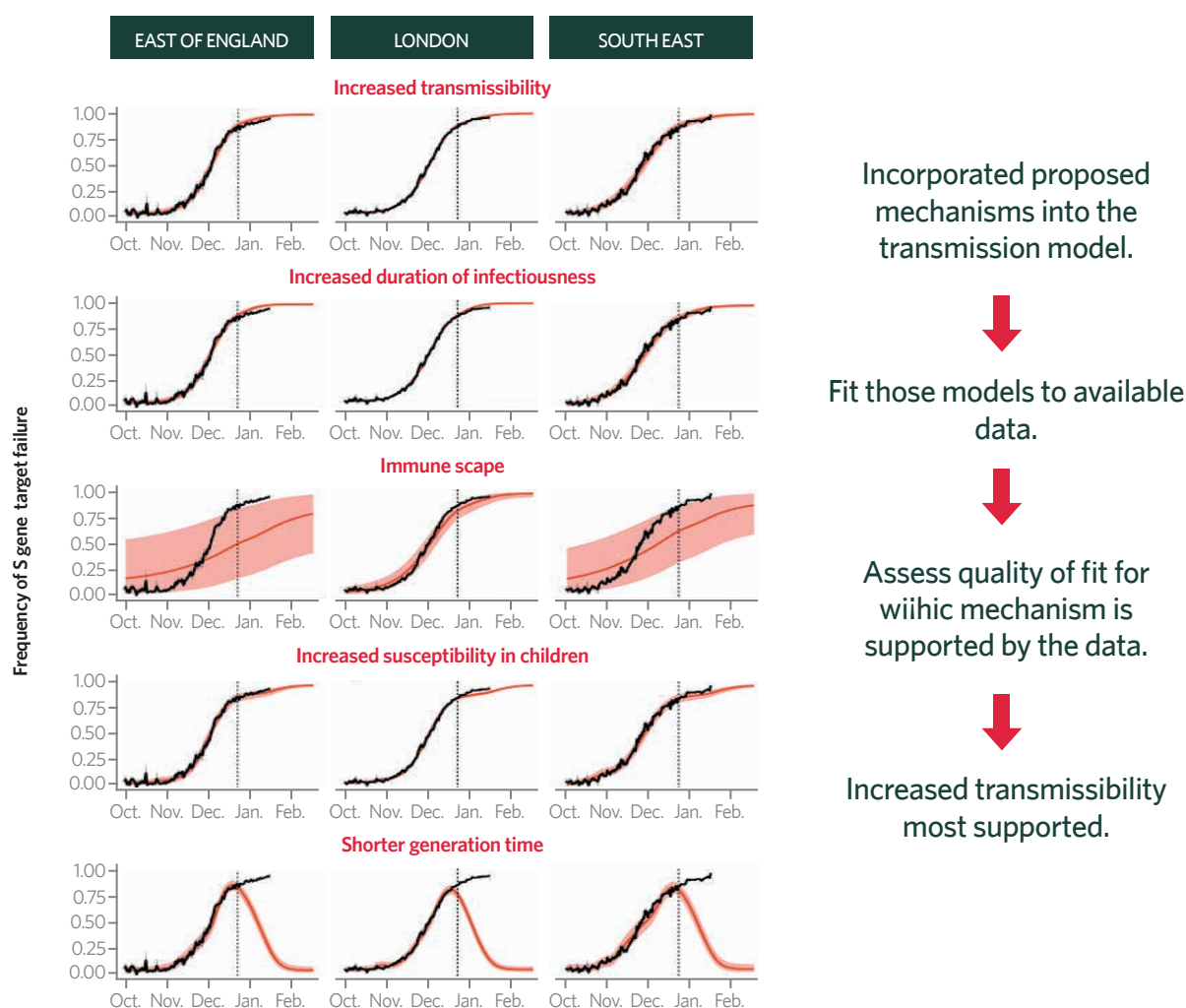
This data fitting model has been used to assess various hypotheses on the British variant B.1.1.7 of SARS-CoV-2, with the aim of trying to understand it. Several hypotheses were considered to try to explain the emergence of this phenomenon: 1) increased contagion ability due to the variant; 2) increased duration of the contagious period; 3) increased immune exhaustion; 4) increased susceptibility in children, and 5) shorter incubation time. In view of these circumstances, the proposed mechanisms were incorporated into the transmission model that was fitted to the available data, and the quality of this fitting was

assessed to find out which was the most influential aspect for increasing the transmissibility associated with this variant of the virus (**Figure 2**)<sup>6,7</sup>.

