

REVISIÓN

Modelos matemáticos y el COVID-19

Mathematical model and COVID-19

Elvia Karina Grillo Ardila¹, Julián Santaella-Tenorio^{2,3}, Rodrigo Guerrero², Luis Eduardo Bravo^{4,5}

elvia.grillo@correounivalle.edu.co

1 Universidad del Valle, Facultad de Salud, Doctorado en Salud. Estudiante de Doctorado, Cali, Colombia. **2** Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Salud Pública, Cali, Colombia, **3**. Pontificia Universidad Javeriana, Maestría en Epidemiología Clínica Cali, Colombia, **4**. Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Cali, Colombia. **6**. Universidad del Valle, Facultad de Salud, Departamento de Patología, Cali, Colombia.



ACCESO ABIERTO

Citación: Grillo AEK, Santaella TJ, Guerrero R, Bravo LE Colomb Med (Cali). 2020; 51(2):e-4277. <http://doi.org/10.25100/cm.v51i2.4277>

Recibido : 14 Abr 2020

Revisado : 17 Abr 2020

Aceptado : 20 Abr 2020

Publicado: 08 May 2020

Palabras clave:

COVID-19, Viral Antibodies, Viral Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, pandemic, mathematical models, quarantine, Social isolation, Modelos matemáticos, coronavirus, COVID-19, RT-PCR, pandemia, cuarentena, aislamiento social

Keywords:

COVID-19, Viral Antibodies, Viral Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, pandemic, mathematical models, quarantine, Social isolation, mathematical models, coronavirus, COVID-19, RT-PCR, pandemic, quarantine, social isolation

Copyright: © 2020. Universidad del Valle.



Resumen

En la actualidad existen varios modelos matemáticos que han sido desarrollados para entender la dinámica de la infección por COVID-19. Sin embargo, la diferencia en los contextos socioculturales entre países hace necesario el ajuste específico de estas estimaciones a cada escenario. Este artículo analiza los principales elementos usados para la construcción de los modelos a partir de patrones epidemiológicos, para lograr describir la interacción, explicar la dinámica de infección y recuperación, así como para predecir posibles escenarios que pueden presentarse con la introducción de medidas en salud pública como el distanciamiento social y cuarentenas, específicamente para el caso de la pandemia desatada por el nuevo virus SARS-CoV-2/COVID-19.

Comentario:

Los modelos matemáticos son de gran relevancia para la toma de decisiones objetivas y eficaces para controlar y erradicar la enfermedad. Estos modelos usados para el COVID-19, han apoyado y seguirán aportando información para la selección e implementación de programas y políticas públicas que prevengan complicaciones asociadas, disminuyan la velocidad de propagación del virus y minimicen la aparición de casos severos de enfermedad que puedan colapsar los sistemas de salud.

Conflicto de intereses:

Ninguno declarado

Autor de correspondencia:

Elvia Karina Grillo Ardila, Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Calle 4B 36-00 Edificio 116 Oficina 4009, Cali, Colombia. e-mail: elvia.grillo@correounivalle.edu.co

Contribución del estudio

1) ¿Por qué se realizó este estudio?

Este estudio se realizó con el objetivo de brindar a la comunidad académica, una explicación integrada y completa sobre el diseño, planteamiento y uso de los modelos matemáticos, como una herramienta de utilidad para la planificación de estrategias en salud; en este caso específicamente para la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19.

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

Este estudio permitió reconocer los principales componentes de los modelos matemáticos para predecir el comportamiento de epidemias infecciosas, con un enfoque en la infección por el nuevo virus SARS-CoV-2/COVID-19; la revisión incluye una descripción de variables epidemiológicas, elementos del contexto poblacional e intervenciones en salud pública que pueden influir en la tasa de infección.

3) ¿Qué aportan estos resultados?

Este estudio brinda información de los elementos básicos de los modelos matemáticos, sus características y los factores que influyen en los componentes del modelo, y cómo estos elementos pueden ser usados para estimar posibles escenarios futuros de la epidemia.

Abstract

Currently, there are several mathematical models that have been developed to understand the dynamics of COVID-19 infection. However, the difference in the sociocultural contexts between countries requires the specific adjustment of these estimates to each scenario. This article analyses the main elements used for the construction of models from epidemiological patterns, to describe the interaction, explain the dynamics of infection and recovery, and to predict possible scenarios that may arise with the introduction of public health measures such as social distancing and quarantines, specifically in the case of the pandemic unleashed by the new SARS-CoV-2/COVID-19 virus.

