



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Aspectos básicos de la transmisibilidad

J. Gil Cuesta y J. Vaqué Rafart

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Si bien las enfermedades transmisibles han disminuido en buena parte de los países, su magnitud sigue siendo enorme en diversas zonas del globo. Constituyen un problema persistente en el mundo desarrollado y un flagelo de elevadas dimensiones en los países en vías de desarrollo, donde ocasionan el 60% de las enfermedades<sup>1</sup> y el 42% de las muertes. Globalmente, son la primera causa de muerte en la infancia y la juventud, y la principal responsable de pérdida de años de vida por discapacidad, con el 30%. Cerca del 90% de las defunciones por enfermedades transmisibles se debe a una serie de afecciones concretas: infecciones de vías respiratorias inferiores, 3,9 millones; virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sida, 2,8 millones; enfermedades diarreicas, 1,9 millones; tuberculosis, 1,6 millones; paludismo, 1,3 millones; sarampión, 0,6 millones; tos ferina, 0,3 millones, y tétanos, enfermedades de transmisión sexual y meningitis aproximadamente 0,2 millones cada una<sup>2</sup>.

La continua emergencia de nuevos agentes (p. ej., síndrome respiratorio agudo grave [SARS]-CoV), del orden de uno al año, de origen zoonótico en el 70%, así como la reemergencia de enfermedades que en muchos países se consideraban controladas, como la tuberculosis o el dengue, representan un potencial peligro que ha obligado a la Organización Mundial de la Salud y otras agencias de salud a establecer un importante sistema global de vigilancia epidemiológica, y a alertar a las autoridades sanitarias de que una enfermedad infecciosa en un país puede acabar constituyendo una emergencia mundial. Por todo ello, estamos obligados a tomar medidas dirigidas a reforzar la vigilancia epidemiológica de los eventos transmisibles y a aumentar la capacidad de contener y controlar tanto las persistentes epidemias actuales como las enfermedades emergentes.

La infección es el resultado de una compleja interacción entre los cuatro elementos sustantivos de la cadena epidemiológica, o secuencia de elementos que intervienen en la transmisión de un agente infeccioso a un huésped susceptible: las características del agente infeccioso, los mecanismos de transmisión, los factores del huésped y las condiciones del medio ambiente. Se denomina colonización a la presencia de microorganismos en un huésped, que crecen y se multiplican, pero sin producir invasión tisular ni daño. Se denomina infección cuando la entrada y la multiplicación producen cambios serológicos y, eventualmente, signos y síntomas locales o sistémicos.

Una enfermedad infecciosa es el conjunto de manifestaciones clínicas producidas por la infección; no siempre una infección produce enfermedad. Por otro lado, se entiende por enfermedad transmisible cualquier enfermedad causada por un agente infeccioso o sus productos, que se genera por la transmisión de ese agente o productos desde un huésped infectado o un reservorio inanimado a un huésped susceptible. En medicina clínica es habitual el uso del término enfermedad infecciosa, pues su finalidad es reconocer la enfermedad a partir de los signos y síntomas, para establecer el tratamiento oportuno. En cambio, en salud pública se utiliza más el de enfermedad transmisible, pues si bien de forma inmediata procura la adecuada asistencia del paciente o pacientes, su objetivo primordial es definir los mecanismos y los efectos de la transmisión del agente patógeno en un entorno determinado.

En el momento actual, para el control de cualquier enfermedad transmisible se precisan datos fiables sobre su situación, procedentes de la vigilancia y un elevado conocimiento de su cadena epidemiológica. El SARS se logró controlar cuando se alcanzó un buen nivel para ambos, y recientemente, gracias a la intensificación de las acciones

de vigilancia y a los conocimientos aportados por la investigación científica, se ha logrado contener la diseminación del subtipo de virus influenza A (H5N1) en humanos y se poseen destacados elementos, en forma de programas de control, antivirales y una avanzada investigación en vacunas, para hacer frente a la eventual eclosión de una pandemia. Ante amenazas y problemas concretos de origen infeccioso, la epidemiología de las enfermedades transmisibles se enfoca hacia el estudio pormenorizado de los diversos elementos de la cadena epidemiológica. En esta epidemiología es fundamental el conocimiento exhaustivo de los parámetros que rigen los aspectos básicos de la transmisión.

En el presente artículo se efectúa una puesta al día de los conceptos y las expresiones cuantitativas que se usan moderadamente para dimensionar la transmisibilidad, entre los cuales han adquirido notable preeminencia el número básico de reproducción ( $R_0$ ), el tiempo de generación de casos (TG) y la proporción de la transmisión que ocurre antes de que aparezcan los síntomas ( $\theta$ )<sup>3</sup>. Son también parámetros fundamentales las tasas de ataque clínicas, serológicas e intrafamiliares. Otros parámetros son el número efectivo de reproducción y la proporción vacunal crítica, que están asociados a los anteriores y poseen también gran interés epidemiológico.

Para ello, en primer lugar se examinan los efectos del patógeno sobre el huésped y cómo se miden. Luego se describen los diversos períodos que permiten delimitar la dinámica infectiva y patogénica de un proceso transmisible. En tercer lugar, en apartados dedicados a aspectos cuantitativos, se exponen otros parámetros esenciales para medir la transmisibilidad. En la tabla y las figuras se muestran resultados de epidemias, estudios vacunales y supuestos teóricos, que se han seleccionado para ilustrar de forma clara el uso práctico de los parámetros explicados.

## Efectos del agente etiológico

Las principales propiedades que caracterizan los efectos del agente etiológico sobre el huésped son las siguientes<sup>4-9</sup>:

1. La transmisibilidad o capacidad del agente para propagarse de un huésped a otro causando enfermedad. Depende de la infectividad y de la patogenicidad, además de la frecuencia de contactos que el huésped infectivo mantenga con sujetos susceptibles, del tiempo durante el cual ese huésped elimina el microorganismo y de otros factores. Se puede medir mediante el  $R_0$ , que constituye un parámetro fundamental en la epidemiología de las enfermedades transmisibles.