This variant was estimated to be 43-82% more transmissible than pre-existing variants of SARS-CoV-2. No clear evidence that it caused a more or less severe disease than other variants was found, although increased transmissibility is likely to lead to a higher increase in incidence. Both the immune exhaustion hypothesis and the shorter incubation time hypothesis do not seem to fit with the available data. It was therefore stated that **increased transmissibility is the most data-supported model**<sup>6</sup>.

It was therefore stated that **increased transmissibility is the most data-supported model**<sup>6</sup>.

To assess the potential impact of the B.1.1.7 variant, a mathematical model was fitted for COVID-19 hospital admissions, bed occupancy in hospitals and intensive care units, deaths, the prevalence of positive results in the polymerase chain reaction test (PCR) and seroprevalence of SARS-CoV-2<sup>6</sup>.



**FIGURE 2. Data fitting model to assess B.1.1.7 variant<sup>7</sup>.**

Source: this figure is from an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution license that allows unrestricted use, distribution and reproduction in any medium. Source: Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021:eabg3055. Published online: 3 March 2021. Available at: <https://science.sciencemag.org/content/sci/early/2021/03/03/science.abg3055/F3.large.jpg> (adapted and translated).

This model adjusted to a wide range of data allows for better estimates and more reliable projections about the future. Thus, it was determined that without strict control measures, hospitalizations and deaths from COVID-19 were expected to reach higher levels in 2021 than those seen in 2020.

It was also noted that control measures were unlikely to effectively reduce replication time ( $R_t$ ) to less than 1, unless primary and secondary schools and universities also closed. The study also concluded the high probability of major rises in SARS-CoV-2 infections following the easing of control measures. Finally, it stated the need to speed up vaccination to have a noticeable impact on the suppression of the resulting morbidity burden<sup>6</sup>.

Thanks to the designed model, it is possible to see clearly that when you get out of confinement the graphics change and the epidemic returns to the first two scenarios; and that if 2 million vaccines were inoculated a week, the epidemic would quickly enter recession<sup>6</sup>.

Simulation models and data-fitting models can be used for many purposes. It is important to remember that when reviewing published modelling works, it is necessary to take into account what this modelling pursues, its objective, and how it influences the chosen methods and the amount of complexity assumed and introduced, since there should be no more complexity than the model can endure.

Mathematical models that study the transmission of viruses and other infectious agents can help us to better understand this pandemic as well as other future ones. The constant updating of these models gives us a rough idea of the consequences of different health measures taken to control the pandemic.

## References:

1. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Funk S, Eggo RM. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e488-96.
2. Quilty BJ, Clifford S, Flasche S, Eggo RM; CMMID nCoV working group. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus (2019-nCoV). *Euro Surveill*. 2020;25(5):2000080.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
4. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19), China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-22.
5. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M; CMMID COVID-19 working group, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. 2020;26(8):1205-11.
6. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased hazard of death in community-tested cases of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 in England. *MedRxiv*. 2020. First online: 23-12-2020. Last update: 06-02-2021.
7. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Published online: 3 March 2021.

**Nota:** Most of the studies, reports and applications designed by the *Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases* (CMMID), at the London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK, are available at: <https://cmmid.github.io/ncov>

# debate

Moderator:

