

EL PROBLEMA DE LA SUPERDISEMINACIÓN

La transmisión desigual del coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido una consecuencias trágicas, pero también ofrece pistas sobre la mejor manera de apuntar las medidas de control.

Dyani Lewis, Periodista científico freelance, Melbourne, Australia.

Revista Nature, 25 de febrero, 2021



Los restaurantes y otros sitios interiores llenos de gente, son lugares privilegiados para eventos de superdiseminación, en los cuales una persona pasa el virus a muchas otras.

El 5 de diciembre del año pasado, la víspera de regalos tradicionales de Navidad en Bélgica, los residentes del hogar de ancianos Hemelrijck, cerca de Amberes fueron visitados por Sinterklaas o Santa. Pero el evento festivo, destinado a difundir alegría, se volvió trágico. Cuarenta miembros del personal y más de 100 residentes, al menos 26 de los cuales han muerto desde entonces, fueron infectados involuntariamente con el SARS-CoV-2 por el voluntario disfrazado, que posteriormente también dio positivo.

Los eventos de superdiseminación como este, en los que muchas personas se infectan a la vez, generalmente por un solo individuo, son una característica ahora familiar de la pandemia del COVID-19. Prácticas de coro, funerales, las reuniones familiares y las clases de gimnasia, todos han generado brotes peligrosos.

Akira Endo, un modelador de enfermedades infecciosas en la London School of Hygiene & Tropical Medicine, notó los signos reveladores de superpropagación antes de que tales eventos se convirtieran en un elemento básico de la cobertura de noticias del COVID-19. Una

pista vino de las primeras investigaciones de casos, en los que una sola persona infectaba hasta diez personas más.¹ Otro hecho curioso fue que fuera de Wuhan, China, hogar del primer gran brote, los individuos infectados no estaban causando inmediatamente brotes locales en forma exponencial, dice Endo, que fue uno de los primeros en cuantificar el fenómeno.

Esta forma de transmisión desigual y chisporroteante, en el que algunos individuos infectan muchas personas, pero la mayoría infecta solo a unas pocas, si a alguna, es compartido por los primos del coronavirus, el SARS-CoV, que causó la epidemia mortal del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2003, y MERS-CoV, la fuente del Síndrome Respiratorio del Medio Este. Un modo similar de transmisión ocurre con los patógenos que causan Ébola, viruela y tuberculosis.

A medida que la pandemia entra en su segundo año, un tiempo marcado por las noticias de las variantes de rápida difusión del virus, los investigadores están ahora más convencidos que nunca de la importancia de difundir en cómo la pandemia COVID-19 ha jugado y cómo lo hará en el futuro.

Han descubierto que los eventos de superdiseminación son una de las principales formas con las que el SARS-CoV-2 se ha afianzado en las comunidades alrededor del mundo, hasta ahora infectando a más de 100 millones de personas y matando a más de 2,4 millones. Sin que medidas de control efectivas, los eventos de superdiseminación pueden incluso volverse más grandes y frecuentes, a medida que las variantes más transmisibles, primero identificadas en el Reino Unido, Sudáfrica y Brasil, expulsan a otras cepas del virus.

Con un año de datos valiosos, los investigadores han acumulado una amplia evidencia de algunos ingredientes principales de los eventos de superpropagación: reuniones prolongadas en interiores con poca ventilación. Actividades como canto y ejercicio aeróbico, que producen muchas de las pequeñas gotitas infecciosas que pueden ser inhaladas por otros, también son componentes comunes.

Pero quedan preguntas clave. "Tenemos algunas ideas de qué factores están involucrados, pero todavía no sabemos cuál es el principal impulsor de la superdiseminación" dice Endo. Lo más importante son las incertidumbres sobre cuáles diferencias individuales en el comportamiento y la biología de las personas son importantes, o cómo pueden ser controladas, y cuál es la mejor manera de apuntar a los entornos de alto riesgo, mientras se mantienen los engranajes de la sociedad funcionando. Entender los factores subyacentes que impulsan la superdiseminación es crucial, dice Lucy Li, que realiza modelado de enfermedades infecciosas en Chan Zuckerberg Biohub en San Francisco, California.