2. La infectividad o capacidad del microorganismo para invadir y multiplicarse en un huésped susceptible. En general, se mide mediante el número mínimo de partículas infecciosas necesarias para producir una infección. En las enfer-

**TABLA 1**  
**Parámetros de transmisibilidad del virus influenza A en diferentes escenarios: situación basal interepidémica y pandemias de 1957, 1968 y 1918-1919\***

Parámetro	Situación basal	1957, H2N2	1968, H3N2	1918-1919, H1N1, primera ola	1918-1919, H1N1, segunda ola	1918-1919, H1N1, tercera ola
Tasa de ataque clínica, %	25	31	21	5	9	4
Tasa de ataque serológica, %	50	67	65	79	61	69
Inmunes al inicio de la ola, %	0	0	15	0	0	0
$R_0$	1,39	1,65	2,2	2,00	1,55	1,70
Letalidad, %	-	-	-	0,70	3,25	2,70

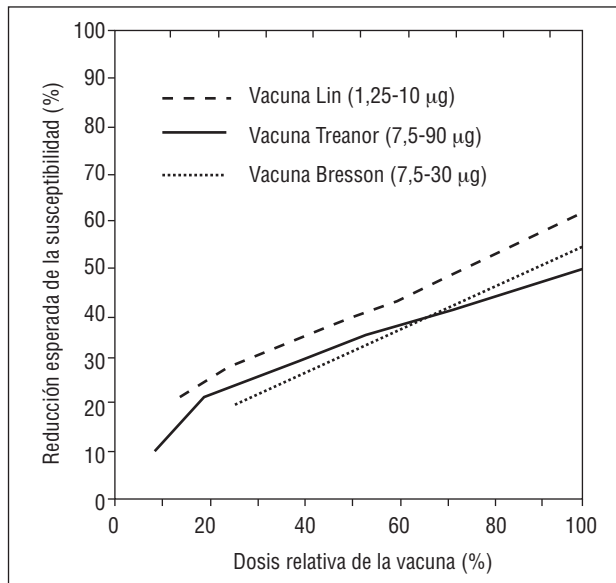
\*Estimaciones de Gani et al<sup>9</sup>.

medades que se propagan de persona a persona se cuantifica mediante una tasa de ataque secundaria. La infectividad es elevada en el sarampión y la varicela, y baja en la lepra.

3. La patogenicidad es la capacidad para inducir enfermedad en los infectados. Aparece cuando el daño producido por el agente perturba la homeostasis. Se mide mediante el porcentaje de sujetos infectados que desarrollan clínica. Varía desde el 5-31% de la gripe (tabla 1) al 90% del paludismo o la tos ferina. Muchas infecciones se transmiten de forma asintomática en la comunidad, hasta que resulta infectada alguna persona especialmente susceptible que expresa síntomas clínicos, como sucede en la poliomiелitis, en la que, por tanto, la patogenicidad es baja.

4. La virulencia o capacidad relativa de un microorganismo para causar daño grave en los infectados. Es una propiedad del patógeno pero modulada por la resistencia del huésped. Se ha identificado con la dosis letal 50, determinación que sólo se realiza en trabajos de investigación y queda fuera de la microbiología asistencial. Se cuantifica mediante la letalidad o proporción de casos mortales con respecto al total de enfermos. Por ejemplo, en la segunda ola de la pandemia gripal de 1918-1919, la letalidad fue del 3,25% (tabla 1).

5. La inmunogenicidad o capacidad para inducir en el huésped una respuesta inmunitaria específica y duradera. Se cuantifica mediante la proporción de individuos que desarrollan inmunidad (expresada por P), esto es, realizan seroconversión con un valor elevado de anticuerpos neutralizantes, y generan memoria inmunológica. Algunas infecciones, como la hepatitis A, inducen inmunidad de por vida y otras, como la fiebre tifoidea o la gripe, la pierden con el tiempo. Ante nuevos virus de la influenza causantes de pandemias de gripe es habitual que la población general no posea ningún grado de inmunidad (tabla 1). Se entiende por susceptibilidad la ausencia de capacidad inmunógena por parte del individuo, o



**Figura 1.** Reducción esperada de la susceptibilidad después de la administración de vacunas preandémicas A (H5N1) con dosis parciales de la vacuna. Las vacunas candidatas son las propuestas por Bresson et al<sup>11</sup>, Lin et al<sup>12</sup> y Treanor et al<sup>13</sup>, según Riley et al<sup>10</sup>.

la posesión de un grado muy bajo, frente a un determinado agente patógeno. Se mide mediante la proporción de sujetos que se halla en esta situación respecto al total de la población (expresada por 1-P). Es muy frecuente su uso en los estudios clínicos y de seroprevalencia, y en especial en los ensayos de vacunas, pues su administración produce una disminución de la susceptibilidad de los individuos ante la infección. El objetivo de los programas vacunales poblacionales es reducir la susceptibilidad de los individuos frente a las infecciones más relevantes, pues pretenden aumentar la inmunogenicidad media poblacional. En este sentido, Riley et al<sup>10</sup>, ante la previsible escasez de vacunas preandémicas y la necesidad de aprovechar al máximo las dosis disponibles en el caso de emergencia de una pandemia de gripe A (H5N1), han demostrado que la administración de una fracción del 25% de la dosis recomendada de cualquiera de las tres vacunas en investigación<sup>11-13</sup> produciría en los vacunados una reducción media de la susceptibilidad a la infección del 20 al 30%, y que, en caso de administrar la dosis completa, la reducción máxima de la susceptibilidad, es decir la eficacia global de la vacuna, sería del 50-60% (fig. 1).

