

Proyectando la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2 durante el período pospandémico

Stephen M. Kissler ^{1, *}, Christine Tedijanto ^{2, *}, Edward Goldstein ², Yonatan H. Grad ^{1, †, ‡}, Marc Lipsitch ^{2, †, ‡}

Resumen

Es urgente entender el futuro de la transmisión del síndrome respiratorio agudo severo - coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Utilizamos estimaciones de estacionalidad, inmunidad e inmunidad cruzada para los betacoronavirus OC43 y HKU1 a partir de datos de series temporales de los EE. UU. Para informar un modelo de transmisión de SARS-CoV-2. Proyectamos que los brotes recurrentes de SARS-CoV-2 durante el invierno probablemente ocurrirán después de la onda pandémica inicial más grave. En ausencia de otras intervenciones, una métrica clave para el éxito del distanciamiento social es si se exceden las capacidades de atención crítica. Para evitar esto, el distanciamiento social prolongado o intermitente puede ser necesario en 2022. Las intervenciones adicionales, incluida la capacidad de atención crítica ampliada y una terapéutica efectiva, mejorarían el éxito del distanciamiento intermitente y acelerarían la adquisición de la inmunidad colectiva. Se necesitan con urgencia estudios serológicos longitudinales para determinar el alcance y la duración de la inmunidad al SARS-CoV-2. Incluso en el caso de una eliminación aparente, la vigilancia del SARS-CoV-2 debe mantenerse ya que un resurgimiento del contagio podría ser posible hasta 2024.

La actual pandemia grave de síndrome respiratorio agudo-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha causado casi 500,000 casos detectados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y ha cobrado más de 20,000 vidas en todo el mundo a partir del 26 de marzo de 2020 ([1](#)). La experiencia de China, Italia y los Estados Unidos demuestra que COVID-19 puede abrumar incluso las capacidades de atención médica de las naciones con recursos suficientes ([2](#) - [4](#)) Sin tratamientos farmacéuticos disponibles, las intervenciones se han centrado en el rastreo de contactos, la cuarentena y el distanciamiento social. La intensidad requerida, la duración y la urgencia de estas respuestas dependerán tanto de cómo se desarrolle la onda pandémica inicial como de la dinámica de transmisión posterior del SARS-CoV-2. Durante la ola de pandemia inicial, muchos países han adoptado medidas de distanciamiento social, y algunos, como China, las están levantando gradualmente después de lograr un control adecuado de la transmisión. Sin embargo, para mitigar la posibilidad de resurgimiento de la infección, pueden requerirse períodos prolongados o intermitentes de distanciamiento social. Después de la ola

pandémica inicial, el SARS-CoV-2 podría seguir a su pariente genético más cercano, el SARS-CoV-1, y ser erradicado por medidas intensivas de salud pública después de causar una epidemia breve pero intensa ([5](#)). Cada vez más, las autoridades de salud pública consideran que este escenario es poco probable ([6](#)). Alternativamente, la transmisión del SARS-CoV-2 podría parecerse a la de la gripe pandémica al circular estacionalmente después de causar una ola global de infección inicial ([7](#)). Tal escenario podría reflejar la aparición previa de coronavirus humanos conocidos de origen zoonótico, *por ejemplo*, coronavirus humano (HCoV) OC43 ([8](#)). Distinguir entre estos escenarios es clave para formular una respuesta de salud pública efectiva y sostenida al SARS-CoV-2.

La dinámica de transmisión pandémica y postpandémica del SARS-CoV-2 dependerá de factores que incluyen el grado de variación estacional en la transmisión, la duración de la inmunidad y el grado de inmunidad cruzada entre el SARS-CoV-2 y otros coronavirus, como así como la intensidad y el momento de las medidas de control. El SARS-CoV-2 pertenece al género betacoronavirus, que incluye el coronavirus SARS-CoV-1, el coronavirus MERS y otros dos coronavirus humanos, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1. Los coronavirus SARS-CoV-1 y MERS causan enfermedades graves con tasas de letalidad aproximadas de 9 y 36% respectivamente, pero la transmisión de ambos se ha mantenido limitada ([9](#)). Las infecciones por HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 pueden ser asintomáticas o estar asociadas con enfermedades leves a moderadas del tracto respiratorio superior; Estos HCoV se consideran la segunda causa más común del resfriado común ([9](#)). HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 causan brotes anuales de enfermedades respiratorias durante el invierno en regiones templadas ([10](#) , [11](#)), lo que sugiere que el clima durante el invierno y los comportamientos del huésped pueden facilitar la transmisión, como es el caso de la gripe ([12](#) - [14](#)). La inmunidad a HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 parece disminuir considerablemente dentro de un año ([15](#)), mientras que la infección por SARS-CoV-1 puede inducir una inmunidad más duradera ([16](#)). Los betacoronavirus pueden inducir respuestas inmunes entre sí: la infección por SARS-CoV-1 puede generar anticuerpos neutralizantes contra HCoV-OC43 ([16](#)) y la infección por HCoV-OC43 puede generar anticuerpos de reacción cruzada contra SARS-CoV-1 ([17](#)). Si bien las investigaciones sobre el espectro de enfermedades causadas por el SARS-CoV-2 están en curso, la evidencia reciente indica que la mayoría de los casos experimentan una enfermedad leve a moderada con una ocurrencia más limitada de infección grave de las vías respiratorias inferiores ([18](#)). Se estima que las tasas actuales de letalidad de casos de COVID-19 oscilan entre 0.6% y 3.5% ([19](#) , [20](#)), lo que sugiere una gravedad menor que el SARS-CoV-1 y el MERS, pero una gravedad mayor que HCoV-OC43 y HCoV-HKU1. La alta infecciosidad cerca del comienzo de los síntomas a menudo leves hace que el SARS-CoV-2 sea mucho más difícil de controlar con intervenciones basadas en casos como pruebas intensivas, aislamiento y rastreo, en comparación con los coronavirus SARS-CoV-1 y MERS ([21](#)).

Las pruebas intensivas y las intervenciones basadas en casos hasta ahora han formado la pieza central de los esfuerzos de control en algunos lugares, como Singapur y Hong Kong ([22](#)). Muchos otros países están adoptando medidas denominadas "distanciamiento social" o "distanciamiento físico", cerrando escuelas y lugares de trabajo y limitando el tamaño de las reuniones. El objetivo de estas estrategias es reducir la intensidad máxima de la epidemia ("aplanar la curva") ([22](#)), reducir el riesgo de abrumar los sistemas de salud y ganar tiempo

para desarrollar tratamientos y vacunas. Para que el distanciamiento social haya revertido la epidemia en China, el número de reproducción efectiva debe haber disminuido en al menos un 50-60%, suponiendo una línea de base R_0 entre 2 y 2.5 ([22](#)) Mediante medidas de control intensivo, Shenzhen pudo reducir el número de reproducción efectiva en un 85% estimado ([23](#)). Sin embargo, no está claro qué tan bien estos descensos en R_0 podrían generalizarse a otros entornos: los datos recientes de Seattle sugieren que el número de reproducción básica solo ha disminuido a aproximadamente 1.4, o en aproximadamente 30-45% suponiendo un R_0 de referencia entre 2 y 2,5 ([24](#)). Además, es posible que las medidas de distanciamiento social deban durar meses para controlar efectivamente la transmisión y mitigar la posibilidad de resurgimiento ([25](#)).

Una medida clave para el éxito de las intervenciones de distanciamiento social es si se exceden las capacidades de atención crítica. Los estudios de modelado ([26](#)) y la experiencia del brote de Wuhan ([2](#)) indican que las capacidades de atención crítica, incluso en países de altos ingresos, pueden superarse muchas veces si las medidas de distanciamiento no se implementan de manera rápida o lo suficientemente fuerte. Para aliviar estos problemas, los enfoques para aumentar la capacidad de atención crítica han incluido la construcción rápida o la reutilización de las instalaciones hospitalarias y la consideración de una mayor fabricación y distribución de ventiladores ([27](#) - [30](#)). Los tratamientos que reducen la proporción de infecciones que conducen a enfermedades graves podrían tener un efecto similar al reducir la carga sobre los sistemas de salud.

Este documento identifica factores virales, ambientales e inmunológicos que en combinación determinarán la dinámica del SARS-CoV-2. Integramos nuestros hallazgos en un modelo matemático para proyectar escenarios potenciales para la transmisión del SARS-CoV-2 a través de los períodos de pandemia y pospandémica e identificamos los datos clave que aún se necesitan para determinar qué escenarios es probable que se desarrollen. Luego, utilizando el modelo, evaluamos la duración e intensidad de las medidas de distanciamiento social que podrían ser necesarias para mantener el control del SARS-CoV-2 en los próximos meses bajo las capacidades de cuidados críticos existentes y ampliadas.

Dinámica de transmisión de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1

Utilizamos datos de los Estados Unidos para modelar la transmisión de betacoronavirus en regiones templadas y para proyectar la posible dinámica de la infección por SARS-CoV-2 hasta el año 2025. Primero evaluamos el papel de la variación estacional, la duración de la inmunidad y la inmunidad cruzada en la transmisibilidad de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 en los EE. UU. Utilizamos el porcentaje semanal de pruebas de laboratorio positivas para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 ([31](#)) multiplicado por la proporción ponderada por población semanal de visitas al médico debido a una enfermedad similar a la influenza (ILI) ([32](#) , [33](#)) para aproximar la incidencia histórica de betacoronavirus en los EE. UU. dentro de una escala constante. Este proxy es proporcional a la incidencia bajo un conjunto de supuestos descritos en los materiales y métodos complementarios. Para cuantificar la variación en la fuerza de transmisión a lo largo del tiempo, estimamos el número de reproducción efectiva semanal, definido como el número

promedio de infecciones secundarias causadas por un solo individuo infectado ([34](#) , [35](#)) Los números de reproducción efectivos para cada uno de los betacoronavirus mostraron un patrón estacional, con picos anuales en el número de reproducción efectiva ligeramente anterior a los de las curvas de incidencia (fig. S1). Limitamos nuestro análisis a estimaciones "en temporada" basadas en muestras adecuadas, definidas como la semana 40 a la semana 20 del año siguiente, aproximadamente de octubre a mayo. Tanto para el HCoV-OC43 como para el HCoV-HKU1, el número de reproducción efectiva generalmente alcanzó su punto máximo entre octubre y noviembre y su punto máximo entre febrero y mayo. Durante las cinco temporadas incluidas en nuestros datos (2014-2019), el número medio de reproducción efectiva máxima fue 1.85 (rango: 1.61-2.21) para HCoV-HKU1 y 1.56 (rango: 1.54-1.80) para HCoV-OC43 después de eliminar los valores atípicos (cinco para HCoV-HKU1, cero para HCoV-OC43). Los resultados fueron similares utilizando varias opciones de proxy de incidencia y distribuciones de intervalo en serie (figs. S1 a S3).

