

¿Por qué está ocurriendo un brote de viruela símica?

La epidemiología matemática nos ayuda a entender.

Paula Bergero – 22 de Mayo de 2022

En este artículo se reseña un trabajo reciente sobre la transmisión persona-persona de la viruela símica o monkeypox

¿Quién le tiene miedo actualmente a la tuberculosis? ¿Y a la difteria? Se suele decir que las vacunas son víctimas de su propio éxito, porque al ser tan efectivas en el control de las enfermedades inmunoprevenibles para las que han sido diseñadas, las invisibilizan. La percepción del riesgo a padecerlas disminuye tanto entre la población que hasta puede poner en riesgo los programas de inmunización por la baja de las coberturas. Tiene cierto sentido: ¿quién acepta el riesgo de vacunarse ante una enfermedad que cree desaparecida? El brote actual de viruela símica¹, que ha afectado más de una docena de países en los últimos días, podría ser un ejemplo de una situación del éxito de las vacunas aún más allá de lo obvio: las altas coberturas sostenidas hasta 1980 para la viruela humana habrían mantenido oculto el potencial epidémico de su pariente, la viruela símica, por décadas.

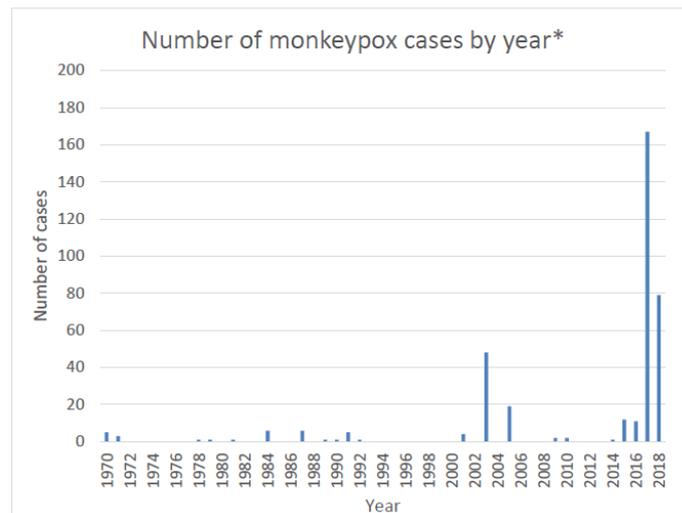
La monkeypox o viruela símica² es una enfermedad zoonótica selvática, principalmente presente en África, cuyo agente causal es pariente del virus que causa la viruela humana. Tiene dos mecanismos conocidos de transmisión: desde roedores o primates, o contagio persona-persona. En este último caso, es a través de contacto cercano, gotas respiratorias, fómites, sangre, fluidos y las típicas heridas cutáneas. Se sabe, aunque no hay vacuna específica contra monkeypox, que la vacuna contra la viruela humana también otorga protección de por vida contra la viruela símica. La efectividad contra esta última se ha estimado en el 85%, es decir, de cada 100 vacunados contra la viruela humana sólo 15 serán vulnerables a la viruela símica.

Esporádicamente se reportan casos importados en países donde no es habitual, siendo la transmisión persona-persona muy rara. Los casos de viruela símica han aumentado en las dos últimas décadas, como puede verse en la Figura 1, que muestra el número de casos globales por año (excluyendo las zonas endémicas del Oeste de África y República Democrática del Congo).