## Períodos

Desde el momento inicial de exposición al agente infeccioso, una enfermedad transmisible sigue 2 líneas evolutivas en el huésped que acontecen de forma paralela: las líneas de la infectividad y de la patogenicidad. La línea de la infectivi-

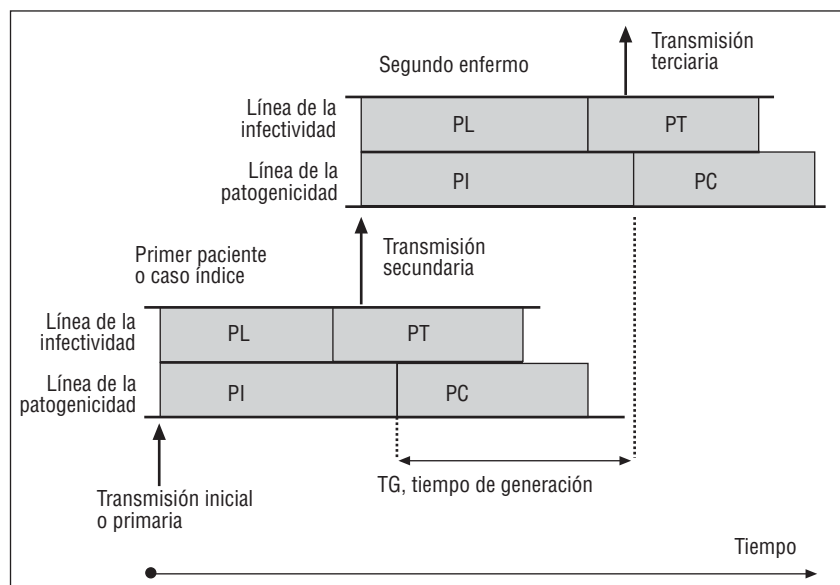
dad consta de los períodos de latencia y de transmisibilidad, y la de la patogenicidad consta de los períodos de incubación y de manifestaciones clínicas (fig. 2). La primera línea evolutiva tiene gran interés para la salud pública y la segunda para la atención sanitaria del paciente.

1. El período de latencia es el intervalo transcurrido entre el momento de la exposición y el inicio de la transmisibilidad. En este período, el individuo no tiene capacidad para infectar. Es corto en algunas enfermedades, como en el VIH, lo que implica que los sujetos infectados rápidamente se tornan transmisibles, y puede llegar a ser largo en otras, como algunos tipos de malaria.

2. El período de transmisibilidad es el intervalo (días, semanas o meses) durante el cual un individuo puede transmitir la infección, de manera directa o indirecta (de una persona infectada a otra, de un animal infectado a los seres humanos, o de una persona infectada a los animales o a los artrópodos)<sup>14</sup>. En muchas enfermedades, como el sarampión, la gripe y el VIH, el comienzo de la transmisibilidad es anterior al inicio de los síntomas. Fraser et al<sup>3</sup> han introducido un parámetro para valorar este inicio adelantado de la propagación: se trata del parámetro theta ( $\theta$ ) o proporción de transmisiones que durante el período de transmisibilidad se produce antes de que se inicien los síntomas o bien de forma asintomática. Es del 20-35% en el sarampión y del 35-45% en la gripe; estas infecciones son de difícil control, pues cuando el paciente es aislado ya se ha producido gran parte de la propagación. Determina el potencial de las medidas de salud pública para reducir el número de infecciones. Un aspecto clave es su estimación a partir del momento de inicio de un brote, mediante el seguimiento o trazabilidad de los contactos, cuantificando la proporción de casos que aparecen tras la exposición a un sujeto infectante presintomático o asintomático<sup>3,15</sup>. La importancia práctica del parámetro  $\theta$  se ha observado por ejemplo en el SARS, donde no se han confirmado casos de transmisión de pacientes asintomáticos, lo que significa que para esta enfermedad, después del comienzo de la clínica, se dispone de un tiempo efectivo para realizar el aislamiento del paciente antes de que la infectividad sea máxima.

3. El período de incubación es el intervalo transcurrido entre la exposición inicial y efectiva al agente infeccioso y el inicio de la sintomatología de la enfermedad, es decir, el tiempo para que la cantidad de microorganismos alcance el umbral necesario para generar síntomas. Durante este período el huésped puede transmitir la infección. Puede variar desde 1 a 3 días, como sucede en la gripe, hasta meses o años, como en el VIH. Es característico de cada enfermedad y puede variar en función de la puerta de entrada, de la respuesta del individuo y de la dosis infectiva. En general, una dosis elevada implica un período de incubación corto.

4. El período de manifestaciones clínicas es el lapso en que el huésped presenta signos y síntomas clínicos de la enferme-



**Figura 2.** Periodos en las enfermedades transmisibles. Línea de la infectividad: PL (período de latencia) y PT (período de transmisibilidad). Línea de la patogenicidad: PI (período de incubación) y PC (período de manifestaciones clínicas). TG: tiempo de generación, llamado también intervalo de serie, o valor  $\nu$  (ni). Modificado de Giesecke<sup>8</sup>.

dad. Incluye diferentes fases, desde el período prodrómico, la enfermedad clínica, el declive y, por último, la convalecencia.

5. El TG es el período transcurrido en la aparición de signos o síntomas similares de la enfermedad (p. ej., fiebre, tos) entre un caso y el siguiente, infectado por el anterior caso, o sea, entre un caso primario y uno secundario (fig. 2). Es característico de las infecciones transmitidas de persona a persona. Su apreciación es totalmente clínica. Se denomina también intervalo de serie, pues es la media de tiempo que transcurre entre las series o generaciones sucesivas de casos. También recibe el nombre de parámetro  $\nu$  (ni). Para la gripe, Wu et al<sup>15</sup> han estimado que es de 3,2 días, y según Fraser<sup>16</sup> es de 2,85 días. Se compone de fracciones de tiempo durante los períodos de latencia e infectividad<sup>17</sup>. Este período, junto con el  $R_0$ , permite valorar la escala de tiempo o rapidez de la propagación de una infección y señala, a su vez, la velocidad con que las medidas de salud pública deben aplicarse para evitar una epidemia.