Para cuantificar la contribución relativa de la inmunidad *frente al* forzamiento estacional en la dinámica de transmisión de los betacoronavirus, adaptamos un modelo de regresión ([36](#)) que expresó el número de reproducción efectiva para cada cepa (HKU1 y OC43) como el producto de una constante de transmisibilidad de referencia (relacionada al número de reproducción básico (R_0) y la proporción de la población susceptible al comienzo de cada temporada), el agotamiento de los susceptibles debido a la infección con la misma cepa, el agotamiento de los susceptibles debido a la infección con la otra cepa y una spline para capturar una variación estacional aún más inexplicada en fuerza de transmisión (forzamiento estacional). Estas covariables pudieron explicar la mayor parte de la variabilidad observada en los números de reproducción efectivos (R^2 ajustado : 74,3%). Los efectos multiplicativos estimados de cada una de estas covariables en el número de reproducción semanal se representan en la [figura 1.](#) Como se esperaba, el agotamiento de los susceptibles para cada cepa se correlacionó negativamente con la transmisibilidad de esa cepa. El agotamiento de los susceptibles para cada cepa también se correlacionó negativamente con el número de reproducción de la otra cepa de betacoronavirus, lo que proporciona evidencia de inmunidad cruzada. Por unidad de proxy de incidencia, el efecto de la cepa de inmunización cruzada siempre fue menor que el efecto de la propia cepa (tabla S1), pero el impacto general de la inmunidad cruzada en el número de reproducción podría ser sustancial si la cepa de inmunización cruzada tuvo un gran brote (p. ej., HCoV-OC43 en 2014-15 y 2016-17). La relación de inmunización cruzada a los efectos de autoinmunización fue mayor para HCoV-HKU1 que para HCoV-OC43, lo que sugiere que HCoV-OC43 confiere una inmunidad cruzada más fuerte. El forzamiento estacional parece impulsar el aumento de la transmisibilidad al comienzo de la temporada (finales de octubre hasta principios de diciembre), mientras que el agotamiento de los susceptibles desempeña un papel relativamente mayor en la disminución de la transmisibilidad hacia el final de la temporada. Los coeficientes de la temporada de deformación fueron bastante consistentes en todas las estaciones para cada variedad y carecieron de una clara correlación con la incidencia en temporadas anteriores, consistentes con resultados experimentales que muestran una disminución sustancial de la inmunidad dentro de un año (consistente con los resultados experimentales que muestran una disminución sustancial de la inmunidad dentro de un año

(consistente con los resultados experimentales que muestran una disminución sustancial de la inmunidad dentro de un año ([15](#)))

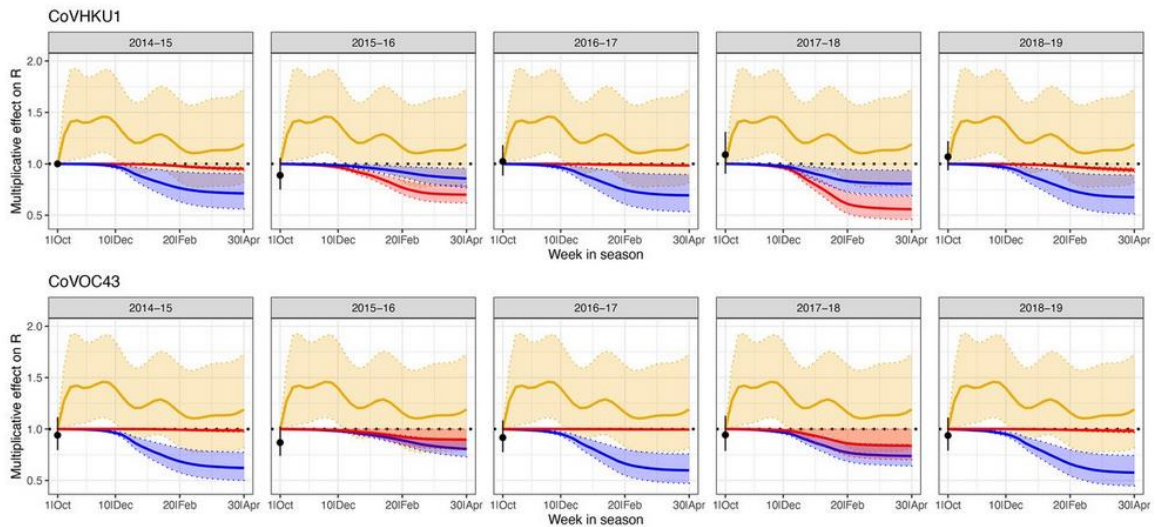


Fig. 1 Efectos del agotamiento de los susceptibles y la estacionalidad sobre el número efectivo de reproducción por cepa y temporada.

Efectos multiplicativos estimados de la incidencia de HCoV-HKU1 (rojo), incidencia de HCoV-OC43 (azul) y forzamiento estacional (oro) sobre los números de reproducción efectiva semanal de HCoV-HKU1 (paneles superiores) y HCoV-OC43 (abajo), con 95% intervalos de confianza. El punto negro (con un intervalo de confianza del 95%) trazado al comienzo de cada temporada es el coeficiente estimado para esa cepa y temporada en comparación con la temporada 2014-15 HCoV-HKU1. La spline forzada estacional se establece en 1 en la primera semana de la temporada (sin intercepción). En el eje x, la primera "semana en la temporada" corresponde a la semana epidemiológica 40.

Integramos estos hallazgos en un modelo compartimental de dos cepas de ecuación diferencial ordinaria (EDO) susceptible-expuesto-infeccioso-recuperado-susceptible (SEIRS) para describir la dinámica de transmisión de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (fig. S4). El modelo proporcionó un buen ajuste tanto a los indicadores de incidencia semanal para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 como a los números estimados de reproducción efectiva semanal ([Fig. 2](#)). Según los parámetros del modelo de mejor ajuste, el R_0 para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 varía entre 1.7 en el verano y 2.2 en el invierno y los picos en la segunda semana de enero, de acuerdo con la spline estacional estimada a partir de los datos. También de acuerdo con los resultados del modelo de regresión, la duración de la inmunidad para ambas cepas en el modelo SEIRS de mejor ajuste es de aproximadamente 45 semanas, y cada cepa induce inmunidad cruzada contra la otra, a pesar de la inmunidad cruzada que HCoV-OC43 la infección induce contra HCoV-HKU1 es más fuerte que lo contrario.

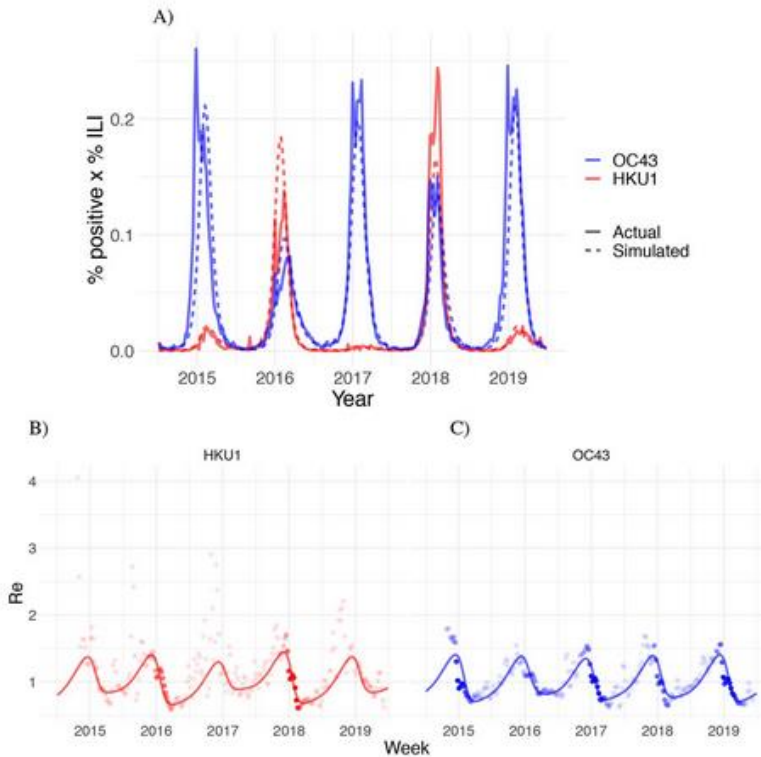


Fig. 2 Modelo de transmisión apto para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1.

(A) Porcentaje de pruebas de laboratorio positivas por semana multiplicadas por el porcentaje de enfermedades similares a la influenza (ILI) para los betacoronavirus humanos HCoV-OC43 (azul) y HCoV-HKU1 (rojo) en los Estados Unidos entre el 5 de julio de 2014 y el 29 de junio de 2019 (líneas continuas) con salida simulada del modelo de transmisión SEIRS de mejor ajuste (líneas discontinuas). (B y C) Números de reproducción efectivos semanales (R_e) estimados usando el método de Wallinga-Teunis (puntos) y R_e simulado del mejor modelo de transmisión SEIRS (línea) para HCoVs OC43 y HKU1. La opacidad de cada punto está determinada por el porcentaje relativo de ILI multiplicado por el porcentaje de pruebas de laboratorio positivas en esa semana en relación con el porcentaje máximo de ILI multiplicado por el porcentaje de pruebas de laboratorio positivas para esa cepa durante el período de estudio, lo que refleja la incertidumbre en la estimación de R_e ; las estimaciones son más ciertas (puntos más oscuros) en semanas con mayor incidencia.

Simulando la transmisión de SARS-CoV-2

A continuación, incorporamos un tercer betacoronavirus en el modelo de transmisión dinámica para representar el SARS-CoV-2. Asumimos un periodo de latencia de 4,6 días ([26](#) , [37](#) - [39](#)) y un período infeccioso de 5 días, informados por los valores de mejor ajuste para las otras betacoronaviruses (tabla S8). Permitimos que las inmunidades cruzadas, la duración de la inmunidad, el máximo R_0 y el grado de variación estacional en R_0 varíen. Asumimos un tiempo de establecimiento de transmisión sostenida el 11 de marzo de 2020, cuando la Organización Mundial de la Salud declaró el brote de SARS-CoV-2 como una pandemia ([40](#)) y variamos el tiempo de establecimiento en un análisis de sensibilidad (fig. S7). Para un conjunto

representativo de valores de parámetros, medimos infecciones anuales por SARS-CoV-2 (tablas S2 a S4 y fig. S7) y la prevalencia anual máxima de SARS-CoV-2 (tablas S5 a S7 y fig. S7) hasta 2025. Resumimos la dinámica post-pandémica del SARS-CoV-2 en las categorías de brotes anuales, brotes bienales, brotes esporádicos o eliminación virtual (tablas S2 a S7). En general, las duraciones más cortas de la inmunidad y los grados más pequeños de inmunidad cruzada de los otros betacoronavirus se asociaron con una mayor incidencia total de infección debido al SARS-CoV-2, y los establecimientos de otoño y las fluctuaciones estacionales más pequeñas en la transmisibilidad se asociaron con tamaños pico de pandemia más grandes. Las simulaciones del modelo demostraron los siguientes puntos clave.

El SARS-CoV-2 puede proliferar en cualquier época del año.

En todos los escenarios modelados, el SARS-CoV-2 fue capaz de producir un brote sustancial independientemente del tiempo de establecimiento. Los establecimientos de invierno / primavera favorecieron los brotes con picos más bajos, mientras que los establecimientos de otoño / invierno condujeron a brotes más agudos (tablas S2 a S4 y fig. S7). Los indicadores de incidencia acumulada de cinco años fueron comparables para todos los tiempos de establecimiento (tablas S2 a S4).

Si la inmunidad al SARS-CoV-2 no es permanente, es probable que entre en circulación regular

Al igual que la influenza pandémica, muchos escenarios conducen a que el SARS-CoV-2 entre en circulación a largo plazo junto con otros betacoronavirus humanos (p. Ej., [Fig. 3, A y B](#)), posiblemente en patrones anuales, bienales o esporádicos durante los próximos cinco años (tablas S2 a S4). La inmunidad a corto plazo (del orden de 40 semanas, similar a HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) favorece el establecimiento de brotes anuales de SARS-CoV-2, mientras que la inmunidad a largo plazo (dos años) favorece los brotes bienales.