Comment

Mathematical models are highly relevant for making objective and effective decisions to control and eradicate the disease. These models used for COVID-19 have supported and will continue to provide information for the selection and implementation of programs and public policies that prevent associated complications, reduce the speed of the virus spread and minimize the occurrence of severe cases of the disease that may collapse health systems.

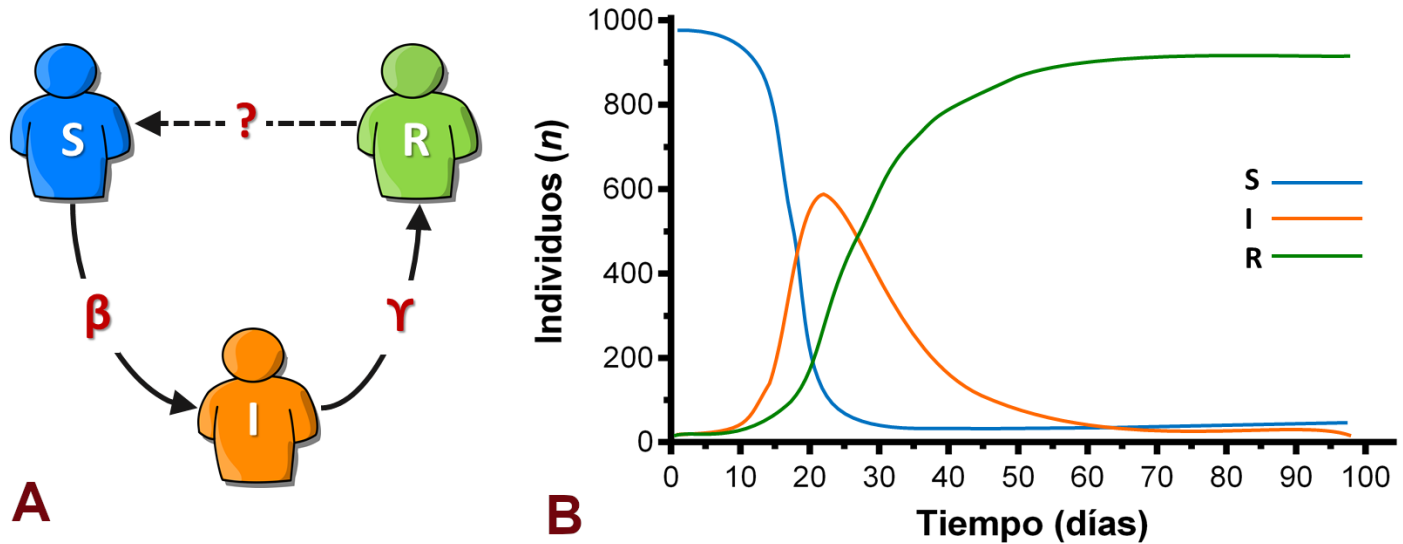


Figura 1. Modelo S.I.R. de la pandemia por COVID-19. A) El modelo tiene tres variables dependientes: el número de personas susceptibles (S), infectadas (I), recuperadas (R), que son influenciadas por la tasa de infección (β) y la tasa de recuperación (γ). B) El número de personas que son susceptibles (S) decrece con el tiempo y depende de la tasa de infección (β). El número de infectados depende de la tasa de infección (β) (aumenta a medida que incrementa la tasa de infección) y la tasa de recuperación de los infectados (γ) (disminuye con el tiempo si la tasa recuperación incrementa). El número de recuperados (R) incrementa en el tiempo y es dependiente de la tasa de recuperación (γ) de los infectados

El esfuerzo por descifrar el comportamiento de las enfermedades a través de fórmulas matemáticas, los llamados “modelos”, ha tenido recientemente un gran resurgir, especialmente en el caso de enfermedades infecciosas ¹. Pero el interés no es nuevo. Daniel Bernoulli, en 1760 propuso varios modelos matemáticos para algunas enfermedades infecciosas, especialmente la viruela que afectaba en ese tiempo a la población inglesa ^{2,3}. Ronald Ross, explicó el modelo de la malaria humana, con el ciclo completo y la inclusión del mosquito como vector y el parásito Plasmodium, razón por la cual obtuvo el premio Nobel en 1902 ². A continuación, mencionamos algunas de las publicaciones recientes sobre modelaciones ⁴⁻⁷