## Tasas de ataque

Por caso primario o índice se entiende aquel que introduce la infección en la comunidad. Este caso puede haberse debido al contacto con una persona enferma, o a una transmisión desde un animal, desde un vector o por el consumo de alimentos, entre otras posibles fuentes. Por ejemplo, el paciente o caso inicial de SARS que, procedente de China en 2003, introdujo la infección en Hong Kong ocasionó 13 casos que en 24 h distribuyeron la infección por múltiples países. Estos casos, en sus respectivos países, constituyeron los casos primarios que diseminaron la infección. Los casos secundarios son los infectados por los primarios y los terciarios

los infectados por los secundarios. Los casos coprimarios son los considerados de la misma generación que el índice, ya que se producen durante el período de incubación mínimo de éste (por lo que no han podido ser infectados por éste).

Por su poder ejemplificador, es interesante considerar la situación en relación con los actuales casos humanos por gripe aviar A (H5N1), en los que cabe diferenciar la transmisión primaria de persona a persona, debida a humanos que fueron infectados por animales (aves infectadas o enfermas), y la transmisión secundaria de persona a persona, debida a humanos que fueron infectados, a su vez, por humanos. La primera permite valorar la intensidad de la transmisión directamente asociada a las aves y la segunda, la intensidad de la transmisión interhumana. Es decir, para conocer la posible existencia de diseminación humana de una infección en una comunidad, más que obtener tasas de transmisión primaria, nos interesa obtener tasas de transmisión secundaria.

Una tasa de ataque se define como la frecuencia de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada sometida a un riesgo infeccioso durante un período<sup>6</sup>. Se calcula dividiendo el número de casos detectados de la enfermedad por el número total de personas expuestas, que se multiplica por 100 para poder expresarlo en porcentaje:

$$\text{Tasa de ataque, \%} = \frac{\text{N.º de nuevos casos de la enfermedad}}{\text{N.º total de personas expuestas en una infección, brote o epidemia}} \times 100$$

Se utiliza en las epidemias y los brotes en que la población suele hallarse sometida a riesgo de infección durante un

período corto, que va de minutos a meses, y permite estimar la intensidad de ese riesgo. Es la incidencia acumulada o proporción de personas que han enfermado entre las expuestas. En puridad, al estimar una incidencia acumulada, en el denominador se debería incluir solamente a las personas sometidas realmente a riesgo, es decir, las susceptibles a la infección que no poseen inmunidad natural ni adquirida, por no haber padecido el proceso o no estar vacunadas. Como muchas veces no se dispone de esta información, es habitual calcular la tasa de ataque global en la población; si existiera información sobre la población vacunada, entonces podrían calcularse las tasas en vacunados y no vacunados. Además, es común calcular las tasas por edad y sexo. Cuando se describen epidemias que se han producido en grandes poblaciones, o en ensayos clínicos en que se comparan los resultados de enfermedad entre un gran número de vacunados y no vacunados, es habitual expresar las tasas de ataque por 100.000 o por un millón de habitantes.

Denominamos tasa de ataque clínica a la proporción de casos que desarrollan manifestaciones clínicas, y tasa de ataque serológica a la de los que presentan seroconversión. La tasa de ataque clínica es un indicador de la patogenicidad de infección y la tasa de ataque serológica es un indicador de la infectividad global. Cuando, por ejemplo, en una familia, una persona presenta gripe, entre el 20 y el 65% de los convivientes expuestos muestran evidencia viral o serológica de la infección, la mitad de los que presentarán síntomas. Gani et al<sup>9</sup> han estimado para la gripe interepidémica o estacional las siguientes cifras basales: tasa de ataque clínica, 25%, y tasa de ataque serológica, 50% (tabla 1). Como se muestra en la tabla 1, en la pandemia de 1918-1919 la tasa de ataque serológica fue muy elevada y la de ataque clínica, baja; ello indica que si bien la diseminación de la infección fue muy extensa, la morbilidad clínica fue limitada y podía haber sido muy superior. Esta pandemia se distinguió por la elevada letalidad en los jóvenes adultos, más que por las tasas de ataque o los parámetros de transmisibilidad<sup>17</sup>. En la pandemia de gripe de 1957, el 46% de una muestra de médicos ingleses de atención primaria con serología positiva presentó síntomas<sup>9</sup>.

En un proceso infectivo, ya sea de evolución rápida o lenta, se puede definir la tasa de ataque primaria como la proporción de casos primarios entre los expuestos y la tasa de ataque secundaria como la proporción de contactos de un caso primario que enferman; su formulación es la siguiente:

$$\text{Tasa de ataque secundaria, \%} = \frac{\text{N.º de personas que han presentado la enfermedad} - \text{los casos primarios}}{\text{N.º total de personas susceptibles expuestas} - \text{los casos primarios}} \times 100$$

Ambas tasas informan sobre la transmisibilidad caso-contacto de la infección. La primera informa sobre la inten-

sidad de la introducción de la infección en la comunidad, y la segunda sobre su capacidad de diseminación interhumana. Para su cálculo es necesario identificar los casos infecciosos y los susceptibles que han mantenido contacto con ellos durante su período de transmisibilidad. Su ámbito de aplicación ideal son los espacios o lugares pequeños, como escuelas, viviendas o pueblos, donde se presupone que el patrón de exposición entre individuos es homogéneo.

La tasa de ataque intrafamiliar o en el hogar es la proporción de casos que aparecen entre los miembros de un hogar durante un período al ser expuestos al contacto con un familiar que presenta la infección. Es una tasa de ataque secundaria. Es una buena medida de la infectividad general y, en especial, de la infectividad en el hogar. Es elevada en la gripe, el sarampión y la varicela, y baja en la meningitis meningocócica, neumonía neumocócica y lepra. Hope Simpson<sup>18</sup>, en un trabajo pionero, publicado en 1952, determinó que la tasa de ataque intrafamiliar del sarampión era del 80%, la de la varicela del 72% y la de la parotiditis del 38%. A pesar de que el sujeto enfermo es la fuente de infección más importante, el papel de las infecciones subclínicas y de los portadores en la diseminación de una infección constituye un apartado destacado en la epidemiología de las enfermedades transmisibles, pues es una transmisión larvada y silenciosa que puede ser muy extensa, y que hasta los años sesenta y setenta no fue estudiada<sup>6,7</sup>. Cuando Hope Simpson<sup>18</sup> calculó, en los años cincuenta, las tasas de ataque para sarampión, varicela y parotiditis no disponía de serologías para determinar las infecciones subclínicas de los niños. En el caso del sarampión, los casos subclínicos son escasos, pero en la parotiditis, donde se da un número considerable de casos asintomáticos, pudo sobrestimar el número de niños susceptibles. Esto pudo causar, a su vez, una subestimación de la tasa de ataque para esta enfermedad<sup>8</sup>.