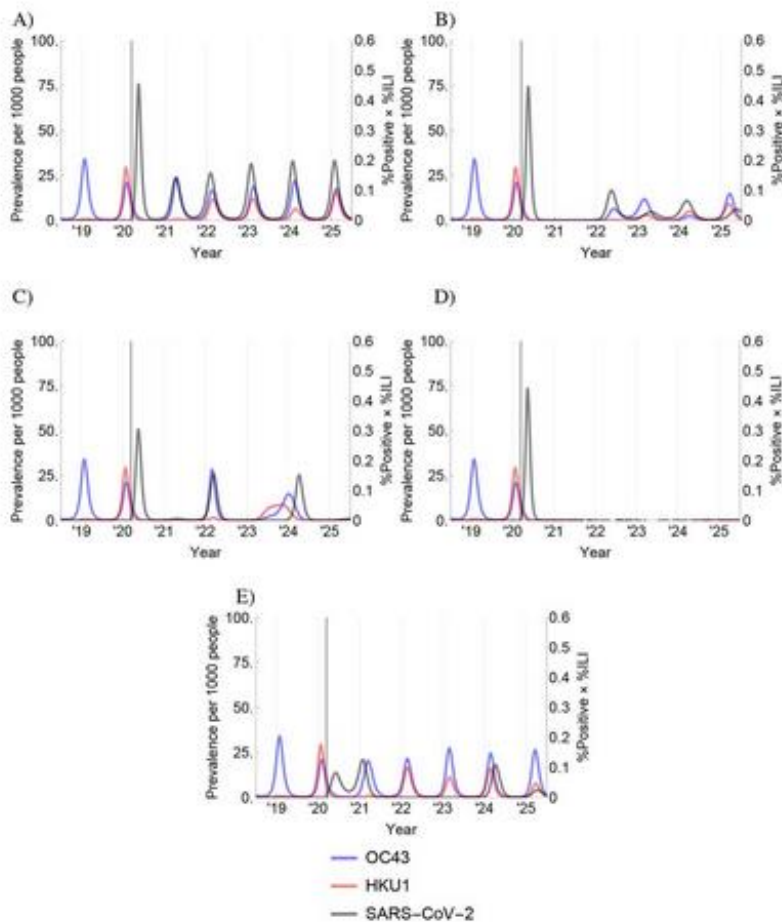


Fig. 3 Escenarios de invasión para SARS-CoV-2 en regiones templadas.

Estas gráficas representan la prevalencia de SARS-CoV-2 (negro, casos por 1,000 personas), HCoV-OC43 (azul, % positivo multiplicado por % ILI) y HCoV-HKU1 (rojo, % positivo multiplicado por % ILI) para un conjunto representativo de posibles escenarios de pandemia y post pandemia. Los escenarios se obtuvieron variando la inmunidad cruzada entre SARS-CoV-2 y HCoVs OC43 / HKU1 (χ_{3X}) y viceversa (χ_{X3}), la duración de la inmunidad de SARS-CoV-2 ($1 / \sigma_3$) y La variación estacional en R_0 (f), suponiendo un tiempo de establecimiento epidémico del 11 de marzo de 2020 (representado como una barra gris vertical). Los valores de los parámetros utilizados para generar cada gráfico se enumeran a continuación; todos los demás parámetros se mantuvieron en los valores enumerados en la tabla S8. (**A**) Una corta duración ($1 / \sigma_3 = 40$ semanas) de inmunidad contra el SARS-CoV-2 podría producir brotes anuales de SARS-CoV-2. (**B**) La inmunidad a largo plazo del SARS-CoV-2 ($1 / \sigma_3 = 104$ semanas) podría producir brotes bienales, posiblemente con brotes más pequeños en los años intermedios. (**C**) Una mayor variación estacional en la transmisión ($f = 0.4$) reduciría el tamaño máximo de la onda de invasión, pero podría conducir a brotes de invierno más severos a partir de entonces [compárese con (B)]. (**D**) La inmunidad a largo plazo ($1 / \sigma_3 =$ infinito) al SARS-CoV-2 podría conducir a la eliminación del virus. (**E**) Sin embargo, un resurgimiento del SARS-CoV-2 podría ocurrir tan tarde como 2024 después de un período de eliminación aparente si la duración de la inmunidad es intermedia ($1 / \sigma_3 = 104$ semanas) y si los HCoVs OC43 / HKU1 imparten inmunidad cruzada intermedia contra SARS-CoV-2 ($\chi_{3X} = 0.3$). (A) $\chi_{3X} = 0.3, \chi_{X3} = 0, 1 / \sigma_3 = 40$ semanas, $f = 0.2$. (B) $\chi_{3X} = 0.7, \chi_{X3} = 0, 1 / \sigma_3 = 104$ semanas, $f = 0.2$. (C) $\chi_{3X} = 0.7, \chi_{X3} = 0, 1 / \sigma_3 = 104$ semanas, $f = 0.4$. (D) $\chi_{3X} = 0.7, \chi_{X3} = 0, 1 / \sigma_3 =$ infinito, $f = 0.2$. (E) $\chi_{3X} = 0.3, \chi_{X3} = 0.3, 1 / \sigma_3 = 104$ semanas, $f = 0.4$.

La alta variación estacional en la transmisión conduce a una menor incidencia máxima durante la onda pandémica inicial, pero a brotes recurrentes más grandes en invierno

La cantidad de variación estacional en la transmisión del SARS-CoV-2 podría diferir entre ubicaciones geográficas, como en el caso de la influenza ([12](#)). La R_0 para la influenza en Nueva York disminuye en el verano en aproximadamente un 40%, mientras que en Florida la disminución está más cerca del 20%, lo que se alinea con la disminución estimada en R_0 para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (tabla S8). Una disminución del 40% en el verano en R_0 reduciría la incidencia máxima no mitigada de la onda pandémica inicial de SARS-CoV-2. Sin embargo, un forzamiento estacional más fuerte conduce a una mayor acumulación de individuos susceptibles durante los períodos de baja transmisión en el verano, lo que lleva a brotes recurrentes con picos más altos en el período posterior a la pandemia ([Fig. 3C](#)).

Si la inmunidad al SARS-CoV-2 es permanente, el virus podría desaparecer durante cinco años o más después de causar un brote importante

La inmunidad a largo plazo condujo consistentemente a la eliminación efectiva del SARS-CoV-2 y a una menor incidencia general de infección. Si el SARS-CoV-2 induce inmunidad cruzada contra HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, la incidencia de todos los betacoronavirus podría disminuir e incluso prácticamente desaparecer ([Fig. 3D](#)). La eliminación virtual de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 sería posible si el SARS-CoV-2 indujera una inmunidad cruzada del 70% contra ellos, que es el mismo nivel estimado de inmunidad cruzada que HCoV-OC43 induce contra HCoV-HKU1.

Los bajos niveles de inmunidad cruzada de los otros betacoronavirus contra el SARS-CoV-2 podrían hacer que el SARS-CoV-2 parezca extinguirse, solo para resurgir después de unos años.

Incluso si la inmunidad contra el SARS-CoV-2 solo dura dos años, la inmunidad cruzada leve (30%) de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 podría eliminar efectivamente la transmisión del SARS-CoV-2 hasta tres años antes de un resurgimiento en 2024, siempre que el SARS-CoV-2 no se extinga por completo ([Fig. 3E](#)).

Para ilustrar estos escenarios ([Fig. 3](#)), utilizamos un máximo de invierno R_0 de 2.2, informado por el R_0 estimado para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (tabla S8). Esta es una estimación baja pero plausible del número de reproducción básico para SARS-CoV-2 ([41](#)). El aumento del invierno R_0 a 2.6 conduce a brotes más intensos, pero el rango cualitativo de escenarios sigue siendo similar (fig. S8).

Evaluación de escenarios de intervención durante la ola pandémica inicial

Independientemente de la dinámica de transmisión pospandémica del SARS-CoV-2, se requieren medidas urgentes para abordar la epidemia en curso. Los tratamientos farmacéuticos y las vacunas pueden requerir meses o años para desarrollarse y probarse, dejando las intervenciones no farmacéuticas (NPI) como el único medio inmediato para frenar la transmisión del SARS-CoV-2. Se han adoptado medidas de distanciamiento social en muchos países con transmisión

generalizada de SARS-CoV-2. La duración e intensidad necesarias de estas medidas aún no se han caracterizado. Para abordar esto, adaptamos el modelo de transmisión SEIRS (fig. S9) para capturar infecciones moderadas / leves / asintomáticas (95.6% de las infecciones), infecciones que conducen a la hospitalización pero no atención crítica (3.08% de las infecciones) e infecciones que requieren cuidados críticos (1.32% de las infecciones) ([26](#)). Asumimos el peor de los casos de inmunidad cruzada contra HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 contra SARS-CoV-2, lo que hace que el modelo de SARS-CoV-2 no se vea afectado por la dinámica de transmisión de esos virus. Informados por los ajustes del modelo de transmisión, asumimos un período latente de 4,6 días y un período infeccioso de 5 días, de acuerdo con las estimaciones de otros estudios ([26](#)). La duración media de la estancia hospitalaria no crítica fue de 8 días para aquellos que no requieren atención crítica y 6 días para aquellos que requieren atención crítica, y la duración media de la atención crítica fue de 10 días ([26](#)). Variamos el pico (invierno) R_0 entre 2.2 y 2.6 y permitimos que el verano R_0 variara entre 60% (*es decir*, sin estacionalidad relativamente fuerte) y 100% (*es decir*, sin estacionalidad) del invierno R_0 , guiado por el forzamiento estacional inferido para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (tabla S8).

Utilizamos la capacidad de atención crítica abierta de los Estados Unidos, 0.89 camas gratis por cada 10,000 adultos, como punto de referencia para la demanda de atención crítica ([2](#)). Simulamos trayectorias epidémicas basadas en un tiempo de establecimiento epidémico del 11 de marzo de 2020. Simulamos el distanciamiento social reduciendo R_0 en una proporción fija, que oscilaba entre 0 y 60%. Evaluamos las intervenciones de "distanciamiento social" por única vez, para las cuales R_0 se redujo hasta en un 60% por un período fijo de tiempo (hasta 20 semanas) o comenzando indefinidamente dos semanas después del establecimiento de la epidemia. También evaluamos las medidas intermitentes de distanciamiento social, para las cuales el distanciamiento social se activó cuando la prevalencia de infección aumentó por encima de un umbral y se desactivó cuando cayó por debajo de un segundo umbral inferior, con el objetivo de mantener el número de cuidados críticos. pacientes por debajo de 0.89 por 10,000 adultos. Un umbral 'activo' de 35 casos por cada 10.000 personas logró este objetivo tanto en los casos estacionales como no estacionales con el invierno $R_0 = 2.2$. Elegimos 5 casos por cada 10,000 adultos como el umbral 'off'. Estos umbrales fueron elegidos para ilustrar cualitativamente el escenario de intervención intermitente; en la práctica, los umbrales deberán ajustarse a la dinámica epidémica local y las capacidades hospitalarias. Realizamos un análisis de sensibilidad alrededor de estos valores umbral (figs. S10 y S11) para evaluar cómo afectaron la duración y la frecuencia de las intervenciones. También implementamos un modelo con compartimentos adicionales para el período latente, el período infeccioso y cada período de hospitalización, de modo que los tiempos de espera en estos estados se distribuyeran por rayos gamma en lugar de distribuirse exponencialmente (ver los materiales y métodos complementarios y las figuras S16 y S17) . Finalmente, evaluamos el impacto de duplicar la capacidad de atención crítica (y los umbrales de activación / desactivación asociados) sobre la frecuencia y la duración general de las medidas de distanciamiento social.