Modelo SIR

Aunque en la actualidad existen varios modelos para COVID-19 ⁴, la diferencia en los contextos socioculturales entre países hace necesario el ajuste específico de estas estimaciones a cada escenario. Siendo el COVID-19 una enfermedad producto de un virus nuevo, exige modelamientos de factores nuevos que ayuden en el desarrollo y evaluación de las diversas disposiciones tales como el confinamiento y otras medidas de carácter social propuestas ⁸.

En su forma más sencilla un modelo global para predecir la dinámica del COVID-19 considera el comportamiento del virus en la población y tiene en cuenta tres grupos: Susceptibles, Infectados y Recuperados., conocido como modelo S.I.R. Para el modelo es importante conocer las tasas de infección (β) (% de infectados entre los expuestos) y recuperación (γ) (% de recuperados entre los infectados). La Figura 1 muestra la variación respecto del tiempo del tamaño de cada población SIR y su dependencia de las tasas de infección (β) y recuperación (γ).

Este modelo, aunque muy útil para estudiar la dinámica de la población en su conjunto, no tiene en cuenta las interacciones locales entre los individuos más allá de lo reflejado en los parámetros, como tampoco tiene en cuenta el número de personas infectadas que mueren, o si la inmunidad inducida por la infección es permanente.

Todo modelo requiere conocer de manera precisa la población, las tasas de infección y recuperación. Pero adicionalmente se debería tener en cuenta un índice de letalidad (% muertos entre los infectados), el cual afecta el número de personas infectadas y recuperadas. En caso de no conocer estas tasas y el índice de letalidad, es necesario estimarlos con base en situaciones similares o simplemente suponerlos. Un modelo será tan exacto como exactas sean las suposiciones sobre el tamaño de la población susceptible, las tasas e índice letalidad.

Subsiguientemente, se analizan los elementos del modelo para el caso del COVID-19.

Población susceptible

La enfermedad reconocida COVID-19 es un síndrome respiratorio nuevo, agudo y grave ocasionado por el novel coronavirus 2, (SARS-CoV-2).

Por tratarse de un virus no existente anteriormente se podría pensar que toda la población es susceptible de infectarse. Y así por ejemplo podríamos suponer que toda la población de Wuhan, ciudad china de 11 millones de habitantes era teóricamente susceptible. Pero el riesgo de exposición variaba mucho pues la mayoría de los casos iniciales estuvieron relacionados con un mercado local de mariscos y de animales vivos en la ciudad de Wuhan^{9,10}. Muy pronto se pudo establecer que el COVID-19 era más frecuente y severo en personas con ciertas enfermedades pulmonares, hipertensión, diabetes (llamadas comorbilidades)^{11,12}. Desde el punto de vista práctico resultaba imposible determinar exactamente la población a riesgo y por lo tanto imposible calcular con precisión la tasa de infección.

SARS-CoV-2 y población infectada

El SARS-CoV-2, tiene alta contagiosidad y la infección puede ser por contacto directo de piel a piel o por micro secreciones de saliva o moco al hablar o toser cerca de otra persona, o por contacto indirecto con objetos tales como llaves, paquetes infectados, etc.¹³ El virus es muy sensible a los rayos ultravioletas y se inactiva rápidamente a las temperaturas de cocción, en presencia de etanol al 95% o de hipoclorito de sodio al 0.1%¹⁴⁻¹⁶.

El periodo de incubación medio es de 5-6 días y la duración de la enfermedad es de 14 días cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave. La hipoxemia se instaura a la semana y el fallecimiento ocurre entre 2-8 semanas después de iniciados los síntomas. Se calcula que un 60-80% de las infecciones son asintomáticas y que es probable que produzca inmunidad duradera, razón por la cual se hace más difícil estimar la población a riesgo^{17,18}.