Recientemente, Yang et al<sup>19</sup> han estudiado la tasa de transmisión en el hogar o intrafamiliar del virus de la gripe aviar A (H5N1) en un *cluster* de casos ocurridos en Sumatra. El valor estimado fue del 29%, que señala la existencia de propagación interhumana, producida ocasionalmente en aquel brote que, cuando eclosionó en abril de 2006, generó una notable alarma. Además, intentaron calcular, sin éxito, la tasa de transmisión intrafamiliar externa o en otros hogares, pues el caso índice infectó a sujetos de su hogar y de otros<sup>19</sup>.

## Números de reproducción

Los fenómenos transmisibles, singularmente las epidemias, se pueden caracterizar mediante el número de reproducción (R) o número de casos secundarios producido por cada caso en un determinado estadio de la epidemia. R es máximo al inicio de la epidemia, cuando la población es to-

talmente susceptible ( $R = R_0$ ) y disminuye a medida que se genera inmunidad en la población. En la actualidad, los números de reproducción ( $R$ ) ejercen un papel fundamental en el análisis epidemiológico de las enfermedades transmisibles<sup>20</sup>. Se llama número básico de reproducción  $R_0$  a la cifra media de casos secundarios generados por un caso primario en una población completamente susceptible; no incluye los producidos por los casos secundarios y sucesivos. Por ejemplo, en la época prevacunada en Europa occidental, el sarampión poseía un  $R_0$  de entre 15 y 17, que significa que cada caso producía una media de 15 a 17 casos secundarios antes de resolverse la infección. Los valores respectivos descritos para la parotiditis eran de 10-12; para la rubéola, de 7-8; de 16-17 para la tos ferina, y de 5-6 para la difteria y la poliomielitis. Todo ello permite observar la elevada transmisibilidad del sarampión y de la tos ferina en relación con otras infecciones vacunables, y señala la dificultad que todavía existe en la actualidad para su control, pues exigen elevados porcentajes de cobertura vacunal<sup>6</sup>.

$R_0$  es una medida de la transmisibilidad intrínseca de un proceso infeccioso. Es un parámetro adimensional y no es específico para un agente infeccioso, pero sí para un microorganismo en una población y un tiempo determinados. Así, por ejemplo, es esperable que el  $R_0$  del paludismo sea bajo durante la estación en la que la densidad del mosquito es baja y viceversa, así como que el  $R_0$  del VIH sea mucho más alto en población promiscua y viceversa. Los valores de  $R_0$  no son directamente observables; se calculan mediante modelos matemáticos a partir de los datos recogidos en los eventos transmisibles. Los supuestos de estos modelos y las variables que incorporan pueden ser muy diferentes entre autores.

El número  $R_0$  tiene tres componentes: la tasa de ataque ( $b$ ), que depende de la enfermedad y del tipo de contacto; la duración de la transmisibilidad ( $d$ ), y el número de contactos potencialmente infecciosos por unidad de tiempo, de una persona promedio ( $c$ ), que depende, sobre todo, de factores personales, sociales y del tipo de infección.

$$R_0 = b \times d \times c$$

En general, cuando en una población susceptible el número  $R_0$  es  $> 1$  puede ocurrir una epidemia en cualquier momento. En cambio, cuando es igual a 1, el nivel es endémico, pues cada caso genera otro caso y la infección se automantiene en la población. Cuando  $R_0$  es  $< 1$  se ha alcanzado una situación de bloqueo o control de la infección, puesto que cada caso no llega a generar uno nuevo<sup>6,21</sup>.

El objetivo de las acciones de salud pública frente a las enfermedades transmisibles es que los valores de  $R_0$  sean  $< 1$ . En las infecciones que inducen inmunidad específica y existe una vacunación efectiva, este objetivo se desarrolla mediante los programas de vacunación sistemática de la población<sup>21</sup>, si bien pueden utilizarse todas las actividades de prevención y control

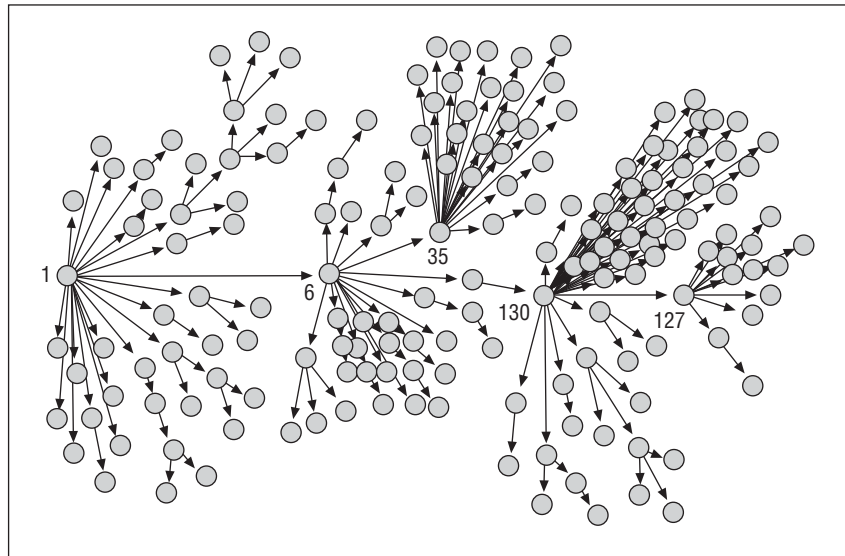
de las infecciones: cuarentena de los contactos, aislamiento de pacientes, trazabilidad de los contactos, administración de antivirales y otros medicamentos, barreras sanitarias y otras.