Los expertos dicen que ya sabemos lo suficiente sobre los principales factores de la superpropagación, utilizan este fenómeno a nuestro favor. Ellos están pidiendo a los que dictan las políticas de salud, que aprovechen este conocimiento para apuntar a las medidas de control que ralentizarían, o incluso acabarían, con la pandemia.

Uno de los pasos más básicos es cerrar los puntos calientes de interiores abarrotados, para evitar los eventos de superpropagación. Los investigadores también recomiendan seguir la estrategia de Japón, mediante el rastreo hacia atrás de los contactos, para descubrir eventos de superpropagación ocultos.

Transmisión explosiva

En promedio, cada persona que contrae SARS-CoV-2 lo pasará a entre dos y tres personas distintas. Pero esa ordenada estimación a nivel de población, conocida como el número de reproducción básico (R0), oculta una inmensa variación a nivel individual. En realidad, la mayoría de las infecciones surgen de sólo un puñado de personas (consulte "Conexiones de infección"). El análisis inicial de Endo estimó que alrededor del 10% de los casos en países fuera de China representó el 80% de las infecciones secundarias hasta finales de febrero.²

Estimaciones de lugares como Israel, India, Hong Kong y otras partes de China respaldan esta observación. Y aunque este patrón ocurre en otras enfermedades infecciosas, es especialmente pronunciado en COVID-19. La Influenza, por el contrario, tiene menos variación individual, dice Endo y tiende a extenderse más uniformemente.

El resultado de la superpropagación es que pocas infecciones pueden convertirse rápidamente en un brote furioso, dice Li, que ha estudiado el fenómeno en lugares de los Estados Unidos, Europa y China. "Si tienes una cadena de super difusores, entonces los casos podrían explotar en un período de tiempo realmente corto", dice.

Nuevas variantes de SARS-CoV-2 que primero atrajeron la atención en el Reino Unido, Sudáfrica y Brasil podrían lograr una superdiseminación peor, dice Li. Sobre la base de un informe de un 50% más de tasa de transmisión de una variante llamada B.1.1.7 (ref. 3), "probablemente habrá un aumento tanto en la frecuencia como en el tamaño de los eventos de superdiseminación", dice.

Un equipo dirigido por Bronwyn MacInnis, genetista en el Broad Institute of MIT y Harvard en Cambridge, Massachusetts, rastreó el impacto de los eventos de superpropagación utilizando secuenciación genómica viral. Un evento de superpropagación, una conferencia internacional de negocios de dos días celebrada en Boston a finales de febrero del 2020, generó más de 90 casos en asistentes y sus contactos cercanos.⁴ Pero el verdadero impacto fue mucho mayor, dijo MacInnis. Ella estima que aproximadamente 20.000 infecciones en Boston y sus alrededores se remontan a la conferencia.

¿Hay superdiseminadores?

Aunque algunas personas explican la parte del león de la transmisión, los investigadores todavía están tratando de saber si algunas personas tienen factores que hacen que transmitan el virus a muchos otros. Por ejemplo, algunas personas naturalmente hablan más alto o expulsar más aire cuando exhalan. Entonces, naturalmente, emitirían más aerosoles: las diminutas partículas cargadas de virus que viajan por el aire, afirma Christian Kähler, un físico que estudia la producción y dinámica de los aerosoles en la Universidad de las Fuerzas Armadas Federales en Munich, Alemania. Además, los niños y las mujeres tienden a emitir menos que los hombres debido a sus capacidades pulmonares más pequeñas, dice Kähler.

Pero él y otros investigadores son escépticos sobre las diferencias biológicas más allá de eso. "La creencia en el superemisora, eso es demasiado simple". él dice.