Definición de caso de COVID-19

El diagnóstico confirmatorio de laboratorio de la infección por El SARS-CoV-2 esta basado en la identificación del ARN viral en pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) en muestras tomadas de secreciones nasofaríngeas. En Colombia, de acuerdo con las normas del Instituto Nacional de Salud, el diagnóstico de caso de COVID-19 se hace por detección del ARN viral mediante la técnica de RT-PCR (PCR con transcriptasa reversa).

Adicionalmente, el diagnóstico de infección se puede obtener por detección de anticuerpos resultantes de la infección (serología) o por la detección de la presencia de los antígenos en sangre. La PCR requiere infraestructura, personal calificado y los resultados pueden estar disponibles entre varias horas y dos días después de la toma de la muestra¹⁹. La detección serológica es rápida, los resultados están disponibles en minutos y permite identificar a las personas infectadas que han desarrollado anticuerpos IgM e IgG contra el virus^{13,20}. Los anticuerpos son producidos y detectados por serología, en promedio, a los 5-7 días después de inicio de síntomas. Las personas que tienen anticuerpos contra el virus pueden estar cursando con síntomas, haber sido asintomáticos o haber presentado síntomas y ya estar en fase de recuperación. La presencia de anticuerpos evidencia que la persona tiene inmunidad contra el virus, aunque se desconoce por cuanto tiempo se mantiene esta inmunidad. Desde el punto de

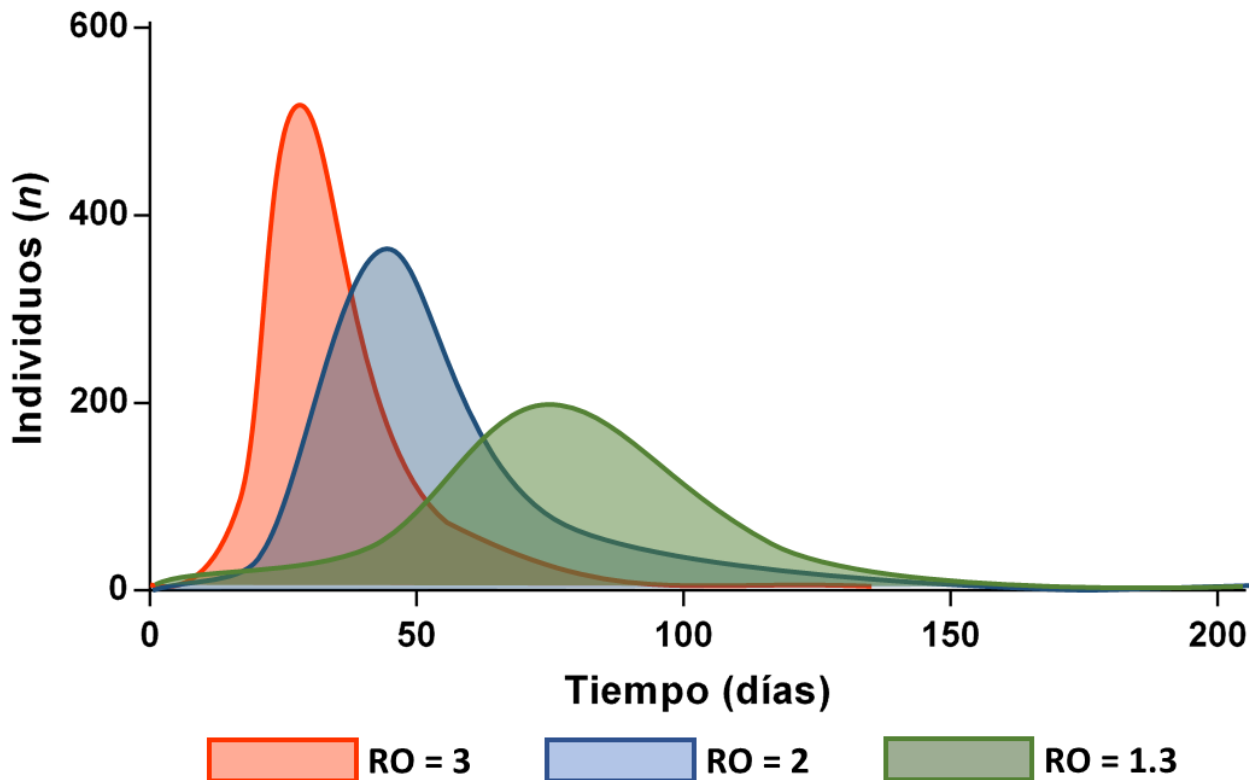


Figura 2. Dinámica del modelo SIR con diferentes valores del número reproductivo básico R_0 . El comportamiento de la curva de infección varía de acuerdo al valor que asuma R_0 . Cuando el R_0 es mayor la curva presenta un pico pronunciado de corta duración; mientras que cuando el R_0 es más cercano a 1, la curva de infección es una pendiente más aplanada de mayor duración.

vista epidemiológico, la vigilancia serológica permite conocer la prevalencia y la inmunidad de rebaño en una población²¹.