Evaluamos el impacto de los esfuerzos únicos de distanciamiento social de efectividad y duración variables en el pico y el momento de la epidemia con y sin forzamiento estacional. Cuando la transmisión no estaba sujeta al forzamiento estacional, las medidas de distanciamiento social por única vez redujeron el tamaño máximo de la epidemia ([Fig. 4](#) y [Fig. S12](#)). En todos los escenarios, hubo un resurgimiento de la infección cuando se levantaron las medidas de

distanciamiento social simuladas. Sin embargo, el distanciamiento social temporal más largo y más estricto no siempre se correlacionó con mayores reducciones en el tamaño máximo de la epidemia. En el caso de un período de 20 semanas de distanciamiento social con una reducción del 60% en R_0 , por ejemplo (Fig. 4D), el tamaño máximo del resurgimiento fue casi el mismo que el tamaño máximo de la epidemia no controlada: el distanciamiento social fue tan efectivo que prácticamente no se construyó inmunidad poblacional. Las mayores reducciones en el tamaño máximo provienen de la intensidad y la duración del distanciamiento social que dividen los casos aproximadamente por igual entre los picos (42).

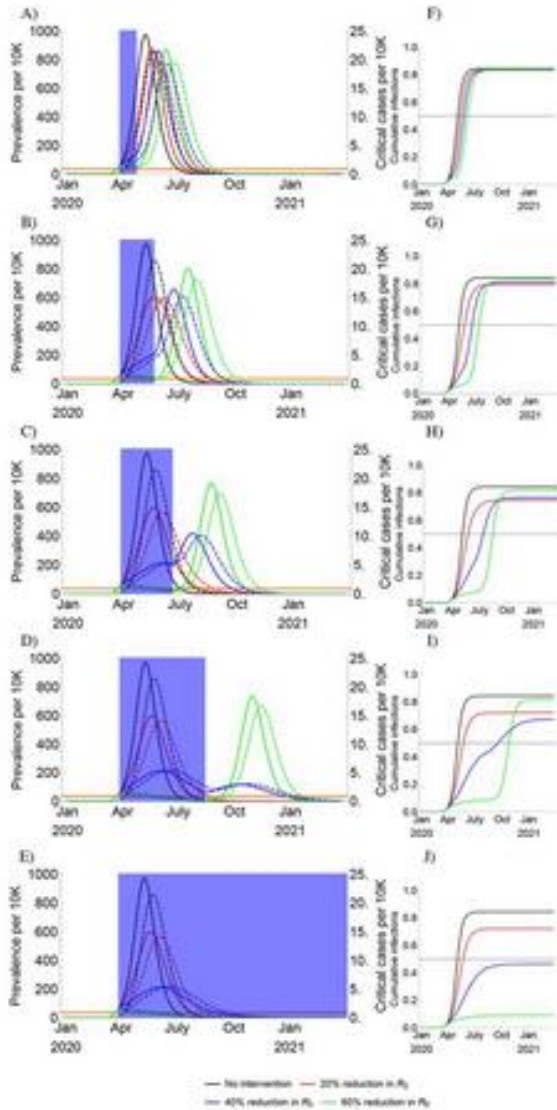


Fig. 4 Escenarios de distanciamiento social únicos en ausencia de estacionalidad.

(A a E) Prevalencia simulada de infecciones por COVID-19 (sólido) y casos críticos de COVID-19 (discontinuo) después del establecimiento el 11 de marzo de 2020 con un período de distanciamiento social (región azul sombreada) instaladas dos semanas después, con la duración de distanciamiento social duradero (A) cuatro

semanas, (B) ocho semanas, (C) doce semanas, (D) veinte semanas y (E) indefinidamente. No hay forzamiento estacional; R_0 se mantuvo constante en 2.2 (ver fig. S12 para $R_0 = 2.6$). La efectividad del distanciamiento social varió de ninguna a una reducción del 60% en R_0 . Los tamaños de infección acumulados se representan junto a cada gráfico de prevalencia (F a J) con el umbral de inmunidad del rebaño (barra negra horizontal). De los escenarios de distanciamiento temporal, el distanciamiento social a largo plazo (20 semanas), moderadamente efectivo (20% -40%) produce el pico global más pequeño y el tamaño total del brote.

Para simulaciones con forzamiento estacional, el pico resurgimiento posterior a la intervención podría exceder el tamaño de la epidemia sin restricciones ([Fig. 5](#) y Fig. S13), tanto en términos de prevalencia pico como en términos de número total de infectados. El fuerte distanciamiento social mantuvo una alta proporción de individuos susceptibles en la población, lo que condujo a una epidemia intensa cuando R_0 aumenta a fines del otoño y el invierno. Ninguna de las intervenciones únicas fue efectiva para mantener la prevalencia de casos críticos por debajo de la capacidad de cuidados críticos.

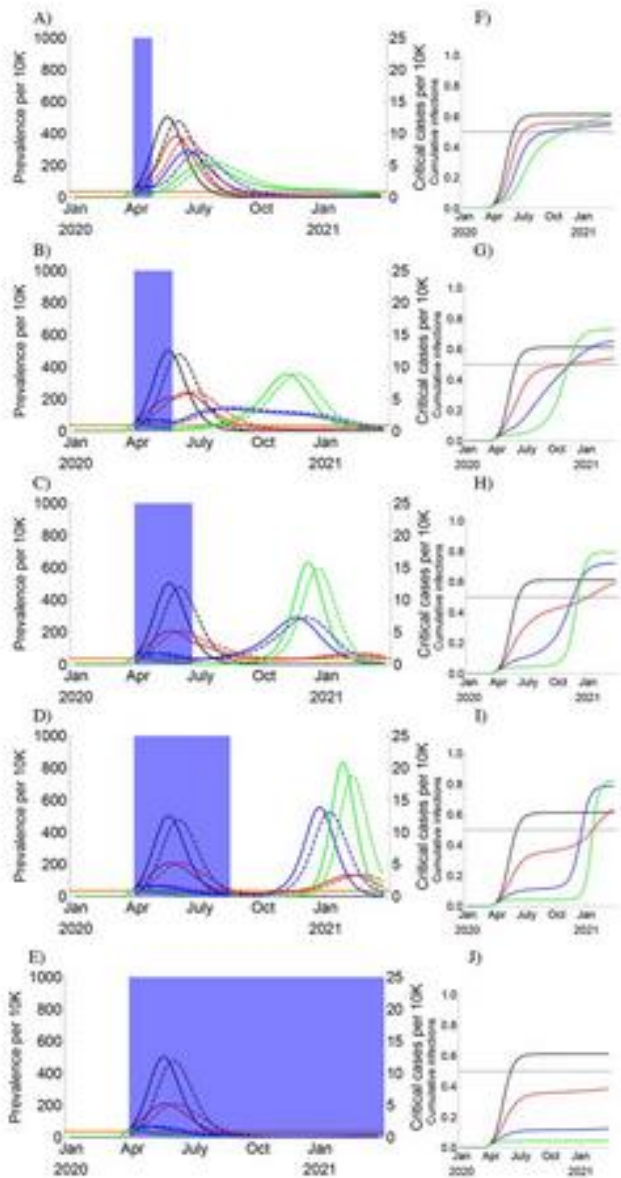


Fig. 5 Escenarios de distanciamiento social únicos con transmisión estacional.

(A a E) Prevalencia simulada, suponiendo un fuerte forzamiento estacional (invierno $R_0 = 2.2$, verano $R_0 = 1.3$, o disminución del 40%), de infecciones por COVID-19 (sólido) y casos críticos de COVID-19 (discontinuo) después del establecimiento el 11 de marzo de 2020 con un período de distanciamiento social (región azul sombreada) instaladas dos semanas más tarde, con una duración de distanciamiento social que dura (A) cuatro semanas, (B) ocho semanas, (C) doce semanas, (D) veinte semanas, y (E) indefinidamente (ver la figura S13 para un escenario con invierno $R_0 = 2.6$). La efectividad del distanciamiento social varió de ninguno a una reducción del 60% en R_0 . Los tamaños de infección acumulados se representan junto a cada parcela de prevalencia (F a J) con el umbral de inmunidad del rebaño (barra negra horizontal). La prevención de una infección generalizada durante el verano puede aplanar y prolongar la epidemia, pero también puede conducir a una alta densidad de individuos susceptibles que podrían infectarse en una intensa ola de otoño.

El distanciamiento social intermitente podría evitar que se exceda la capacidad de cuidados críticos ([Fig. 6](#) y Fig. S14). Debido a la historia natural de la infección, hay un retraso de aproximadamente 3 semanas entre el inicio del distanciamiento social y la demanda máxima de cuidados críticos. Cuando la transmisión se ve forzada estacionalmente, el distanciamiento social en verano puede ser menos frecuente que cuando R_0 permanece constante en su valor máximo de invierno durante todo el año. El período de tiempo entre las medidas de distanciamiento aumenta a medida que continúa la epidemia, ya que la acumulación de inmunidad en la población ralentiza el resurgimiento de la infección. Sin embargo, bajo las capacidades actuales de cuidados críticos, la duración total de la epidemia de SARS-CoV-2 podría durar hasta 2022, lo que requeriría que se establecieran medidas de distanciamiento social entre el 25% (para el invierno $R_0 = 2$ y la estacionalidad; fig. S11A) y 75% (para invierno $R_0 = 2.6$ y sin estacionalidad; fig. S9C) de ese tiempo. Cuando los períodos latentes, infecciosos y de hospitalización están distribuidos por rayos gamma, la incidencia aumenta más rápidamente, lo que requiere un umbral más bajo para implementar medidas de distanciamiento (25 casos por cada 10,000 individuos para $R_0 = 2.2$ en nuestro modelo) e intervenciones más frecuentes (fig. S16).