¹ Brote de viruela símica de 2022.

https://es.wikipedia.org/wiki/Brote_de_viruela_s%C3%ADmica_de_2022

² Viruela símica. Organización Mundial de la Salud. (Mayo de 2022) <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>



*Excluding the cases occurring in the Democratic Republic of Congo >1000/year from 1970 (37).
Data obtained from published studies (32, 37)

Figura 1. Epidemiología global de viruela símica fuera de las zonas endémicas.³

Una explicación posible a este incremento es la pérdida de inmunidad en la población debido a que la erradicación de la viruela humana en 1980 interrumpió la vacunación. Las otras posibles causas son variaciones en el patógeno que lo hagan más eficiente en el contagio (debido a alguna mutación), o cambios en su anfitrión, el humano, que lo vuelvan más susceptible (por ejemplo, debido a cambios temporarios en su sistema inmune debido al COVID-19). Alguna evidencia reciente de secuenciación del virus sugiere que no es sustancialmente diferente del que circulaba en 2018. Estas hipótesis, que pertenecen al campo de la biología, están bajo estudio a partir de datos de los pacientes. Es sobre la primera potencial explicación, que se relaciona con la pérdida de la inmunidad de rebaño, sobre la cual puede aportarse desde el modelado matemático.

Modelado matemático de monkeypox

Existen varios estudios de modelado matemático dedicados a esta enfermedad. Se tratan en su gran mayoría de modelos determinísticos compartimentales, compuestos de submodelos acoplados para humanos y roedores, que son variaciones del modelo SIR. La figura 2, extraída del trabajo de 2021 de Olumuyiwa Peter y colaboradores⁴, ilustra el paradigma de modelado, donde las poblaciones de humanos son los susceptibles S_h , expuestos E_h , infectivos I_h , en cuarentena Q_h y recuperados R_h , mientras que las de roedores son: susceptibles S_r , expuestos E_r e infectivos I_r . Las poblaciones por debajo de la línea horizontal celeste (no incluida en la figura original) representan la dinámica en el animal, y por lo tanto pueden ser eliminadas del juego en caso de querer analizar situaciones como las que se comenzaron a reportar en Mayo de 2022, en las que uno o más casos importados llegan a una región sin población animal como fuente de la infección. En ese caso, como ocurrió con el COVID-19, podemos olvidarnos del origen zoonótico y tratar el problema con modelos exclusivamente humanos.

³ Kunasekaran, M.P., 2019. Report of Monkeypox cases in 2018 in the United Kingdom. *Global Biosecurity*, 1(1). DOI: <http://doi.org/10.31646/gbio.22>

⁴ Peter, O.J., Kumar, S., Kumari, N. et al. Transmission dynamics of Monkeypox virus: a mathematical modelling approach. *Model. Earth Syst. Environ.* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40808-021-01313-2>

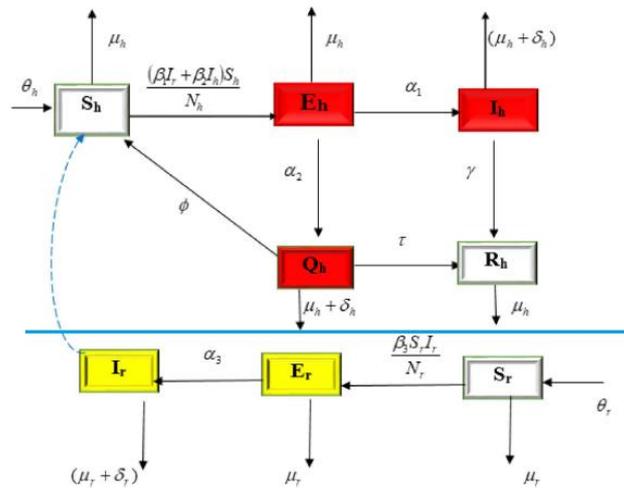


Figura 2. Modelo de propagación de monkeypox en humanos y roedores.

Pérdida de inmunidad

Un trabajo interesante en esta línea fue publicado en 2020 en el Boletín de la Organización Mundial de la Salud por investigadores de la Unidad de Epidemiología de Enfermedades Emergentes del Instituto Pasteur de Francia⁵. En ese artículo, titulado *Modelando la transmisión humano-humano de monkeypox*, Rebecca Grant, Liem-Binh Nguyen y Romulus Breban combinan conceptos de la epidemiología matemática con reportes de coberturas de vacuna contra la viruela en la República Democrática del Congo para estimar la propagación de la enfermedad **entre humanos** en el tiempo. Este análisis les permitió evaluar la capacidad epidémica y endémica de la enfermedad.