"Si tienes una cadena de superdiseminadores, entonces los casos podrían explotar en un período de tiempo realmente corto."

Kähler piensa que el comportamiento de una persona, si no logra mantener una distancia segura de otras durante las conversaciones, o se niegan a usar una máscara, es mucho más

probable que aumente el riesgo de transmisión, que la cantidad de aerosol emitida. Acciones como cantar y gritar también aumentan esa cantidad, dice. Estimados sugieren que hablar en voz alta puede aumentar el número de partículas emitidas hasta 50 veces, en comparación con el habla normal⁵ y el canto puede producir hasta 99 veces más, según un estudio que no ha sido revisado por pares.⁶

La variación individual, en las respuestas inmunes, podrían afectar la cantidad de virus que produce una persona, dice el virólogo Dominic Dwyer en NSW Health Pathology, el servicio público de patología del estado en Sydney, Australia. Las diferencias de como el joven sistema inmunológico de los niños responde a las infecciones, se cree que es la razón por la que se contraen y diseminan con menos frecuencias el coronavirus, en comparación con los adultos.⁷ Es posible que también exista un espectro de respuestas inmunes en los adultos, dice Dwyer. En el otro extremo del espectro, "si alguien está inmunosuprimido, entonces generalmente es es más probable que libere más virus durante más tiempo", dice.

Un estudio de las emisiones de aerosoles de casi 200 personas sanas, publicado este mes,⁸ da peso a la idea de que las diferencias biológicas podrían afectar la transmisión del virus.

Las mediciones mostraron que el 20% de los participantes del estudio representaron el 80% de las partículas de aerosol emitidas, y que las personas que eran mayores o tenían sobrepeso producían más aerosoles que otras.

Pero los investigadores, usando modelos matemáticos para registrar los brotes dicen que no necesitan invocar diferencias biológicas para explicar eventos de superdiseminación. En un estudio⁹ que todavía espera ser revisado por pares, la física Mara Prentiss en Universidad de Harvard en Cambridge, Massachusetts, y sus colegas calcularon cuántas partículas virales fueron emitidas por una sola persona infectada, en cada uno de los cinco eventos de superdiseminación.

A pesar de que los eventos difieren drásticamente, uno tuvo lugar en un espacioso centro de llamadas, uno en una clase de ejercicios, otros dos en autobuses y otro en un ensayo de coro, la cantidad de virus emitido por la persona infectada fue notablemente similar. "Nos sorprendió un poco", dice Prentiss, porque sugiere que las diferencias individuales son mínimas cuando se produce la superpropagación.

En todos los casos Prentiss y su equipo vieron que, la persona con más probabilidades de haber infectado a otras fue levemente sintomático, o aún no había desarrollado síntomas. Esta es una similitud clave entre los eventos y es probablemente compartido por otros casos de superpropagación.

"Esta transmisión en poblaciones jóvenes, saludables y móviles es la que actualmente hace más daño." dice MacInnis. "Solo porque te sientes bien, no significa que no esté infectado y potencialmente propagues", dice ella.

Aunque los patrones de transmisión pueden no dependen mucho de las diferencias biológicas entre las personas, no se puede decir lo mismo de su comportamiento. Una persona cuyo trabajo o estilo de vida los pone en contacto con numerosas personas o que es más sociable durante las reuniones sociales tiene más probabilidades de ser un superdifusor que alguien que es un vergonzoso, según Kähler.

Lugares problemáticos

Una de las lecciones más importantes que surgió durante el último año es que los espacios donde la gente se congrega importan, cuando se trata de riesgo de infección. Numerosos eventos de superdiseminación han ocurrido en espacios interiores abarrotados, con mala ventilación. Esto se alinea con otras pruebas de que la transmisión aérea a través de aerosoles es importante, si no el principal modo por el cual el SARS-CoV-2 pasa de una persona a otra.