Tasas de infección

Es importante conocer la probabilidad de infección y su variabilidad en una población para entender su dinámica y los efectos de las intervenciones. Hay dos parámetros importantes a determinar al comienzo de las pandemias: La tasa secundaria de ataque y el número reproductivo. En investigaciones posteriores o después de la pandemia se determina la tasa de ataque y la prevalencia.

Tasa de ataque secundaria

Es la probabilidad de ocurrencia de infección por el virus SARS-CoV-2 entre las personas susceptibles que hicieron contacto con el caso índice.

$$\text{Tasa de ataque secundaria: } \frac{\text{Número de personas expuestas que terminan infectadas}}{\text{Número total de personas susceptibles expuestas}}$$

En las provincias de Guandong y Sichuan, la tasa secundaria intrafamiliar por el virus SARS-CoV-2 se estimó entre el 3 y el 10%⁹.

Número reproductivo

En el modelo **S.I.R.**, el número reproductivo básico $R_0 = \beta$ (tasa de infección) / γ (tasa de recuperación),

se refiere al número de personas que se infectan a partir de un caso en una población completamente susceptible²². El R_0 es una indicación de la forma y la velocidad con que se mueve el virus y para que ocurra una epidemia R_0 debe ser >1 porque la tasa de infección es mayor a la tasa de recuperación y se propaga la infección (Figura 2). En el brote de Wuhan el R_0 fue de 2-2,5^{23,24}.

Debido a que el R_0 depende del supuesto que la población es completamente susceptible, en los modelos matemáticos que analizan la evolución del potencial de transmisión en un periodo determinado se usa el número reproductivo efectivo (R_t). El R_t es definido como el número de infecciones causadas por cualquier caso en un momento t ^{25,26}. Este término representa la versión efectiva de R_0 , la tasa de transmisión real del virus en un momento dado. Su importancia radica en que proporciona gran información gracias a que rastrea la evolución de la transmisión. Aunque su valor es dinámico, lo que implica que puede cambiar según se implementen medidas de control para evitar la propagación de la enfermedad (ej., cuarentenas, distanciamiento social, restricción de movilidad, uso de implementos de protección personal (tapabocas y máscaras faciales), es posible determinarlo con ecuaciones que toman en cuenta la relación temporal entre los casos incidentes en diferentes periodos²⁵. Debido a esto, el número reproductivo efectivo es de gran importancia en salud pública ya que permite comprender que tan efectivas han sido las estrategias de control de la infección en la población.

El valor de número reproductivo no es una variable intrínseca del agente infeccioso, debido a que está influenciada por la duración de contagio, la probabilidad de infección entre contactos, y a factores económicos, sociales y factores ambientales. La Figura 2 muestra la dinámica de los infectados en un modelo **S.I.R.** con diferentes valores de R

Por ejemplo, en el caso del COVID-19, las prácticas sociales de abrazarse y darse besos para saludarse que tienen los italianos y españoles facilitan la transmisión, en contraste con la venia respetuosa y distante de los japoneses. Igualmente, factores ambientales como una temperatura (22-25° C) y humedad relativa (40-50%) pueden favorecer la viabilidad del virus en superficies²⁷, lo que afecta la tasa de infección o contagiosidad. Tanto el uso de mascarillas protectoras como el pronto y cuidadoso lavado de las manos con jabón es útil para reducir la tasa de infección^{28,29}.

Para el cálculo de la tasa de infección los modelos generalmente asumen que los contactos se producen al azar, sin embargo, existen eventos multitudinarios clasificados de epicentros de contagio o eventos supercontagiadores. Un ejemplo de esto fue el partido disputado el 19 de febrero 2020 jugado ante más de 40,000 hinchas del Atalanta que viajaron de Bérgamo a Milán, que resultó en un gran número de personas infectadas por COVID-19³⁰.