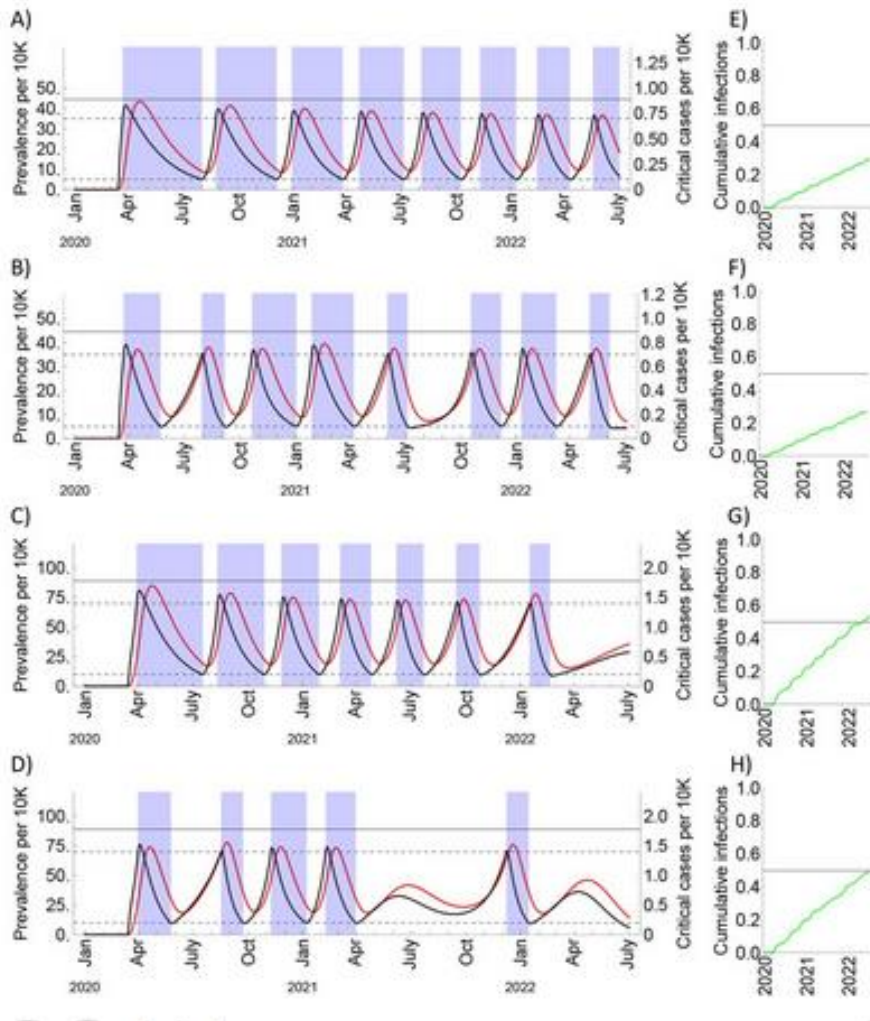


Fig. 6 Escenarios de distanciamiento social intermitentes con capacidad actual y ampliada de cuidados críticos.

Prevalencia de SARS-Cov-2 (curvas negras) y casos críticos (curvas rojas) bajo distanciamiento social intermitente (regiones azules sombreadas) sin forzamiento estacional (**A** y **C**) y con forzamiento estacional (**B** y **D**). El distanciamiento produce una reducción del 60% en R_0 . La capacidad de cuidado crítico está representada por las barras negras horizontales sólidas, y los umbrales de encendido / apagado para el distanciamiento social están representados por las líneas horizontales discontinuas. (A) y (B) son los escenarios con la capacidad actual de cuidados críticos de EE. UU. Y (C) y (D) son los escenarios con el doble de la capacidad actual de cuidados críticos. El invierno máximo R_0 es 2.2 y para los escenarios estacionales el verano R_0 es 1.3 (disminución del 40%). La prevalencia está en negro y los casos de cuidados críticos están en rojo. A la derecha de cada parcela principal (**E** a **H**), la proporción inmune a lo largo del tiempo se representa en verde con el umbral de inmunidad del rebaño (barra negra horizontal).

El aumento de la capacidad de cuidados críticos permitió que la inmunidad de la población se acumulara más rápidamente, reduciendo la duración total de la epidemia y la duración total de las medidas de distanciamiento social ([Fig. 6, C y D](#)). Si bien la frecuencia y la duración de las medidas de distanciamiento social fueron similares entre los escenarios con capacidad de atención crítica actual y ampliada, la epidemia concluida en julio de 2022 y las medidas de distanciamiento social podrían relajarse por completo a principios o mediados de 2021, dependiendo nuevamente del grado de forzamiento estacional de transmisión ([Fig. 6, C y D](#)). La introducción de un tratamiento hipotético que redujo a la mitad la proporción de infecciones que requirieron hospitalización tuvo un efecto similar al duplicar la capacidad de atención crítica (fig. S15).

Discusión

Aquí, examinamos una variedad de posibles escenarios de transmisión de SARS-CoV-2 hasta 2025 y evaluamos intervenciones no farmacéuticas que podrían mitigar la intensidad del brote actual. Si la inmunidad al SARS-CoV-2 disminuye de la misma manera que los coronavirus relacionados, es probable que ocurran brotes recurrentes durante el invierno en los próximos años. La incidencia total de SARS-CoV-2 hasta 2025 dependerá de manera crucial de esta duración de la inmunidad y, en menor grado, de la cantidad de inmunidad cruzada que existe entre HCoV-OC43 / HKU1 y SARS-CoV-2. La intensidad de la onda pandémica inicial dependerá fundamentalmente del número de reproducción básico en el momento del establecimiento de la epidemia: si el establecimiento ocurre en el otoño cuando el número de reproducción está aumentando, lo que podría ocurrir en países que mantienen el control de epidemias mediante el rastreo de contactos y la cuarentena durante el verano, o si el SARS-CoV-2 no está sujeto a la misma disminución en el verano en la transmisibilidad que HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, entonces una alta prevalencia máxima de Es probable la infección. Los esfuerzos únicos de distanciamiento social pueden empujar el pico epidémico del SARS-CoV-2 hasta el otoño, lo que puede exacerbar la carga de los recursos de cuidados críticos si aumenta la transmisibilidad durante el invierno. El distanciamiento social intermitente podría mantener la demanda de cuidados críticos dentro de los umbrales actuales, pero se requerirá una vigilancia generalizada para cronometrar las medidas de distanciamiento correctamente y evitar exceder la capacidad de cuidados críticos. Nuevas terapias, vacunas, u otras intervenciones, como el rastreo agresivo de contactos y la cuarentena, poco práctico ahora en muchos lugares, pero más práctico una vez que se han reducido los números de casos y se han ampliado las pruebas ([43](#)) - podría aliviar la necesidad de un distanciamiento social estricto para mantener el control de la epidemia. En ausencia de tales intervenciones, la vigilancia y el distanciamiento intermitente (o el distanciamiento sostenido si es altamente efectivo) pueden necesitar mantenerse en 2022, lo que representaría una carga social y económica sustancial. Para acortar la epidemia de SARS-CoV-2 y garantizar una atención adecuada para los pacientes críticos, aumentar la capacidad de atención crítica y desarrollar intervenciones adicionales son prioridades urgentes. Mientras tanto, se requieren pruebas serológicas para comprender el alcance y la duración de la inmunidad al SARS-CoV-2, que ayudará a determinar la dinámica pospandémica del virus. Sostenido, Se necesitará una vigilancia generalizada tanto a corto plazo para implementar eficazmente medidas de distanciamiento social intermitentes como a largo plazo para evaluar

la posibilidad de resurgimiento de la infección por SARS-CoV-2, que podría ocurrir hasta 2025 incluso después de un período prolongado de aparente eliminación.

Nuestras observaciones son consistentes con otras predicciones de cómo podría desarrollarse la transmisión del SARS-CoV-2 y con evaluaciones de los esfuerzos de mitigación que podrían ser necesarios para frenar el brote actual. Un estudio de modelado que utiliza datos de Suecia encontró que el establecimiento estacional de la transmisión del SARS-CoV-2 es probable en el período posterior a la pandemia ([11](#)). Estudios observacionales y de modelación ([2](#) , [26](#)) que encuentran que la implementación temprana de un fuerte distanciamiento social es esencial para controlar la propagación del SARS-CoV-2 y que, en ausencia del desarrollo de nuevas terapias o medidas preventivas, como casos agresivos encontrar y poner en cuarentena ([21](#)), las medidas de distanciamiento intermitente pueden ser la única forma de evitar una abrumadora capacidad de cuidados críticos mientras se construye la inmunidad de la población. La observación de que un distanciamiento social fuerte y temporal puede conducir a resurgimientos especialmente grandes concuerda con los datos de la pandemia de influenza de 1918 en los Estados Unidos ([44](#)), en la que el tamaño del pico de infección del otoño de 1918 se asoció inversamente con el de un invierno posterior. pico después de las intervenciones ya no estaban en su lugar.

Nuestro estudio estuvo sujeto a una variedad de limitaciones. Solo hubo disponibles cinco temporadas de datos de observación sobre coronavirus, aunque los patrones de incidencia se parecen a los de 10 años de datos de un hospital en Suecia ([11](#)).) Asumimos que los coeficientes spline eran constantes en todas las estaciones, aunque el forzamiento estacional probablemente difería de un año a otro en función de los factores subyacentes. Para evitar que el modelo de transmisión se vuelva excesivamente complejo, asumimos que no hubo diferencia en el forzamiento estacional, la fuerza de infección por caso, el período latente o el período infeccioso entre los betacoronavirus. Sin embargo, nuestras estimaciones para estos valores se encuentran dentro de los rangos de estimaciones de la literatura. Aunque la dinámica de la enfermedad puede variar según la edad, no teníamos datos suficientes para parametrizar un modelo estructurado por edad. Tampoco modelamos directamente ningún efecto de la apertura de escuelas, lo que podría conducir a un impulso adicional en la fuerza de transmisión a principios de otoño ([45](#)).) El modelo de transmisión es determinista, por lo que no puede capturar la posibilidad de extinción del SARS-CoV-2. Tampoco incorpora estructura geográfica, por lo que no se puede evaluar la posibilidad de transmisión espacialmente heterogénea. La construcción de modelos espacialmente explícitos será más factible a medida que haya más datos disponibles sobre la incidencia de SARS-CoV-2; Esto ayudará a determinar si existen diferencias en el forzamiento estacional entre ubicaciones geográficas, como en el caso de la influenza ([12](#)), y también ayudará a evaluar la posibilidad de extinción epidémica al tener en cuenta las reintroducciones. El momento y la intensidad de los brotes pospandémicos también pueden depender de las introducciones estocásticas del extranjero, que pueden evaluarse utilizando modelos más complejos y globales.

Utilizamos el porcentaje de prueba positiva multiplicado por el porcentaje de ILI para aproximar la incidencia de coronavirus hasta una constante proporcional; los resultados fueron similares

cuando se utilizó el número bruto de pruebas positivas y el porcentaje bruto positivo como indicadores de incidencia (fig. S1). Si bien se ha demostrado que el porcentaje positivo de la prueba multiplicado por el porcentaje de ILI es uno de los mejores indicadores disponibles para la incidencia de influenza ([32](#)), la conversión entre esta medida y la verdadera incidencia de infecciones por coronavirus no está clara, por lo que no hacemos estimaciones precisas de la incidencia global de coronavirus. Esta conversión dependerá indudablemente de la población particular para la cual se están haciendo estas estimaciones. En un estudio reciente, se estima que el 4% de las personas con coronavirus buscaron atención médica, y solo una fracción de estas fueron analizadas ([46](#)) Además, el método que adoptamos para estimar el número efectivo de reproducción depende de la distribución del intervalo en serie, que no se ha estudiado bien para los coronavirus humanos que circulan comúnmente; Utilizamos la mejor evidencia disponible del SARS-CoV-1, el coronavirus más estrechamente relacionado con el SARS-CoV-2.

Nuestros hallazgos se generalizan solo a las regiones templadas, que comprenden el 60% de la población mundial ([47](#)), y el tamaño y la intensidad de los brotes podrían modularse aún más por las diferencias en las tasas de contacto interpersonal promedio por ubicación y el momento y la eficacia de los productos farmacéuticos y no farmacéuticos. intervenciones. La dinámica de transmisión de enfermedades respiratorias en las regiones tropicales puede ser mucho más compleja. Sin embargo, esperamos que si la transmisión pospandémica del SARS-CoV-2 se afianza en las regiones templadas, también habrá transmisión continua en las regiones tropicales sembradas por los brotes estacionales en el norte y el sur. Con tal resembrado, la desaparición a largo plazo de cualquier cepa se vuelve menos probable ([48](#)), pero según nuestro modelo, el número reproductivo efectivo de SARS-CoV-2 permanece por debajo de 1 durante la mayor parte de cada período cuando esa cepa desaparece, lo que significa que el resembrado acortaría estas desapariciones solo modestamente.