Japón reconoció este problema temprano, y en febrero del 2020 promovió el conocimiento de "las 3 C", que ponen a las personas en riesgo de infección en espacios cerrados (closed spaces), lugares concurridos (crowded places) y entornos de contactos cercanos (close-contact settings). La Región de Pacífico Oeste de la Organización Mundial de la Salud adoptó el mensaje de salud pública de las 3C de salud pública en julio. Los límites en el número permitido de personas para las reuniones en el interior han sido un elemento básico de las medidas mundiales de salud pública diseñadas para frenar la propagación del virus.

Pero los investigadores están trabajando para mejorar su comprensión de precisamente qué hace que un entorno interior sea riesgoso, de modo que las restricciones puedan estar mejor focalizadas y ser menos disruptivas. Jure Leskovec, científico informático de la Universidad de Stanford, California, y su equipo, utilizan datos de movilidad humana para ver qué lugares o locales son particularmente arriesgados. El grupo utilizó datos anonimizados de ubicación del teléfono móvil para modelar los movimientos hora por hora de alrededor de 100 millones de personas en los Estados Unidos durante un período de 2 meses, de marzo a mayo del año pasado. Haciendo la simple suposición de que los lugares conllevan un mayor riesgo si son más pequeños, más densamente ocupados y visitados durante más tiempo, descubrieron que los restaurantes, los cafés y los gimnasios son puntos calientes de transmisión.¹⁰ El diez por ciento de las ubicaciones representó el 80% de las infecciones previstas, dice.

El modelo de Leskovec también proporciona pistas sobre por qué las comunidades de bajos ingresos son desproporcionadamente afectadas por la pandemia. La gente de barrios de bajos ingresos redujo sus movimientos menos en respuesta a bloqueos, tal vez debido a obligaciones laborales, que las personas de zonas ricas. Pero los lugares también fueron más riesgosos en áreas de bajos ingresos. Las tiendas de comestibles estaban más densamente ocupadas, y la gente se quedaba allí por más tiempo. "Un solo viaje a una tienda de comestibles era aproximadamente el doble de riesgoso para una persona de bajos ingresos" debido a las diferencias solo en la movilidad, dice Leskovec. Estas diferencias podrían explicar las tasas de infección más altas observadas en estos vecindarios, dice, e indica que los recursos, tales como educación o máscaras, podrían ayudar a detener la transmisión en tales comunidades.

Max Lau, un modelador de enfermedades en la Universidad de Emory en Atlanta, Georgia, también utilizó datos de teléfonos móviles para rastrear la dinámica de transmisión.¹¹ Calculando la variación en la transmisión individual en distintas partes de Georgia, un valor conocido como el parámetro de dispersión, k , fue capaz de comparar las tasas de superpropagación en diferentes poblaciones. Una k pequeña corresponde a una transmisión más densa o agrupada, o sea, más superdiseminación.

Lau descubrió que la superpropagación era particularmente prominente en personas menores de 60, la porción trabajadora, socializadora, de la población. También fue un importante