Tasa de letalidad

La tasa de letalidad (CFR, por su sigla en inglés Case Fatality Rate) da una idea sobre la peligrosidad del virus y ayuda a entender mejor la pandemia de COVID-19 y sus riesgos. También son importantes indicadores de la gravedad la proporción de ingresos hospitalarios que requieren cuidados intensivos y/o ventilación mecánica y las muertes con afecciones médicas preexistentes.

La CFR es diferente de la tasa de mortalidad. La CFR indica la probabilidad de morir, una vez infectado con el virus, mientras que la tasa de mortalidad indica la probabilidad de morir estando dentro de una población.

Sería fácil calcular la tasa de letalidad dividiendo el total de muertos con COVID-19 por el total de los infectados por el SARS-CoV-2, pero dado que muchos infectados evolucionan de manera espontánea hacia la curación, es necesario definir con precisión cómo se define estar “infectado”: ¿con evidencia de infección con pruebas de laboratorio? ¿con la

aparición de síntomas? ¿Al momento de la hospitalización? La tasa de letalidad puede variar considerablemente, de acuerdo a estas definiciones, y a las estrategias del país o región que son utilizadas para la identificación de infectados (ej., número de pruebas realizadas para identificar infectados).

Adicionalmente, la tasa de letalidad es afectada de manera importante por factores asociados con la calidad de la atención médica, como la presencia de personal especializado, Unidades de Cuidado Intensivo, respiradores, disponibilidad de tratamientos, etc., que pueden mejorar la sobrevivencia de los pacientes con sintomatología severa. Igualmente, la tasa de letalidad puede ser afectada por condiciones previamente mencionadas como las relacionadas con el huésped: edad, obesidad y presencia de cofactores de morbilidad como enfermedades pulmonares, renales, diabetes. La tasa de letalidad tiene influencia importante en la población de recuperados en el modelo S.I.R.

Conclusiones

Los modelos matemáticos son un instrumento útil para el abordaje de problemas en salud. Ante la actual pandemia desatada por la transmisión de SARS-CoV-2, la construcción de modelos matemáticos a partir de patrones epidemiológicos ha permitido describir las interacciones, explicar la dinámica de la infección y recuperación, así como predecir posibles escenarios que pueden presentarse con la introducción de medidas como el distanciamiento social y las cuarentenas. Sin embargo, existen retos importantes en la identificación de casos positivos y de muertes relacionadas con la infección, datos que son claves en la estimación de tasas y números reproductivos. Incrementar esfuerzos para identificar la incidencia de casos y muertes por el virus ayudará a mejorar la predicción de escenarios potenciales de infección en estos modelos. Los modelos matemáticos son de gran relevancia para la toma de decisiones objetivas y eficaces para controlar y erradicar la enfermedad. Estos modelos han apoyado y seguirán aportando en la selección e implementación de programas y políticas públicas que prevengan complicaciones asociadas, disminuyan la velocidad de propagación del virus y minimicen la aparición de casos severos de enfermedad que puedan colapsar los sistemas de salud.

Una ayuda epidemiológica inesperada. El caso del crucero Diamond Princess

La reciente y novelesca historia del barco de pasajeros Diamond Princess, ha permitido aclarar algunas de las incógnitas en la epidemiología del COVID-19. Este buque zarpó de Yokohama el 4 de febrero de 2020, llevando 2,666 turistas pasajeros y 1,045 tripulantes. El día 7 desembarcó en Hong Kong a un pasajero, (que había abordado en Yokohama), con síntomas de COVID-19 que fueron confirmados por la autoridad sanitaria. De inmediato decretó en cuarentena al Diamond Princess y a todos sus pasajeros. Se hicieron pruebas diagnósticas en más del 80% de los pasajeros y tripulantes. Se encontraron 700 infectados y murieron 12 pasajeros. La tasa de letalidad fue 2.3% calculada a partir de aquellos que presentaron síntomas y de 1.2% calculada incluyendo también a los asintomáticos. Para la interpretación de la letalidad hay que tener en cuenta que el promedio de edad de los pasajeros era de 69 años y un 55% eran mujeres^{31,32}.