Nuestros hallazgos indican datos clave necesarios para saber cómo se desarrollará el brote actual de SARS-CoV-2. Lo más importante es que los estudios serológicos podrían indicar el grado de inmunidad de la población, si la inmunidad disminuye y a qué velocidad. En nuestro modelo, esta tasa es el modulador clave de la incidencia total de SARS-CoV-2 en los próximos años. Si bien la inmunidad duradera conduciría a una menor incidencia general de infección, también complicaría los ensayos de eficacia de la vacuna al contribuir a un bajo número de casos cuando se realizan esos ensayos, como ocurrió con el virus del Zika ([49](#)) En nuestra evaluación de las medidas de control en el período pandémico inicial, asumimos que la infección por SARS-CoV-2 induce una inmunidad que dura al menos dos años, pero las medidas de distanciamiento social pueden necesitar ser extendidas si la inmunidad por SARS-CoV-2 disminuye más rápidamente . Además, si los datos serológicos revelan la existencia de muchas infecciones asintomáticas indocumentadas que conducen a la inmunidad ([50](#)), puede ser necesario menos distanciamiento social. La serología también podría indicar si existe inmunidad cruzada entre SARS-CoV-2, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, lo que podría afectar la transmisión pospandémica de SARS-CoV-2. Anticipamos que dicha inmunidad cruzada disminuiría la intensidad de los brotes de SARS-CoV-2, aunque algunos especulan que la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) inducida por una infección previa por coronavirus puede aumentar la

susceptibilidad al SARS-CoV-2 y exacerbar la gravedad de la infección ([51](#) , [52](#)). En la actualidad, hay datos limitados que describen ADE entre coronavirus, pero si existe, puede promover la cocirculación de cepas de betacoronavirus.

Para implementar el distanciamiento social intermitente, será necesario llevar a cabo pruebas virales generalizadas de vigilancia para controlar cuándo se han cruzado los umbrales de prevalencia que desencadenan el comienzo o el final del distanciamiento. Sin dicha vigilancia, la disponibilidad de camas de cuidados críticos podría usarse como un proxy de la prevalencia, pero esta métrica dista mucho de ser óptima, ya que el retraso entre el distanciamiento y la demanda máxima de cuidados críticos podría conducir a un exceso frecuente de recursos de cuidados críticos. Los recursos de cuidados críticos también tienen un mayor riesgo de ser invadidos si los períodos infecciosos, latentes y hospitalizados siguen distribuciones máximas (*p* . *Ej.gamma* versus exponencial). Medir las distribuciones de estos tiempos, y no solo sus medios, ayudará a establecer umbrales más efectivos para las intervenciones de distanciamiento. En algunas circunstancias, el distanciamiento social intenso puede reducir la prevalencia de COVID-19 lo suficiente como para justificar un cambio en la estrategia para los esfuerzos de contención y rastreo de contactos, como ha ocurrido en muchas partes de China ([21](#) , [23](#) , [53](#)) Aún así, los países que han alcanzado este nivel de control del brote deben prepararse para la posibilidad de resurgimientos sustanciales de infección y un retorno a las medidas de distanciamiento social, especialmente si el forzamiento estacional contribuye a un aumento de la transmisibilidad en el invierno. Además, un pico de invierno para COVID-19 coincidiría con un pico de incidencia de influenza ([54](#)), lo que agotaría aún más los sistemas de atención médica.

Los tratamientos o vacunas para el SARS-CoV-2 reducirían la duración e intensidad del distanciamiento social requerido para mantener el control de la epidemia. Los tratamientos podrían reducir la proporción de infecciones que requieren cuidados críticos y podrían reducir la duración de la infecciosidad, lo que lo haría tanto directa como indirectamente (a través de una reducción en R_0) reducen la demanda de recursos de cuidados críticos. Una vacuna aceleraría la acumulación de inmunidad en la población, reduciendo la duración total de la epidemia y evitando infecciones que podrían haber resultado en la necesidad de cuidados críticos. Además, si ha habido muchas infecciones inmunizantes indocumentadas, el umbral de inmunidad del rebaño puede alcanzarse antes de lo que sugieren nuestros modelos. Aún así, el SARS-CoV-2 ha demostrado una capacidad para desafiar los sistemas de salud robustos, y el desarrollo y la adopción generalizada de intervenciones farmacéuticas tomarán meses en el mejor de los casos, por lo que casi con seguridad será necesario un período de distanciamiento sostenido o intermitente.

En resumen, la incidencia total de la enfermedad COVID-19 durante los próximos cinco años dependerá de manera crítica de si entra o no en circulación regular después de la onda pandémica inicial, que a su vez depende principalmente de la duración de la inmunidad que el SARS-CoV-2 la infección imparte. La intensidad y el momento de los brotes pandémicos y pospandémicos dependerán de la época del año en que se establezca la infección generalizada por SARS-CoV-2 y, en menor grado, de la magnitud de la variación estacional en la

transmisibilidad y el nivel de inmunidad cruzada. que existe entre los betacoronavirus. Las estrategias de distanciamiento social podrían reducir el grado en que las infecciones por SARS-CoV-2 tensan los sistemas de salud. El distanciamiento altamente efectivo podría reducir la incidencia de SARS-CoV-2 lo suficiente como para hacer viable una estrategia basada en el rastreo de contactos y la cuarentena, como en Corea del Sur y Singapur. Los esfuerzos menos efectivos de distanciamiento de una sola vez pueden resultar en una epidemia prolongada de un solo pico, con la extensión de la tensión en el sistema de salud y la duración requerida del distanciamiento dependiendo de la efectividad. Es posible que se requiera un distanciamiento intermitente en 2022 a menos que la capacidad de atención crítica se incremente sustancialmente o se disponga de un tratamiento o vacuna. Los autores son conscientes de que el distanciamiento prolongado, incluso si es intermitente, puede tener consecuencias económicas, sociales y educativas profundamente negativas. Nuestro objetivo al modelar dichas políticas no es respaldarlas, sino identificar posibles trayectorias de la epidemia bajo enfoques alternativos, identificar intervenciones complementarias como ampliar la capacidad de la UCI e identificar tratamientos para reducir la demanda de la UCI y estimular ideas innovadoras (y para estimular ideas innovadoras (55) para ampliar la lista de opciones para poner la pandemia bajo control a largo plazo. Nuestro modelo presenta una variedad de escenarios destinados a anticipar posibles dinámicas de transmisión del SARS-CoV-2 bajo supuestos específicos. No tomamos una posición sobre la conveniencia de estos escenarios dada la carga económica que puede imponer el distanciamiento sostenido, pero observamos la carga potencialmente catastrófica sobre el sistema de salud que se predice si el distanciamiento es poco efectivo y / o no se mantiene durante el tiempo suficiente. El modelo tendrá que adaptarse a las condiciones locales y actualizarse a medida que se disponga de datos más precisos. Se requieren urgentemente estudios serológicos longitudinales para determinar el alcance y la duración de la inmunidad al SARS-CoV-2, y se debe mantener la vigilancia epidemiológica en los próximos años para anticipar la posibilidad de resurgimiento.

Materiales complementarios

science.sciencemag.org/cgi/content/full/science.abb5793/DC1

Materiales y métodos

Figs. S1 a S17

Tablas S1 a S8

Referencias (58 - 62)

Lista de verificación de reproducibilidad MDAR

referencias y notas

1. [↵](#)

Organización Mundial de la Salud, *Informe de situación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) - 66* (OMS, 2020); https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200326-sitrep-66-covid-19.pdf?sfvrsn=9e5b8b48_2 .

[Google Académico](#)

2. [↵](#)

R. Li, C. Rivers, Q. Tan, MB Murray, E. Toner, M. Lipsitch, *La demanda de camas hospitalarias y UCI para COVID-19 en los EE. UU. : lecciones de ciudades chinas*. medRxiv 2020.03.09.20033241 [Preprint]. 16 de marzo de 2020; . doi: 10.1101 / 2020.03.09.20033241

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

3. "‘No es una ola, un tsunami’. Hospitales de Italia en el límite de virus ", AP NEWS , 13 de marzo de 2020; <https://apnews.com/a4497f31bf5dbc1ff263e4263fc9f69e> .

[Google Académico](#)

4. [↵](#)

"Las infecciones por COVID-19 aumentan en Nueva York cuando faltan semanas pico". AP NOTICIAS , 25 de marzo de 2020; <https://apnews.com/7c7563cb82626a4042797c6aa6da260a> .

[Google Académico](#)

5. [↵](#)

1. DL Heymann ,
2. JS Mackenzie ,
3. M. Peiris

, *Legado del SARS: se espera y respeta la notificación de brotes* . The Lancet 381 , 779 - 781 (2013). doi: 10.1016 / S0140-6736 (13) 60185-3 pmid: 23668493

[OpenUrl CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

6. [↵](#)

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, *Transcripción de la Actualización de Telebriefing de los CDC sobre COVID-19* (CDC, 2020);

<https://www.cdc.gov/media/releases/2020/t0225-cdc-telebriefing-covid-19.html> .

[Google Académico](#)

7. [↵](#)

1. PS Wikramaratna ,
2. M. Sandeman ,
3. M. Recker ,
4. S. Gupta

, *La evolución antigénica de la gripe: ¿deriva o ahorro?* *Philos Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 368 , 20120200 (2013). doi: 10.1098 / rstb.2012.0200 pmid: 23382423

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

8. [↵](#)

1. L. Vijgen ,
2. E. Keyaerts ,
3. E. Moes ,
4. I. Thoelen ,
5. E. Wollants ,
6. P. Lemey ,
7. A.M. Vandamme ,
8. M. Van Ranst

, *Secuencia genómica completa del coronavirus humano OC43: el análisis del reloj molecular sugiere un evento de transmisión de coronavirus zoonótico relativamente reciente* . *J. Virol.* 79 , 1595 - 1604 (2005). doi: 10.1128 / JVI.79.3.1595-1604.2005 pmid: 15650185

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

9. [↵](#)

1. S. Su ,
2. G. Wong ,
3. W. Shi ,
4. J. Liu ,
5. ACK Lai ,
6. J. Zhou ,
7. W. Liu ,
8. Y. Bi ,
9. GF Gao

, *Epidemiología, recombinación genética y patogénesis de coronavirus* . *Tendencias Microbiol.* 24 , 490 - 502 (2016). doi: 10.1016 / j.tim.2016.03.003 pmid: 27012512

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

10. [↵](#)

1. ME Killerby ,
2. HM Biggs ,
3. A. Haynes ,
4. RM Dahl ,
5. D. Mustaquim ,
6. SI Gerber ,
7. JT Watson

, *Circulación de coronavirus humano en los Estados Unidos 2014-2017* . *J. Clin. Virol* 101 , 52 - 56 (2018). doi: 10.1016 / j.jcv.2018.01.019 pmid: 29427907

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

11. [↵](#)

1. RA Neher ,
2. R. Dyrdak ,
3. V. Druelle ,
4. EB Hodcroft ,
5. J. Albert

, *Impacto potencial de estacional forzando en una pandemia de SARS-CoV-2* . *Med. Suizo Wkly* 150 , w20224 (2020). doi: 10.4414 / smw.2020.20224 pmid: 32176808

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

12. [↵](#)

1. J. Shaman ,
2. VE Pitzer ,
3. C. Viboud ,
4. BT Grenfell ,
5. M. Lipsitch

, *Humedad absoluta y aparición estacional de influenza en los Estados Unidos continentales* . *PLOS Biol.* 8 , e1000316 (2010). doi: 10.1371 / journal.pbio.1000316 pmid: 20186267

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

13.