El valor de  $R_0$  se ve afectado por algunas limitaciones de sus componentes, como es la heterogeneidad en las tasas de ataque, en los períodos infecciosos y en la media de contactos, que puede ser muy elevada en condiciones de mayor hacinamiento, como colegios y campos de refugiados. Especialmente cuando la transmisión es débil o cercana a la eliminación, estas heterogeneidades pueden desempeñar un papel importante en determinar si el agente infeccioso persistirá en una población.

Por otro lado, se ha observado que entre individuos infecciosos existe gran heterogeneidad en la emergencia o generación de una infección. A través de la trazabilidad de los contactos, Lloyd-Smith et al<sup>20</sup> han estudiado la distribución de la infecciosidad individual en 8 enfermedades transmisibles por vía directa y mostrado que el número  $R_0$  es una cifra media que posee notable sesgo. En la mayoría de las infecciones existen sujetos con una transmisibilidad escasa y otros, pocos, en que es muy elevada. Este hecho se observó claramente en la epidemia de SARS de 2003, en que algunos sujetos superdiseminadores ocasionaron una transmisión explosiva de la infección, fenómeno ya descrito en la rubéola y la fiebre de Ébola, entre otras. Habitualmente, las formas clínicas graves suelen ser más transmisibles que las subclínicas y leves; sin embargo, en el SARS se describió que pacientes con un cuadro no especialmente grave podían generar una intensa diseminación. En la figura 3, referida a la transmisión del SARS en Singapur, puede observarse que la diseminación media habitual para cada caso fue de 1 a 3 casos secundarios, mientras que en los sujetos superdiseminadores fue francamente superior: de 6 a 16<sup>22</sup>. Nishiura<sup>23</sup>, en su estudio sobre la heterogeneidad de  $R_0$  en la gripe de 1918-1919, ha diferenciado la  $R_0$  relacionada con la edad, pues en ciertos grupos etarios la infecciosidad suele ser más elevada, de la social debida a los patrones geográficos de diseminación.

En la gripe estacional el valor de  $R_0$  muestra un amplio recorrido, con cifras que van de 1 a 20<sup>3,23</sup>. En brotes producidos en lugares cerrados se han obtenido valores elevados (superiores a 15), por ejemplo en escuelas, debido a que en ellas la susceptibilidad de los niños es elevada y la transmisión también debido a la proximidad y facilidad de los contactos. El valor de  $R_0$  en la pandemia de gripe de 1918-1919 fue objeto de diversos análisis y existen muchas estimaciones que ofrecen valores entre 1,4 y 4, que sorprenden por lo bajos a pesar de la gran diseminación que tuvo. En la tabla 1 se muestran las estimaciones realizadas por Gani et al<sup>9</sup>. Mills et al<sup>17</sup> han señalado que esta pandemia tuvo una propagación muy rápida debido a que el tiempo de generación fue muy corto; además, por su  $R_0$ , la consideran de reducida transmisibilidad en relación con otros subtipos de virus influenza y otros agentes, de manera que si ahora apareciera un subtipo

**Figura 3.** Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SARS):  $R_0$  básico y  $R_0$  de superdiseminadores. Diseminación de la enfermedad emergente: SARS en Singapur del 25 de febrero al 30 de abril de 2003. Brote de 201 casos probables y 722 sospechosos en el que intervinieron 5 sujetos superdiseminadores (casos probables n.º 1, 6, 35, 130 y 127). Cada caso de la enfermedad, representado por un círculo oscuro, genera 1-3 casos secundarios. El  $R_0$  básico es de 1-3. El superdiseminador n.º 1 generó 16 casos secundarios; el 6, de 10-12; el 35, de 6-8; el 130, de 9-10, y el 127, unos 7, por lo que puede considerarse que el  $R_0$  de superdiseminadores está entre 6 y 16, según CDC<sup>2</sup>.



viral de características similares, en teoría su diseminación podría controlarse.

La definición de  $R_0$  asume que todos los contactos son susceptibles, aunque la realidad es que en toda población existe un cierto porcentaje de individuos inmunes (por infección natural o vacunación), por lo que se hace ineludible la definición del número efectivo de reproducción ( $R_e$ ), que equivale a:

$$R_0 \text{ básico} \times \text{proporción de susceptibles en la población} \\ 1-P, \text{ es decir, } R_e = R_0 \text{ básico} \times (1-P).$$

El número  $R_0$  de una enfermedad indica su transmisibilidad en época prevacunal o cuando las intervenciones sanitarias de control han sido muy limitadas. Expresa la transmisibilidad primaria, intrínseca o característica de un agente patógeno en un tipo de sociedad con determinadas pautas de relación y contacto. El número  $R_e$  señala su transmisibilidad cuando se han aplicado medidas de control, ya sea de forma adecuada o no, en especial, los programas vacunales sistemáticos infantiles.

Si pretendemos evitar los valores epidémicos, donde un caso primario genera otros casos,  $R_e$  debe ser inferior a 1, es decir:

$$R_e = R_0 \text{ básico} \times (1-P) < 1 \\ \text{y de esta fórmula se obtiene que, } P \geq 1 - (1/R_0).$$