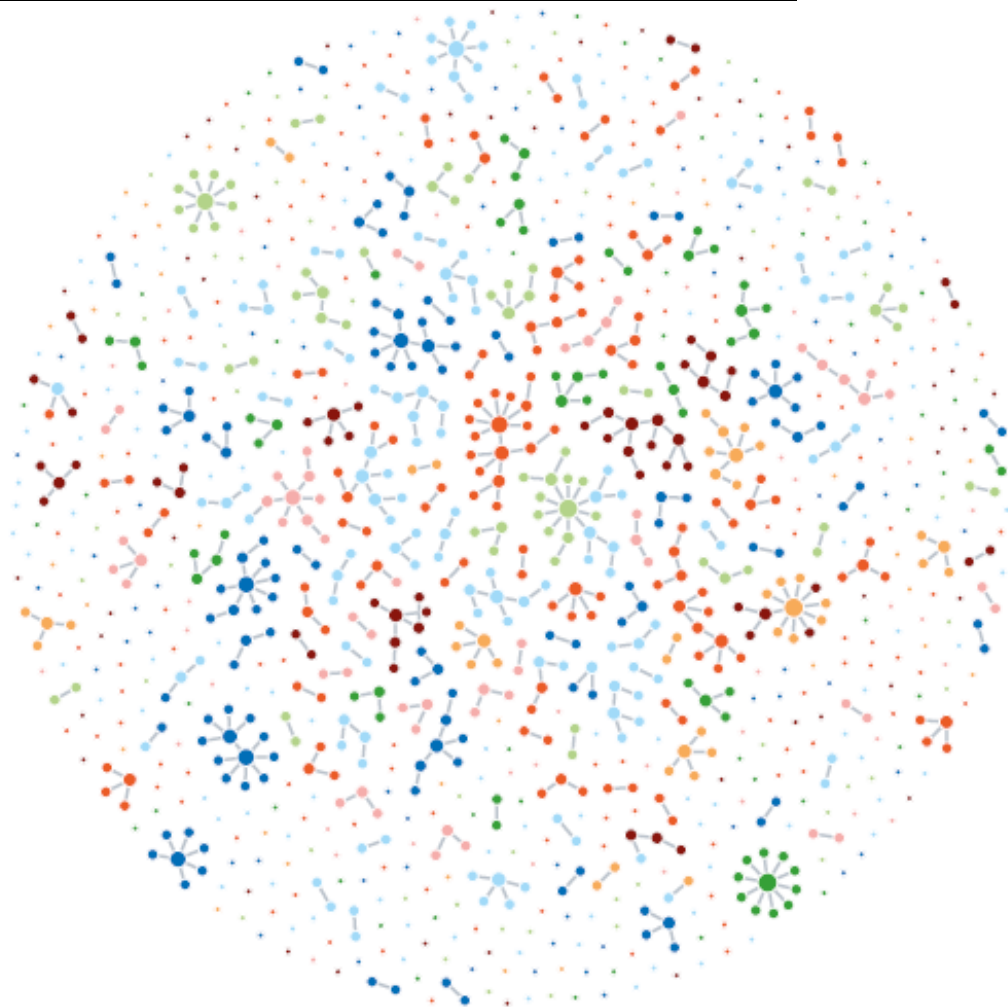
impulsor de la transmisión en las zonas rurales, tal vez porque había menos adherencias a las órdenes de refugiarse en el lugar, dice.

INFECTION CONNECTIONS

Coloured dots represent people infected with SARS-CoV-2 in early 2020 in Hunan province, China. Researchers reconstructed chains of transmission for 1,178 people, represented by lines connecting the dots. Most individuals did not infect anybody else, but 15% of people accounted for 80% of secondary infections — an indication that superspreading played a major part in transmissions.

Prefectures in Hunan

- Changsha
- Yueyang
- Shaoyang
- Loudi
- Changde
- Zhuzhou
- Yiyang
- Others



CONEXIONES DE LAS INFECCIONES. Los puntos de colores representan personas infectadas con SARS-CoV-2 a principios del 2020 en la provincia de Hunan, China. Los investigadores reconstruyeron las cadenas de transmisión para 1,178 personas, representadas por líneas que conectan los puntos. La mayoría de las personas no infectaron a nadie más, pero el 15% de las personas representó el 80% de infecciones secundarias, una indicación de que la superdiseminación juega una parte importante en las transmisiones.

La superdiseminación como ventaja

La creciente comprensión de la superproducción, y su papel en la conducción de la transmisión, has orientado a las formas de aplastar los brotes, cuando ellos emergen. Uno de ellos es el rastrea intensivo de los contactos, para encontrar y alertar a todos los que podrían haber estado expuestos a un evento de superpropagación.