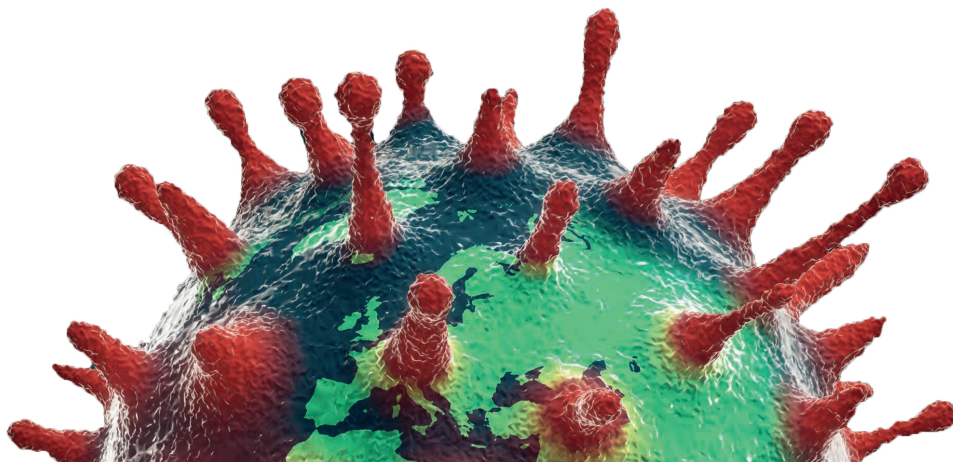
*Erika Pastrana*

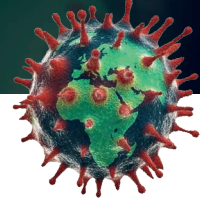
Round table:

*Dr. Bart L. Haagmans*

*Dr. Cristina Calvo*

*Prof. Rosalind Eggo*





# Debate

*As the closure of this conference, there is a discussion moderated by **Erika Pastrana** specifically focused on determining what we have learned from the current pandemic and how we can prevent this situation again, without forgetting the risks that are noted with the detection of new SARS-CoV-2 variants.*

**Erika Pastrana:** *What is the reason for the variants and mutations detected?*

**Bart L. Haagmans:** No doubt that they are the product of the pressure on the virus, in particular immune pressure; which favours changes in the receptor-binding domain.

It is likely that, due to some treatments, some patients cannot clear the virus over long periods of time (weeks to months) allowing the virus to change dramatically, although there are still no certainties about it. Basically, we can consider that this phenomenon is caused by immune pressure, that it is not able to take good care of the virus and ends up allowing its escape from antibodies.

Of course, inadequate vaccination could also lead to more variants.

It is important to check if an adequate response from T cells is obtained,

since they alert the immune system to produce antibodies capable of fighting these new variants.

We need to see how vaccines work in real life and how these variants can be tackled in people vaccinated or who have the infection.

**Erika Pastrana:** *With these new SARS-CoV-2 variants, which seem to show greater transmissibility, would you make any specific recommendations to governments and society itself?*

**Rosalind Eggo:** It's a really difficult question because we've all been observing social distancing, but now we realize that this alone isn't enough to deal with the new variants of the virus that affect more people, as they are associated with a higher replication number than "wild type". We face many challenges, and I think the key element to further progress is to see if the vaccines we already have will still be effective against the new variants. The first data obtained in this regard indicate positive signs, but we must remain vigilant about further developments.

**Erika Pastrana:** *What we have learned about COVID-19 in children and how the virus is transmitted in this population is prompting discussions*

*and therapeutic research. What is the experience with children teaching us about treating the disease in adults?*

**Cristina Calvo:** Regarding treatments, we still have few answers. Clinical trials are underway; so, for example, melatonin supplementation could mitigate infections, but it's still too early to draw conclusions.

Regarding vaccines and their unexpected effects, there are also some trials on whether BCG can protect against SARS-CoV-2 infection, but we still have little evidence; dexamethasone is almost the only treatment that has actually been shown to be effective.

As for SARS-CoV-2 infection in children, we don't know whether or not children really are a major vector of infection. We have to see how these new variants behave: if they increase transmission or if they are going to modify the role of children in this new scenario. For now, children have been subjected to policies of confinement or semi-confinement, although in many areas schools have reopened and, at least in Spain, the situation does not seem to have worsened in this population. We still have to learn about possible measures that can be taken.