El análisis, sencillo de comprender, se basa en el -ya conocido- número reproductivo básico, el R_0 . Repasemos entonces brevemente: el R_0 se interpreta como el número promedio de infecciones secundarias que genera el caso índice **humano** durante su estado infectivo en una población **que no tiene ninguna inmunidad** contra la enfermedad. Para una dada población, el valor de R_0 depende de la enfermedad. Una vez introducida la enfermedad en una población completamente susceptible, el análisis del modelo SIR muestra que se extinguirá sola si R_0 es menor que 1 y generará una epidemia si es mayor a 1. En este último caso, se dice que la enfermedad tiene potencial epidémico. ¿Pero qué pasa en una población que sí tiene cierto grado de inmunidad contra la enfermedad (por vacunación o por infecciones repetidas)? Vale el mismo análisis, pero ahora la fracción de población disponible para contraerla no será 1 sino que se verá reducida. En estas condiciones ya no hablaremos de R_0 sino del número reproductivo R (también llamado número reproductivo efectivo). Si suponemos que la inmunidad se adquiere por vacunación al nacer, y dura toda la vida, entonces R y R_0 estarán relacionados por una expresión simple:

$$R = R_0 (1 - \epsilon \cdot p) \quad (1)$$

⁵ Rebecca Grant, Liem-Binh Luong Nguyen, Romulus Breban. Modelling human-to-human transmission of monkeypox. *Bulletin of the World Health Organization*, World Health Organization, 2020, 98 (9), pp.638-640.

donde ε es la eficacia de la vacuna y p es la fracción de población que recibe la vacuna. Es decir, es la $\varepsilon.p$ cobertura vacunal efectiva de la población. Análogamente, tendremos epidemia para $R > 1$. El valor de R de una enfermedad depende del estado inmune de la población.

Como mencionamos, la protección que confiere la vacuna para la viruela humana contra la variante símica se ha estimado en 85%, es decir $\varepsilon = 0.85$. Así, cuando se vacuna al 100% de la población contra la viruela humana, el 85% estará también protegido contra la viruela símica.

Vemos entonces que vacunar a la población hace que R , el número reproductivo, disminuya, y por más que el R_0 de la enfermedad sea mayor que 1, si $\varepsilon.p$ no es demasiado pequeña podemos limitar su propagación. También vemos que R cambia en el tiempo a medida que cambia la cobertura de la vacunación. Y esto efectivamente ocurrió en el caso que nos interesa, tanto en Congo como en el resto del mundo, ya que la erradicación de la viruela oficializada en 1980 hizo que se discontinuara la inmunización.

Aquí es donde aparecen los datos epidemiológicos en el análisis de Grant y colaboradores. Un estudio previo realizado sobre la cuenca del Congo había reportado para fines de la década del 80 una estimación de R para la monkeypox de 0.32, con un rango de confianza entre 0.22 y 0.40.⁶ Este valor, menor que 1, era consistente con que no hubiese en aquellos tiempos propagación autosostenida entre humanos de la enfermedad. Como la cobertura de la vacuna contra la viruela humana alcanzaba para ese entonces el 100% de la población, la estimación del R_0 de la viruela símica dada por la relación (1) es de 2.13, con un rango de confianza entre 1.46 y 2.67. Este valor resulta relevante porque nos informa que en ausencia de inmunidad, la enfermedad tiene potencial epidémico y puede circular entre humanos, aun en ausencia de animales como fuentes de infección.

Podemos usar este resultado de la epidemiología matemática para relacionar el R_0 con la fracción de la población que debe estar vacunada p para impedir la propagación, es decir, para llevar R debajo del umbral epidémico. Según (1) la condición es que $R_0 (1 - \varepsilon.p) < 1$, de donde sale que si tomamos $R_0 = 2.13$ **habría que vacunar con la vacuna contra la viruela humana a más del 62% de la población.**

Según el trabajo de Grant a partir de los reportes de cobertura vacunal, esta condición se cumplía sobradamente en el Congo hasta principios de los 80, estaba en el límite por 2011-2012, pero no se cumple en la actualidad. Es de esperar que esto ocurra también en otros lugares ya que el cese de vacunación fue universal. La Figura 3, extraída del trabajo de Grant y colaboradores, condensa muy claramente el análisis, de modo visual.