Referencias

1. Casals M, Guzmán K, Caylà JA. Modelos matemáticos utilizados en el estudio de las enfermedades transmisibles. *Rev Esp Salud Publica*. 2009;83(5):689-95.
2. Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Publica Mex*. 2007;49(3):218-26.
3. Bernoulli D, Blower S. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Rev Med Virol*. 2004;14(5):275-88.

4. Ivorra B. Application of the Be-CoDiS mathematical model to forecast the international spread of the 2019-20 Wuhan coronavirus outbreak modelling and design of microfluidic devices. View project Global optimization methods for industrial problems. View project; 2020. Available from: <http://www.mat.ucm.es/~ivorra/softbecodis.htm>
5. González-Jaramillo V, González-Jaramillo N, Gómez-Restrepo C, Palacio-Acosta CA, Gómez-López A, Franco OH. Proyecciones de impacto de la pandemia COVID-19 en la población colombiana, según medidas de mitigación. Datos preliminares de modelos epidemiológicos para el periodo del 18 de marzo al 18 de abril de 2020. *Rev Salud Pública*. 2020;22:1-6.
6. Bayham J, Fenichel EP. The Impact of School Closure for COVID-19 on the US Healthcare Workforce and the Net Mortality Effects. *SSRN Electron J*. 2020;2667(20):1-8. Doi: 10.1016/S2468-2667(20)30082-7.
7. Arenas A, Cota W, Gomez-Gardenes J, Gómez S, Granel C, Matamalas JT, et al. A mathematical model for the spatiotemporal epidemic spreading of COVID19. *medRxiv*. 2020; 2020.03.21.20040022.
8. Enserink M, Kupferschmidt K. With COVID-19 modeling takes on life and death importance. *Science*. 2020;367(6485):1414-1415.
9. 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.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
11. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):30116. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
12. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-6.
13. Kwok KO, Lai F, Wei WI, Wong SYS, TANG J. Herd immunity - estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect*. 2020; doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.027
14. Kowalski WJ, Walsh T, Vidmantas P. 2020 COVID-19 Coronavirus Ultraviolet Susceptibility Purplesun Inc; 2020. DOI: 10.13140/RG.2.2.22803.22566.
15. WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network.
16. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. 2020; *Transfus Med Rev*. 2020; S0887-7963(20)30014-6. doi: 10.1016/j.tnmrv.2020.02.003.
17. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020; doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.032
18. Li C, Ji F, Wang L, Wang L, Hao J, Dai M, et al. Asymptomatic and human-to-human transmission of SARS-CoV-2 in a 2-family cluster, Xuzhou, China. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(7). doi: 10.3201/eid2607.200718.
19. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim Guid. WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
20. Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, Salivaro F, Sachs M, Perlini S, et al. Performance of VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG rapid test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *J Med Virol*. 2020; doi: 10.1002/jmv.25800.

21. Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, Cai Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:49-52. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.065
22. Heesterbeek JAP. The concept of R_0 in epidemic theory. *Stat Neerl.* 1996;50(1):89-110.
23. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med.* 2020; doi: 10.1038/s41591-020-0822-7
24. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2. *CDC.* 2020; 26(7). DOI: 10.3201/eid2607.200282
25. Ng TC, Wen TH. Spatially adjusted time-varying reproductive numbers: understanding the geographical expansion of urban dengue outbreaks. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-12.
26. Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2007;274(1609):599-604.
27. Chan KH, Peiris JSM, Lam SY, Poon LLM, Yuen KY, Seto WH. The effects of temperature and relative humidity on the viability of the SARS coronavirus. *Adv Virol.* 2011;2011: 734690. doi: 10.1155/2011/734690.
28. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(2):1-4.
29. Ma QX, Shan H, Zhang HL, Li GM, Yang RM, Chen JM. Potential utilities of mask wearing and instant hand hygiene for fighting SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020; doi: 10.1002/jmv.25805.
30. Doyle M. Cómo el Covid-19 convirtió la noche soñada de Atalanta en la peor pesadilla de Bergamo; 2020. Goal. Available from: <https://www.goal.com/es-co/noticias/como-el-covid-19-convirtio-la-noche-sonada-de-atalanta-en-la/ea8uq6exro1q1agby8z89c64f>
31. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):1-5.
32. Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med.* 2020; taaa030. doi: 10.1093/jtm/taaa030