**Erika Pastrana:** *I would like to ask all lecturers for a final opinion on the most effective measure or the most important lesson drawn from this pandemic, as well as some recommendations to try to prevent future pandemics.*

**Bart L. Haagmans:** This pandemic is going to last years. We have been warning about such outbreaks for some time and have witnessed several small outbreaks of other coronaviruses that could have led to pandemics. We learned that we should not focus all our attention on influenza viruses, since we thought they would be responsible for the next pandemic; but it is clear that there are others, including SARS-CoV-2, that can be transmitted from animal to human. We need to be better prepared

to detect and prevent these infections early. And communication has to improve, too. Although it is assumed that we have acted very quickly, the truth is that there has been a lag, especially at the beginning of the pandemic. There's still a long way to go and it's going to be a long time before we can control this pandemic which, for sure, will not be the last in the next few years.

**Rosalind Eggo:** It is worth noting the high degree of collaboration and open science that has taken place worldwide; multiple unknowns and questions have arisen that have been shared and resolved in a very agile way. I hope it will continue to be so in the future, because it is what it takes to be able to deal with these problems. We have learned a great lesson to move

forward: the importance of investing in preparation and prevention. In my view, some questions we are now resolving in real time could be resolved much sooner. It's important to keep that in mind because there will be more pandemics coming soon.

**Cristina Calvo:** I totally agree, since pandemics are going to be inevitable. We need to learn from the experience we have had and improve our health systems, be better prepared to deal with other pandemics to come, invest in research, invest in vaccines, etc., we will probably have to vaccinate ourselves against this coronavirus every year until it is eradicated.

It is important for society to internalize the basic hygiene measures to control this pandemic and others to come.

# ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

## Lecciones de la COVID-19 para prevenir futuras pandemias

La Organización Mundial de la Salud declaró la COVID-19 como pandemia universal en marzo de 2020. A pesar de que el efecto devastador de esta pandemia nos hace pensar que es una tragedia aislada y única, la prevalencia de enfermedades infecciosas eleva el riesgo de que volvamos a enfrentarnos a un evento similar en el futuro próximo. En las últimas décadas hemos visto cómo enfermedades provocadas por virus animales han saltado a la especie humana; el último, el SARS-CoV-2, virus responsable de la COVID-19. El riesgo de que patógenos similares, residentes en animales en la actualidad, infecten a la especie humana en el futuro es muy elevado. Desde que se detectaron los primeros casos de COVID-19, en diciembre de 2019, la investigación médica y biológica se ha volcado en el estudio del virus y la enfermedad que causa. El desarrollo acelerado de tratamientos, vacunas y cambios en el comportamiento humano y de la sociedad ha ayudado a reducir el número de afectados y de muertes causadas por el virus.

En esta conferencia se apuntan los principales avances que han permitido entender cómo el SARS-CoV-2 provoca la enfermedad y el tratamiento de COVID-19; asimismo, se discuten los aspectos epidemiológicos que fueron determinantes para que la COVID-19 se convirtiera en una pandemia universal y las lecciones que ayudarán a prevenir que las enfermedades infecciosas se conviertan en futuras pandemias.

## EMERGING INFECTIOUS DISEASES

### Learning from COVID-19 to prevent future pandemics

In March 2020, the World Health Organization declared COVID-19 a universal pandemic. Although the devastating effect of this pandemic makes us think it is an isolated and one-off tragedy, the prevalence of infectious diseases raises the risk of facing a similar event again in the near future. In recent decades we have seen how diseases caused by animal viruses have jumped into the human species; SARS-CoV-2, a virus responsible for COVID-19, is one of them. The risk of similar pathogens (from animal species) infecting the humans in the future is very high. Since the first cases of COVID-19 were detected in December 2019, medical and biological research has focused on the study of the virus and its related disease. Accelerated development of treatments, vaccines and changes in human and society behaviour has helped to reduce the number of virus-related deaths and infected people.

This conference focuses on the main advances that have made it possible to understand how SARS-CoV-2 causes the disease and the treatment for COVID-19; but other aspects such as epidemiological ones, decisive for COVID-19 to become a universal pandemic, and lessons that will help us to prevent infectious diseases becoming future pandemics are also discussed.



FUNDACIÓN  
RAMÓN ARECES

SPRINGER NATURE