1. J. Shaman ,
2. E. Goldstein ,
3. M. Lipsitch

, *Humedad absoluta y gripe pandémica versus epidemia* . *A.m. J. Epidemiol.* 173 , 127 - 135 (2011). doi: 10.1093 / aje / kwq347 pmid: 21081646

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Scholar](#)

14. [↵](#)

1. I. Chattopadhyay ,
2. E. Kiciman ,
3. JW Elliott ,
4. JL Shaman ,
5. A. Rzhetsky

, *La conjunción de factores que desencadenan las ondas de la gripe estacional* . *eLife* 7 , e30756 (2018). doi: 10.7554 / eLife.30756 pmid: 29485041

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

15. [↵](#)

1. KA Callow ,
2. HF Parry ,
3. M. sargento ,
4. DA Tyrrell

, *El curso temporal de la respuesta inmune a la infección experimental por coronavirus del hombre* . *Epidemiol Infectar.* 105 , 435 - 446 (1990). doi: 10.1017 / S0950268800048019 pmid: 2170159

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

16. [↵](#)

1. K.-H. Chan ,
2. JF-W. Chan ,
3. H. Tse ,
4. H. Chen ,
5. CC-Y. Lau ,
6. J.-P. Cai ,
7. AK-L. Tsang ,
8. X. Xiao ,
9. KK-W. a ,
10. SK-P. Lau ,
11. PC-Y. Woo ,
12. B.-J. Zheng ,
13. M. Wang ,
14. KENTUCKY. Yuen

, *Anticuerpos con reactividad cruzada en sueros de pacientes con SRAS convalecientes contra el nuevo EMC coronavirus humano emergente (2012) mediante pruebas de anticuerpos inmunofluorescentes y neutralizantes* . *J. Infect.* 67 , 130 - 140 (2013). doi: 10.1016 / j.jinf.2013.03.015 pmid: 23583636

[OpenUrl CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

17. [↵](#)

1. DM Patrick ,
2. M. Petric ,
3. DM Skowronski ,
4. R. Guasparini ,
5. Cabina de TF ,
6. M. Krajden ,
7. P. McGeer ,
8. N. Bastien ,
9. L. Gustafson ,
10. J. Dubord ,
11. D. Macdonald ,
12. ST David ,
13. LF Srouf ,
14. R. Parker ,
15. A. Andonov ,
16. J. Isaac-Renton ,
17. N. Loewen ,
18. G. McNabb ,
19. A. McNabb ,
20. S.-H. Goh ,
21. S. Henwick ,
22. C. Astell ,
23. JP Guo ,
24. M. Drebot ,
25. R. Tellier ,
26. F. Plummer ,
27. RC Brunham

, *Un brote de infección por coronavirus OC43 humano y reactividad cruzada serológica con coronavirus SARS* . *Lata. J. Infect. Dis. Medicina. Microbiol* 17 , 330 - 336 (2006). doi: 10.1155 / 2006/152612 pmid: 18382647

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

18. [↵](#)

1. Z. Wu ,
2. JM McGoogan

, *Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: Resumen de un informe de 72 314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades* . *JAMA* 323 , 1239 (2020). doi: 10.1001 / jama.2020.2648 pmid: 32091533

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

19. [↵](#)

A. Hauser, MJ Counotte, CC Margossian, G. Konstantinou, N. Low, CL Althaus, J. Riou, *Estimación de la mortalidad por SARS-CoV-2 durante las primeras etapas de una epidemia: un estudio de modelado en Hubei, China y el norte Italia*. medRxiv 2020.03.04.20031104 [Preprint]. 6 de marzo de 2020; . doi: 10.1101 / 2020.03.04.20031104

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

20. [↵](#)

R. Verity, LC Okell, I. Dorigatti, P. Winskill, C. Whittaker, N. Imai, G. Cuomo-Dannenburg, H. Thompson, P. Walker, H. Fu, A. Dighe, J. Griffin, A Cori, M. Baguelin, S. Bhatia, A. Boonyasiri, ZM Cucunuba, R. Fitzjohn, KAM Gaythorpe, W. Green, A. Hamlet, W. Hinsley, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, S. Riley, , S. van-Elsand, E. Volz, H. Wang, Y. Wang, X. Xi, C. Donnelly, A. Ghani, N. Ferguson, *Estimaciones de la gravedad de la enfermedad COVID-19*. medRxiv 2020.03.09.20033357 [Preprint]. 13 de marzo de 2020; . doi: 10.1101 / 2020.03.09.20033357

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

21. [↵](#)

1. L. Ferretti ,
2. C. Wymant ,
3. M. Kendall ,
4. L. Zhao ,
5. A. Nurtay ,
6. L. Abeler-Dörner ,
7. M. Parker ,
8. D. Bonsall ,
9. C. Fraser

, *Cuantificación de transmisión de SARS-CoV-2 sugiere el control de epidemias con la localización de contactos digitales* . *Ciencia eabb6936* (2020). doi: 10.1126 / science.abb6936 pmid: 32234805

[OpenUrl Abstract Google Scholar](#)

22. [↵](#)

1. RM Anderson ,
2. H. Heesterbeek ,
3. D. Klinkenberg ,
4. TD Hollingsworth

, ¿Cómo van a influir en las medidas de mitigación basadas en los países de la evolución de la epidemia COVID-19? The Lancet 395 , 931 - 934 (2020). doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30567-5 pmid: 32164834

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

23. [↵](#)

Q. Bi, Y. Wu, S. Mei, C. Ye, X. Zou, Z. Zhang, X. Liu, L. Wei, SA Truelove, T. Zhang, W. Gao, C. Cheng, X. Tang , X. Wu, Y. Wu, B. Sun, S. Huang, Y. Sun, J. Zhang, T. Ma, J. Lessler, T. Feng, Epidemiología y transmisión de COVID-19 en Shenzhen, China: análisis de 391 casos y 1,286 de sus contactos cercanos. medRxiv 2020.03.03.20028423 [Preprint]. 27 de marzo de 2020; . doi: 10.1101 / 2020.03.03.20028423

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

24. [↵](#)

N. Thakkar, R. Burstein, H. Hu, P. Selvaraj, D. Klein, Institute for Disease Modeling, Bill & Melinda Gates Foundation, el distanciamiento social y las reducciones de movilidad han reducido la transmisión de COVID-19 en King County, WA (Instituto para Modelización de enfermedades, 2020);

https://covid.idmod.org/data/Social_distancing_mobility_reductions_reduced_COVID_Seattle.pdf .

[Google Académico](#)

25. [↵](#)

S. Lai, NW Ruktanonchai, L. Zhou, O. Prosper, W. Luo, JR Floyd, A. Wesolowski, M. Santillana, C. Zhang, X. Du, H. Yu, AJ Tatem, Efecto de productos no farmacéuticos intervenciones para contener el brote de COVID-19 en China. medRxiv 10.1101 / 2020.03.03.20029843 [Preprint]. 13 de marzo de 2020; . doi: 10.1101 / 2020.03.03.20029843

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

26. [↵](#)

NM Ferguson, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, N. Imai, K. Ainslie, M. Baguelin, S. Bhatia, A. Boonyasiri, Z. Cucunubá, G. Cuomo-Dannenburg, A. Dighe, H. Fu , K. Gaythorpe, H. Thompson, R. Verity, E. Volz, H. Wang, Y. Wang, PG Walker, C. Walters, P. Winskill, C. Whittaker, CA Donnelly, S. Riley, AC Ghani, Impacto de las intervenciones no farmacéuticas (NPI) para reducir la mortalidad y la demanda de atención médica de COVID-19 (Equipo de respuesta COVID-19 de Imperial College, 2020); <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf> .

[Google Académico](#)

27. [↗](#)

"Coronavirus: miles de camas de hospital adicionales y personal", *BBC News* , 21 de marzo de 2020; <https://www.bbc.com/news/uk-51989183> .

[Google Académico](#)

28.

1. C. Chen ,
2. B. Zhao

, *Hospitales improvisados para pacientes con COVID-19: donde los trabajadores de la salud y los pacientes necesitan ventilación suficiente para una mayor protección . J. Hosp. Infectar. S0195-6701 (20) 30107-9 (2020). doi: 10.1016 / j.jhin.2020.03.008 pmid: 32169615*

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

29. "El Pentágono dice que dará 5 millones de respiradores, 2,000 ventiladores a los Servicios de Salud y Humanos para la respuesta de virus", *AP NEWS* , 17 de marzo de 2020; <https://apnews.com/79e98812b5b1592a134803b00c8d88b0> .

[Google Académico](#)

30. [↗](#)

"Coronavirus: ¿Cómo puede China construir un hospital tan rápido?" *BBC News* , 31 de enero de 2020; <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51245156> .

[Google Académico](#)

31. [↗](#)

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, *El Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos (NREVSS)* (CDC, 2020);
<https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/index.html> .

[Google Académico](#)

32. [↵](#)

1. E. Goldstein ,
2. S. Cobey ,
3. S. Takahashi ,
4. JC Miller ,
5. M. Lipsitch

, *Predicción de los tamaños epidémicos de influenza A / H1N1, A / H3N2 y B: un método estadístico* . *PLOS Med.* 8 , e1001051 (2011). doi: 10.1371 / journal.pmed.1001051 pmid: 21750666

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

33. [↵](#)

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, *FluView Interactive* (CDC, 2018);
<https://www.cdc.gov/flu/weekly/fluviewinteractive.htm> .

[Google Académico](#)

34. [↵](#)

1. J. Wallinga ,
2. P. Teunis

, *Diferentes curvas epidémicas para el síndrome respiratorio agudo severo revelan impactos similares de medidas de control* . *A.m. J. Epidemiol.* 160 , 509 - 516 (2004). doi: 10.1093 / aje / kwh255 pmid: 15353409

[OpenUrl CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

35. [↵](#)

1. J. Wallinga ,
2. M. Lipsitch

, *¿Cómo intervalos generación dan forma a la relación entre las tasas de crecimiento y los números reproductivos* . *Proc. Biol. Sci.* 274 , 599 - 604 (2007). doi: 10.1098 / rspb.2006.3754 pmid: 17476782

[OpenUrl CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

36. [↵](#)

1. DE te Beest ,
2. M. van Boven ,
3. M. Hooiveld ,
4. C. van den Dool ,
5. J. Wallinga

, *Factores de transmisión de la gripe en los Países Bajos* Conducir . *A.m. J. Epidemiol.* 178 , 1469 - 1477 (2013). doi: 10.1093 / aje / kwt132 pmid: 24029683

[OpenUrl CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

37. [↵](#)

JM Read, JR Bridgen, DA Cummings, A. Ho, CP Jewell, Nuevo coronavirus 2019-nCoV: estimación temprana de parámetros epidemiológicos y predicciones de epidemias. medRxiv 10.1101 / 2020.01.23.20018549 [Preprint]. 28 de enero de 2020; . doi: 10.1101 / 2020.01.23.20018549

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

38.