⁶ Blumberg S, Lloyd-Smith JO (2013) Inference of R_0 and Transmission Heterogeneity from the Size Distribution of Stuttering Chains. PLoS Comput Biol 9(5): e1002993. doi:10.1371/journal.pcbi.1002993

Fig. 1. The reproduction number R for monkeypox as function of immunity in a population to orthopoxvirus species

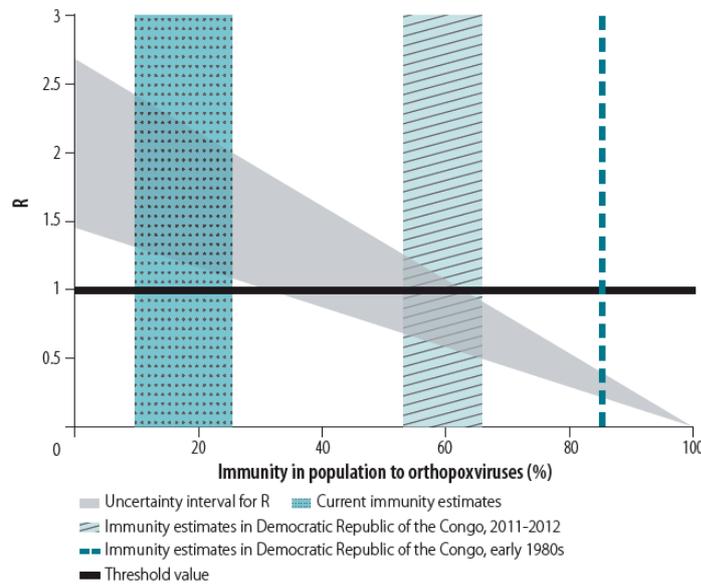


Figura 3. El número reproductivo R para la viruela símica, en función de la inmunidad. Yendo hacia la izquierda en el eje horizontal descendemos en la inmunidad a medida que transcurre el tiempo, desde una cobertura vacunal del 100% en la década del 70 hasta valores cercanos al 20% en 2020. Cuando la inmunidad en la población es cero, es decir, sobre el eje vertical, R y R_0 coinciden.

Leeremos el valor de R en el eje vertical, mientras que en el horizontal tenemos el porcentaje de población vacunada. La línea horizontal negra es el umbral epidémico: por encima hay circulación autosostenida (donde no queremos estar). El triángulo gris que se ensancha hacia la izquierda es el valor proyectado de R a partir de la estimación inicial en los 80, cuando el 85% de la población estaba efectivamente protegida (línea azul vertical). La franja vertical celeste a rayas muestra la inmunidad estimada para 2011-2012 (a partir de la cobertura efectiva $\epsilon.p$), definiendo por su intersección con el triángulo gris una región que tiene partes por encima del umbral epidémico. Es decir, el de aquellos años era un estado con brotes ocasionales que podían eventualmente sostenerse si ninguna medida era tomada, pero que eran fácilmente controlados al aislar los casos y los contactos. Sin embargo, la reducción sostenida en los niveles de inmunidad con los años hace que en la actualidad (banda vertical celeste a puntos) la región de intersección con el triángulo proyectado para R quede completamente por encima del umbral. Es decir, que en ocasión de un caso importado de viruela símica, gracias a la disminución de la cobertura vacunal, están dadas las condiciones para que se desarrolle un brote epidémico.

¿Evento superpropagador?