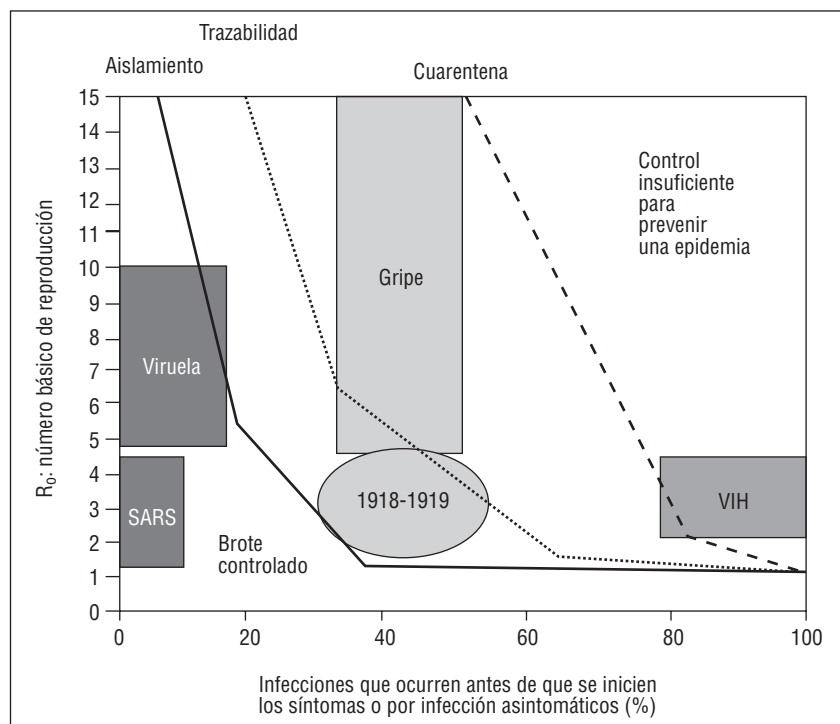
Este valor de  $P$  es la proporción de población que debería recibir medidas de salud pública para prevenir la transmisión de la infección. Como la medida preventiva más efectiva en las infecciones comunes de la infancia es la vacunación,  $P$  recibe el nombre de proporción crítica de vacunados  $P_c$  (%).

Esta  $P_c$  es de gran ayuda para definir los grados de cobertura vacunal efectiva a alcanzar en una región o país mediante los programas de vacunación. Para lograr que la  $R_e$  sea  $< 1$ , las enfermedades con un valor elevado de  $R_0$  requieren valores elevados de vacunación. Por ejemplo, en el sarampión, con un  $R_0$  de 15, se requiere una  $P_c$  del 94%, es decir, el 94% de la población susceptible debe ser vacunada de forma efectiva para evitar la enfermedad; en la rubéola, con un  $R_0$  de 8, la  $P_c$  necesaria es del 87,5%<sup>22</sup>.

Mediante modelos de simulación matemática, Fraser<sup>16</sup> ha introducido recientemente los conceptos de número de reproducción intrafamiliar ( $R^*$ ) y número de reproducción fuera del hogar o extrafamiliar ( $R_G$ ), que son componentes del número básico de reproducción de la población ( $R_0$ ). Para estos parámetros ha estimado los siguientes valores en la pandemia de gripe de 1918-1919:  $R^* = 2,26$ ;  $R_G = 1,21$  y  $R_0 = 1,74$ , que permiten apreciar que en los hogares prácticamente se registró el doble de transmisibilidad que fuera<sup>16</sup>. El valor  $R^* = 2,26$  implica que el porcentaje:  $1 - (1/R^*) = 56\%$  debía haber sido el objetivo global de las acciones de control (cuarentena, aislamiento y otras) para evitar la diseminación epidémica intrafamiliar. Como este valor de  $R^*$  no fue muy elevado, el porcentaje de actuaciones que se debía desarrollar tampoco lo debía ser, por lo que si se hubieran aplicado de forma sistemática ciertas medidas de control de la transmisión en todos los hogares, con gran seguridad se habría mitigado la extensión y gravedad de la epidemia.

Es muy útil comprender  $R_0$  y sus componentes para poder comparar estrategias de intervención y así valorar cuál tiene una mayor capacidad de reducción del parámetro  $R_0$ . Así, Longini et al<sup>24,25</sup> han determinado que si un brote de gripe aviar A (H5N1) tuviera una propagación interhumana de  $R_0 = 1,6$ , con gran probabilidad podría ser controlado me-





**Figura 4.** Relación entre  $\theta$  y  $R_0$  y medidas para el control de un brote. La viruela y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SARS) poseen un valor bajo (< 15%) del parámetro  $\theta$  y pudieron controlarse a pesar de que el valor de  $R_0$  de la viruela en algunas zonas geográficas era elevado (> 8). Las estimaciones de  $R_0$  de la pandemia gripal de 1918-1919 fueron bajas (entre 1,4 y 4). En algunos brotes, la  $R_0$  de la gripe es especialmente elevada (de 8 a 15). VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Datos de Fraser et al<sup>3</sup>, 2004.

dante la administración extensiva de antivirales, y si la transmisión fuera más intensa, con  $R_0 = 2,1$ , podría ser igualmente controlado mediante la administración de una vacuna pre-pandémica.

### Relación de $R_0$ con otros parámetros

Nishiura<sup>23</sup> ha expresado la importancia del TG o intervalo de serie en el cálculo de  $R_0$ , pues éste varía sustancialmente según el valor de TG que se utilice en las asunciones de los modelos matemáticos para su obtención. Unos TG elevados comportan unos estimados elevados de  $R_0$ , a pesar de que existen excepciones, pues al analizar la pandemia de gripe de 1918-1919, ha señalado que si la diseminación epidémica se producía en una comunidad con un estrecho contacto entre individuos, como por ejemplo en un campamento militar, el valor de  $R_0$  sería elevado, a pesar de que el TG fuera bajo. Así, en un campamento de Nueva Zelanda, los valores de TG en 3 observaciones diferenciadas fueron 1,6; 1,1 y 0,9 días, y los respectivos de valores de  $R_0$  fueron de 3,1; 1,8 y 1,3. Comparativamente, el valor de  $R_0$  estimado para la pandemia en Inglaterra y Gales fue de 1,6 para un TG de 6 días, y en 45 ciudades de los EE. UU. fue de 2,7 para un TG de 6 días<sup>23</sup>. Todo ello viene a señalar que, efectivamente, si el TG es elevado, también suele serlo el  $R_0$ , aunque existen excepciones.