En febrero del año pasado, Japón con éxito implementó este tipo de estrategia, llamada seguimiento de contactos hacia atrás centrado en el clúster. En lugar de trabajar hacia

adelante y encontrar los contactos cercanos que podrían haber estado expuestos a un individuo particular, el rastreo de contactos hacia atrás, sigue la cadena de transmisión hacia atrás en el tiempo, para localizar al individuo que infectó a la persona de quien hablamos. Cada nuevo infectado, es más probable que haya sido infectado en un evento de superpropagación que por alguien que le transmitió el virus solo a él. Así, al rastrear la pista de contactos de esta manera, se tiene una buena posibilidad de descubrir tales eventos. Los programas de modelado de Endo muestran que el rastreo de contactos hacia atrás tiene un efecto gigante sobre el control de la transmisión.¹²

Pero este tipo de rastreo de contactos es intensivo en mano de obra, y generalmente se puede adoptar solo cuando los números de casos ya están bajando. En este punto, "el rastreo hacia atrás puede funcionar bastante bien como el martillo final para con terminar el brote", dice Endo.

Idealmente, las medidas de salud pública deberían prevenir que los eventos de superdiseminación sucedan en primer lugar. Pero, dice MacInnis, precisar algunos de los puntos más finos de la superpropagación se vuelve más difícil a medida que aumentan los números de casos, como ha sucedido recientemente en los Estados Unidos, Reino Unido y gran parte de Europa.

El trabajo de Leskovec sugiere una forma de limitar la transmisión. Simulando varios escenarios, encontró que los restaurantes representan el 20% de las transmisiones de los meses futuros, si todas las empresas reabren. Eso implica que los restaurantes son particularmente arriesgados, y podrían ser objeto de restricciones, en lugar de exigir que todas las empresas cierren. Leskovec está actualmente en conversaciones con que confeccionan las políticas de salud pública, para utilizar su modelo, para afinar las medidas de reapertura que maximicen el control de enfermedades y minimicen las interrupciones en las empresas.

Pero no todos los riesgos se pueden abordar fácilmente, dice Li. Los trabajadores esenciales que pasan tiempo en proximidad cercanos a otros, como los procesadores de carne, seguirán expuesta a entornos de alto riesgo. "Siempre habrá un riesgo subyacente de eventos superpropagación sólo por la forma en que está estructurada la sociedad", dice.

Muchas naciones comenzaron este año con algunos de los peores brotes de la pandemia. Y, a medida que las variantes más infecciosas se extienden por todo el mundo, el fin de la pandemia parece distante. Pero cuando los brotes comienzan a desaparecer, ya sea como resultado de encierros o de la vacunación en masa, la superpropagación explicarán una parte aún mayor de la carga de casos, dice Lau.

Eso hace que sea especialmente importante que se mantengan en curso las medidas de prevención, incluso cuando los números de casos sean bajos. "Si vemos el declive de casos, debemos tener aún más cuidado con evitando estos eventos de superpropagación", dice.

Referencias

1. Liu, Y., Eggo, R. M. & Kucharski, A. J. *Lancet* 395, E47 (2020).
2. Endo, A. *et al. Wellcome Open Res.* 5, 67 (2020).
3. Volz, E. *et al.* Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034> (2021).
4. Lemieux, J. E. *et al.* Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.08.23.20178236> (2020).
5. Asadi, S. *et al. Sci. Rep.* 9, 2348 (2019).
6. Mürbe, D. *et al.* Preprint at <https://doi.org/10.14279/depositonce-10375.3> (2020).
7. Viner, R. M. *et al. JAMA Paediatr.* 175, 143–156 (2021).
8. Edwards, D. A. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* 118, e2021830118 (2021).
9. Prentiss, M., Chu, A. & Berggren, K. K. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20216895> (2020).
10. Chang, S. *et al. Nature* 589, 82–87 (2021).
11. Lau, M. S. Y. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117, 22430–22435 (2020).
12. Endo, A. *et al. Wellcome Open Res.* 5, 239 (2021).