1. SA Lauer ,
2. KH Grantz ,
3. Q. Bi ,
4. FK Jones ,
5. Q. Zheng ,
6. HR Meredith ,
7. Como Azman ,
8. NG Reich ,
9. J. Lessler

, *El período de incubación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) a partir de casos confirmados informados públicamente: estimación y aplicación . Ana. Interno. Medicina. (2020). doi: 10.7326 / M20-0504 pmid: 32150748*

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

39. [↵](#)

1. NM Linton ,
2. T. Kobayashi ,
3. Y. Yang ,
4. K. Hayashi ,
5. AR Akhmetzhanov ,
6. SM Jung ,
7. B. Yuan ,
8. R. Kinoshita ,

9. H. Nishiura

, *Período de incubación y otras características epidemiológicas de las nuevas infecciones por coronavirus de 2019 con truncamiento correcto: un análisis estadístico de los datos de casos disponibles públicamente*. *J. Clin. Medicina*. 9, 538 (2020). doi: 10.3390/jcm9020538 pmid: 32079150

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

40. [↵](#)

Organización Mundial de la Salud, *Informe de situación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) - 51* (OMS, 2020); www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.

[Google Académico](#)

41. [↵](#)

1. Q. Li ,
2. X. Guan ,
3. P. Wu ,
4. X. Wang ,
5. L. Zhou ,
6. Y. Tong ,
7. R. Ren ,
8. KSM Leung ,
9. EHY Lau ,
10. JY Wong ,
11. X. Xing ,
12. N. Xiang ,
13. Y. Wu ,
14. C. Li ,
15. Q. Chen ,
16. D. Li ,
17. T. Liu ,
18. J. Zhao ,
19. M. Liu ,
20. W. Tu ,
21. C. Chen ,
22. L. Jin ,
23. R. Yang ,
24. Q. Wang ,
25. S. Zhou ,
26. R. Wang ,
27. H. Liu ,
28. Y. Luo ,

29. Y. Liu ,
30. G. Shao ,
31. H. Li ,
32. Z. Tao ,
33. Y. Yang ,
34. Z. Deng ,
35. B. Liu ,
36. Z. Ma ,
37. Y. Zhang ,
38. G. Shi ,
39. TTY Lam ,
40. JT Wu ,
41. GF Gao ,
42. BJ Cowling ,
43. B. Yang ,
44. GM Leung ,
45. Z. Feng

, Dinámica de transmisión temprana en Wuhan, China, de una nueva neumonía infectada por coronavirus . N. Engl. J. Med. 382 , 1199 - 1207 (2020). doi: 10.1056 / NEJMoa2001316 pmid: 31995857

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

42. [↵](#)

1. A. Handel ,
2. IM Longini Jr .,
3. R. Antia

, ¿Cuál es la mejor estrategia de control para múltiples brotes de enfermedades infecciosas? Proc. Biol. Sci. 274 , 833 - 837 (2007). doi: 10.1098 / rspb.2006.0015 pmid: 17251095

[OpenUrl CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

43. [↵](#)

CM Peak, R. Kahn, YH Grad, LM Childs, R. Li, M. Lipsitch, CO Buckee, Modelando el impacto comparativo de la cuarentena individual versus el monitoreo activo de contactos para la mitigación de COVID-19. medRxiv 10.1101 / 2020.03.05.20031088 [Preprint]. 8 de marzo de 2020; . doi: 10.1101 / 2020.03.05.20031088

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

44. [↵](#)

1. RJ Hatchett ,
2. CE Mecher ,

3. M. Lipsitch

, *Intervenciones de salud pública e intensidad epidémica durante la pandemia de gripe de 1918* .
Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 104 , 7582 - 7587 (2007). doi: 10.1073 / pnas.0610941104 pmid:
17416679

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

45. [↵](#)

1. KE Huang ,
2. M. Lipsitch ,
3. J. Shaman ,
4. E. Goldstein

, *La epidemia de influenza A de 2009 (H1N1) de EE. UU .: cuantificando el impacto de las
aperturas escolares en el número reproductivo* . *Epidemiología* 25 , 203 - 206 (2014). doi:
10.1097 / EDE.000000000000055 pmid: 24434751

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

46. [↵](#)

*J. Shaman, M. Galanti, Medición directa de las tasas de infección asintomática y búsqueda de
atención clínica para el coronavirus estacional. medRxiv 10.1101 / 2020.01.30.20019612*
[Preprint]. 3 de febrero de 2020; . doi: 10.1101 / 2020.01.30.20019612

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

47. [↵](#)

Universidad James Cook, *Informe sobre el estado de los trópicos 2017: Infraestructura sostenible
en los trópicos* (Universidad James Cook, 2017); <https://www.jcu.edu.au/state-of-the-tropics/publications/2017> .

[Google Académico](#)

48. [↵](#)

1. D. El ,
2. R. Lui ,
3. L. Wang ,
4. CK Tse ,
5. L. Yang ,
6. L. Stone

, *Patrones espacio-temporales globales de influenza en la era pospandémica* . *Sci. Rep.* 5 , 11013 (2015). doi: 10.1038 / srep11013 pmid: 26046930

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

49. [↵](#)

1. KS Vannice ,
2. MC Cassetti ,
3. RW Eisinger ,
4. J. Hombach ,
5. I. Knezevic ,
6. HD Marston ,
7. A. Wilder-Smith ,
8. M. Cavaleri ,
9. PR Krause

, *Demostración de la eficacia de la vacuna durante una epidemia menguante: un informe de la reunión de la OMS / NIH sobre los enfoques para el desarrollo y la concesión de licencias de los candidatos a la vacuna contra el Zika* . *Vacuna* 37 , 863 - 868 (2019). doi: 10.1016 / j.vaccine.2018.12.040 pmid: 30639461

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

50. [↵](#)

1. R. Li ,
2. S. Pei ,
3. B. Chen ,
4. Y. Song ,
5. T. Zhang ,
6. W. Yang ,
7. J. Shaman

, *Infección indocumentado sustancial facilita la rápida difusión de nuevo coronavirus (SARS-COV2)* . *Ciencia eabb3221* (2020). doi: 10.1126 / science.abb3221 pmid: 32179701

[OpenUrl](#) [Abstract](#) [Google Scholar](#)

51. [↵](#)

1. JA Tetro

, *¿COVID-19 recibe ADE de otros coronavirus? Los microbios infectan* . 22 , 72 - 73 (2020). doi: 10.1016 / j.micinf.2020.02.006 pmid: 32092539

[OpenUrl](#) [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

52. [↵](#)

1. Y. Fu ,
2. Y. Cheng ,
3. Y. Wu

, *Comprender las respuestas inflamatorias mediadas por el SARS-CoV-2: de los mecanismos a las posibles herramientas terapéuticas* . *Viral Pecado*. (2020). doi: 10.1007 / s12250-020-00207-4 pmid: 32125642

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

53. [↵](#)

1. TAZA Kraemer ,
2. C.-H. Yang ,
3. B. Gutiérrez ,
4. C.-H. Wu ,
5. B. Klein ,
6. DM Pigott ,
7. L. du Plessis ,
8. NR Faria ,
9. R. Li ,
10. WP Hanage ,
11. JS Brownstein ,
12. M. Layan ,
13. A. Vespignani ,
14. H. Tian ,
15. C. tinte ,
16. OG Pybus ,
17. SV Scarpino , Grupo de trabajo abierto de datos COVID-19

, *El efecto de la movilidad humana y las medidas de control sobre la epidemia de COVID-19 en China* . *Science* 368 , eabb4218 (2020). doi: 10.1126 / science.abb4218 pmid: 32213647

[OpenUrl Abstract Google Scholar](#)

54. [↵](#)

1. M. Lipsitch ,
2. C. Viboud

, *Estacionalidad de la influenza: levantando la niebla* . *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* 106 , 3645 - 3646 (2009). doi: 10.1073 / pnas.0900933106 pmid: 19276125

[OpenUrl FREE Full Text Google Scholar](#)

55. [↵](#)

1. HV Fineberg

, *Diez semanas para aplastar la curva* . *N. Engl. J. Med.* (2020). doi: 10.1056 / NEJMe2007263
pmid: 32237671

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

56. [↵](#)

C. Tedijanto, c2-d2 / CoV-estacionalidad: primer lanzamiento, Zenodo (2020);
https://zenodo.org/record/3726085#.XpC68_7twwk .

[Google Académico](#)

57. [↵](#)

S. Kissler, nCoV_introduction, Versión 4.0, Zenodo (2020);
https://zenodo.org/record/3745557#.XpC7Y_7twwk .

[Google Académico](#)

58. [↵](#)

1. M. Lipsitch ,
2. T. Cohen ,
3. B. Cooper ,
4. JM Robins ,
5. S. Ma ,
6. L. James ,
7. G. Gopalakrishna ,
8. SK Chew ,
9. CC Tan ,
10. MH Samore ,
11. D. Fisman ,
12. M. Murray

, *Dinámica de transmisión y control del síndrome respiratorio agudo severo* . *Science* 300 , 1966 -
1970 (2003). doi: 10.1126 / science.1086616 pmid: 12766207

[Resumen de OpenUrl / Texto completo GRATIS Google Académico](#)

59.

1. MD McKay ,
2. RJ Beckman ,
3. WJ Conover

, *Comparación de tres métodos para seleccionar valores de variables de entrada en el análisis de salida de un código de computadora* . *Technometrics* 21 , 239 - 245 (1979).

[OpenUrl CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

60.

1. G. Chowell ,
2. C. Viboud ,
3. L. Simonsen ,
4. SM Moghadas

, *Caracterizando el número de reproducción de epidemias con dinámicas de crecimiento subexponencial temprano* . *JR Soc. Interfaz* 13 , 20160659 (2016). doi: 10.1098 / rsif.2016.0659
pmid: 27707909

[OpenUrl CrossRef PubMed Google Académico](#)

61. R Core Team, *R: Un lenguaje y entorno para la computación estadística* (R Foundation for Statistical Computing, 2019); <https://www.R-project.org/> .

[Google Académico](#)

62. [↵](#)

1. K. Soetaert ,
2. T. Petzoldt ,
3. RW Setzer

, *Resolver ecuaciones diferenciales en R: Paquete deSolve*. *J. Stat. Softw.* 33 , 1 - 25 (2010);
<https://www.jstatsoft.org/article/view/v033i09> .

[OpenUrl CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

Agradecimientos: Agradecemos a Marie Killerby y Amber Haynes por sus útiles comentarios sobre las primeras versiones de este manuscrito. Agradecemos a MW Shelley por sus consejos sobre la estructuración del manuscrito y a Benedicte Gnangnon por sus útiles debates sobre la dinámica de la inmunidad viral. **Financiación:** CT recibió el apoyo de T32AI007535 del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas. El trabajo también fue apoyado por el Fondo Morris-Singer para el Centro de Dinámica de Enfermedades Transmisibles en la Escuela de Salud Pública TH Chan de Harvard. YG fue financiado por los NIH, Doris Duke Charitable Foundation, Wellcome Trust y premios internos a través de la Universidad de Harvard. **Contribuciones de autor:** SMK concibió el estudio, realizó el análisis y escribió el manuscrito. CT concibe el estudio, realizó el análisis y escribió el manuscrito. EG ayudó con el análisis y editó el manuscrito. YHG concibió el estudio, editó el manuscrito y supervisó el trabajo. ML concibió el estudio, editó el manuscrito y supervisó el trabajo. **Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener intereses en competencia. **Disponibilidad de datos y materiales:** los datos de ILINet están disponibles públicamente a través del sitio web FluView Interactive ([33](#)). Regresión ([56](#)) y modelo de transmisión ([57](#)) están disponibles en repositorios en línea. Este trabajo está licenciado bajo una licencia Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0), que permite el uso, la

distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que el trabajo original se cite correctamente. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> . Esta licencia no se aplica a figuras / fotos / obras de arte u otro contenido incluido en el artículo que se acredite a un tercero; obtener autorización del titular de los derechos antes de usar dicho material.