Fraser et al<sup>3</sup> relacionaron el parámetro  $\theta$ , o proporción de la transmisión que ocurre previamente a la aparición de la

sintomatología, ya comentado, con los valores de  $R_0$  para señalar los factores que favorecen o dificultan el control de una infección. El valor  $\theta$  aumentará en el caso de retrasos en la aplicación de las medidas de aislamiento (desde el comienzo de los síntomas hasta el ingreso hospitalario), cuarentena y trazabilidad de los contactos. Este retraso en las medidas de salud pública suele ser más común en el comienzo de un brote, como en el caso del SARS en Hong-Kong. Existen modelos matemáticos en los que se determina que en las enfermedades en las que  $\theta$  es muy elevado, por ejemplo en el VIH, puede llegar al 100%, ninguna de las medidas asegurará el control del brote, mientras que en aquellas en que el valor es bajo, la epidemia podrá controlarse con sólo el aislamiento de los sujetos sintomáticos.

Según Fraser et al<sup>3</sup>, la relación entre los valores de  $R_0$  y  $\theta$  permite evaluar la efectividad de las medidas de salud pública para el control de un brote. Estas intervenciones serán suficientes si las combinaciones entre los valores de  $\theta$  y  $R_0$  se sitúan por debajo de una línea crítica específica para cada intervención. En la figura 4 se muestra la línea crítica de 3 intervenciones: aislamiento de los enfermos, cuarentena de los contactos y trazabilidad de los contactos. Se estima un 100% de efectividad en la aplicación de cada medida. El aislamiento permitiría controlar un brote de viruela o de SARS, pero no de gripe o VIH. La trazabilidad permitiría intervenir favorablemente en el control de la pandemia de gripe de 1918-1919, la viruela y el SARS. La cuarentena facilitaría el control de una epidemia de gripe, así como de viruela o de SARS.

El cálculo de las estimaciones de  $\theta$  y  $R_0$  puede realizarse con los primeros casos de un brote, de forma que permite determinar de forma temprana el éxito o fracaso de las medidas de control. Así, por ejemplo, en el caso del SARS el éxito se debió a la efectividad de las medidas en unos valores bajos de  $R_0$  y  $\theta$ , en especial el inmediato aislamiento de los pacientes al iniciarse los síntomas, que propició el efectivo control de la epidemia.

## Conclusiones

El conocimiento de los aspectos básicos de la transmisibilidad es muy útil para valorar la capacidad infectiva propia de un proceso, detectar y analizar los cambios en la frecuencia y la distribución de las enfermedades transmisibles, así como para optimizar la utilización de los recursos preventivos, ya sean medidas de aislamiento, cuarentena, trazabilidad, vacunación o tratamiento.

Los parámetros fundamentales para cuantificar la transmisibilidad de un proceso infeccioso y señalar la factibilidad y rapidez con que deben introducirse las medidas de control son el número básico de reproducción, el tiempo de generación de casos y la proporción de la transmisión que ocurre antes de que aparezcan los síntomas. Por otro lado, para el estudio de los factores que han propiciado un brote, son muy adecuadas las tasas de ataque clínicas, serológicas e intrafamiliares.

En resumen, el conocimiento de los parámetros que rigen la transmisibilidad nos sitúa en posición privilegiada para hacer frente a los brotes epidémicos, en especial los brotes de procesos emergentes. Asimismo, nos facilita herramientas para valorar las intervenciones aplicadas frente a los procesos transmisibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Comisión Europea. Communicable diseases overview [citado 18 Sept 2007]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/research/leaflets/com-diseases/en/page1.html>
2. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. Ginebra: World Health Report. Organización Mundial de la Salud; 2003.
3. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson M. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:6146-51.
4. Romero Vivas C, Rodríguez C, González E. Relación hospedador-patógeno. En: Perezagua C, editor. *Tratado de Medicina Interna*. 1.ª ed. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2005. p. 2869-79.
5. Vaqué J. Epidemiología de las enfermedades infecciosas. En: Rozman C, editor. *Farreras Medicina interna*. 15.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2000. p. 2196-200.
6. Vaqué J. Epidemiología general de las enfermedades transmisibles. En: Gálvez R, Sierra Á, Sáenz MC, et al, editores. *Medicina preventiva y salud pública*. 10.ª ed. Barcelona: Masson SA; 2001. p. 387-400.
7. Halloran ME. Concepts of transmission and dynamics. En: Thomas JC, Weber DJ, editors. *Epidemiologic methods for the study of infectious diseases*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 56-85.
8. Giesecke J. *Modern infectious disease epidemiology*. 2.ª ed. London: Arnold; 2002. p. 8-26.
9. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1355-61.
10. Riley S, Wu JT, Leung GM. Optimizing the dose of pre-pandemic influenza vaccines to reduce the infection attack rate. *PLoS Med*. 2007;4:1032-40.
11. Bresson JL, Perronne C, Launay O, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: Phase I randomised trial. *Lancet*. 2006;367:1657-64.
12. Lin J, Zhang J, Dong X, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: A phase I randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:991-7.
13. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354:1343-51.
14. Chin J. *Control of communicable diseases manual*. 17th ed. Washington: American Public Health Association; 2000. p. 29-35.
15. Wu JT, Riley S, Fraser C, Leung GM. Reducing the impact of the next influenza pandemic using household-based public health interventions. *PLoS Med*. 2006;3:1532-40.
16. Fraser C. Estimating individual and household reproduction numbers in an emerging epidemic. *PLoS ONE*. 2007;8:1-12.
17. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature*. 2004;432:904-6.
18. Hope Simpson RE. Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox and mumps). *Lancet*. 1952;2:549-54.
19. Yan Y, Halloran ME, Sugimoto J, Longini IM Jr. Detecting human-to-human transmission of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1348-53.
20. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*. 2005;438:355-9.
21. Vaqué J. La importancia de la inmunidad colectiva. *Vacunas*. 2002;3 Supl 2:19-25.
22. Centers for Disease Control. Severe acute respiratory syndrome-Singapore, 2003. *MMWR*. 2003;52:405-10.
23. Nishiura H. Time variations in the transmissibility of pandemic influenza in Prussia, Germany, from 1918-1919. *Theor Biol Med Model*. 2007;4:20.
24. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol*. 2004;159:623-33.
25. Longini IM, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaworakul W, Cummings DAT, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science*. 2005;303:1083-7.