El escenario que propone Grant nos ilustra que monkeypox tenía las condiciones dadas para sostener brotes en la población. Sin embargo no responde todas las preguntas. ¿Por qué ahora? ¿Por qué en tantos países a la vez? Tal vez hayan ocurrido uno o más eventos superpropagadores, en el que por cuestiones tanto particulares de la persona infectiva como de la actividad de la que participe, puede generar un número de infecciones secundarias que sean órdenes de magnitud superiores a los valores de R esperados. Porque el número reproductivo R del que venimos hablando es un promedio, supone que todos los infectados contagian igual. Sin embargo, se sabe que puede haber una gran heterogeneidad y mientras muchos infectados pueden no causar ningún contagio, otros pueden ser responsables de un número enorme de

casos secundarios. Estos eventos de superpropagación han sido reportados numerosas veces para diversas enfermedades. Por ejemplo, en los inicios de la propagación de COVID en Argentina, los medios de comunicación nos informaron de algunos eventos donde se originaron decenas de contactos a partir de un caso: un babyshower en Bahía Blanca, una fiesta de 15 en Moreno, un día normal de trabajo de un policía aeroportuario infectado en Ushuahia.

En el brote actual de monkeypox, y hasta el momento en el ámbito de lo especulativo, se han mencionado en la prensa posibles eventos de superpropagación que explicarían los brotes, y también que la mayoría de los casos reportados al inicio fuesen en hombres que se relacionan sexualmente con otros, a pesar de que la viruela símica **no es una enfermedad de transmisión sexual**: un sauna en España, la fiesta del orgullo gay en Maspalomas, Canarias.

También los modelos, no ya mecánicos como los mencionados antes sino de tipo estadísticos, son útiles para evaluar el potencial de superpropagación de una dada enfermedad. Una regla empírica que suele mencionarse es la conocida como “80/20”, que representa que el 20% de los infectados causan el 80% de los casos; sin embargo esto no es igual para todas las enfermedades. En la Figura 4, tomada de un trabajo publicado en 2005 en Nature por Lloyd-Smith y colaboradores⁷, puede verse el potencial de superpropagación para monkeypox obtenido a través del estudio de cadenas de contagios. En el eje vertical se muestra la fracción de casos generados por el 20% de los casos, mientras que en el horizontal se muestra un parámetro que refleja qué tan dispersos se encuentran los números de contagios generados por cada caso respecto del número reproductivo básico de la enfermedad. Vemos entonces que el 60% de los casos de viruela símica pueden ser causados por el 20% de los infectados.

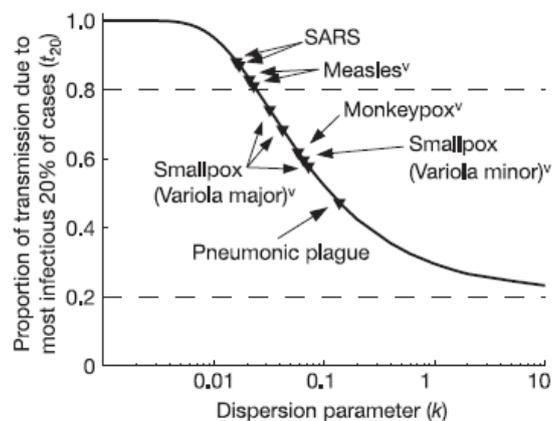


Figura 4. Proporción de la transmisión generada por el 20% de los casos más infecciosos para brotes de diferentes enfermedades. Valores menores de k reflejan más heterogeneidad en el número de casos secundarios generados por cada infectado. El superíndice v en los nombres de las enfermedades indica que los brotes ocurrieron en una población parcialmente vacunada.

Sin pretender que esta sea la explicación, vemos entonces que la epidemiología matemática, a través de modelos sencillos, da soporte a la posibilidad de que los brotes actuales de viruela símica se expliquen por una disminución en el nivel de inmunidad de la población, y hayan sido iniciados por eventos de superpropagación.

⁷ Lloyd-Smith, J., Schreiber, S., Kopp, P. et al. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature* 438, 355–359 (2005). <https://doi.org/10.1038/nature04153>