

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 19 de noviembre de 2021

Aceptado: 26 de enero de 2022

Publicado: 16 de febrero de 2022

PREDICCIONES DE TRES MODELOS MATEMÁTICOS EN RELACIÓN A LA ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN FRENTE A LA COVID-19 EN ESPAÑA. JUNIO DE 2021

Carmen Olmedo Lucerón (1) (*), Javier Díez Domingo (2) (*), David Expósito Singh (3), David Moraña Soler (4), José Luis Aznarte (5), José Almagro Pedreño (6) y Aurora Limia Sánchez (1)

(1) Área de Vacunas. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. Madrid. España.

(2) Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (Fisabio). Valencia. España.

(3) Universidad Carlos III de Madrid. Madrid. España.

(4) Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

(5) Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). España.

(6) Inverence. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

(*). Estos autores han contribuido de igual manera a la elaboración de este artículo.

RESUMEN

El Ministerio de Sanidad ha coordinado tres estudios que han estimado el impacto de la Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. El objetivo era que los modelos ayudaran a establecer los grupos de población prioritarios para la vacunación, en un contexto inicial de limitación de dosis. A partir de la misma información epidemiológica y de vacunas se han elaborado tres modelos matemáticos distintos cuyos resultados apuntan en la misma dirección: combinada con el distanciamiento físico, la vacunación escalonada, empezando por los grupos de mayor riesgo de complicaciones, evitaría el 60% de las infecciones, el 42% de las hospitalizaciones y el 60% de la mortalidad en la población. Estos modelos, que pueden adaptarse a la nueva evidencia científica disponible, son herramientas dinámicas y potentes para la evaluación y el ajuste de los programas de vacunación, impulsando el desarrollo de este campo de investigación, y ayudando a lograr resultados más eficientes en salud.

Palabras clave: COVID-19, Modelos matemáticos, Programas de vacunación.

ABSTRACT**Predictions of three mathematical models related with the COVID-19 Vaccination Strategy in Spain. June 2021**

The Ministry of Health has coordinated three studies that have estimated the impact of the COVID-19 Vaccination Strategy in Spain. The models aim to help how to establish priority population groups for vaccination, in an initial context of dose limitation. With the same epidemiological and vaccine information, the results of this three different mathematical models point in the same direction: combined with physical distancing, staggered vaccination, starting with the high risk groups, would prevent 60% of infections, 42% of hospitalizations and 60% of mortality in the population. These models, which can be adapted to the new available scientific evidence, are dynamic and powerful tools for the evaluation and adjustment of immunization programs, promoting research on this field, and helping to achieve more efficient results in health.

Key words: COVID-19, Mathematical modeling, Immunization programmes.

Correspondencia:
Carmen Olmedo Lucerón
Área Programas de Vacunación
Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención
Dirección General de Salud Pública
Ministerio de Sanidad
28014 Madrid, España
molmedo@sanidad.gob.es

Cita sugerida: Olmedo Lucerón C, Díez Domingo J, Expósito Singh D, Moraña Soler D, Aznarte JL, Almagro Pedreño J, Limia Sánchez A. Predicciones de tres modelos matemáticos en relación a la estrategia de vacunación frente a la COVID-19 en España. Junio de 2021. Rev Esp Salud Pública. 2022; 96: 16 de febrero e202202019.

JUSTIFICACIÓN

La pandemia de COVID-19 está causando enormes costes humanos y económicos en España y a nivel mundial. El uso de vacunas efectivas y seguras en una estrategia poblacional, es fundamental para reducir el impacto de la pandemia y restablecer el normal funcionamiento de nuestra sociedad.

Los modelos matemáticos permiten, mediante la utilización de herramientas matemáticas y el conocimiento de la enfermedad y su vacuna, representar y predecir una situación epidémica, estimar situaciones futuras y evaluar actuaciones ya realizadas⁽¹⁾. Desde el inicio de la pandemia se hizo patente no solo la necesidad de información epidemiológica, sino también la importancia de utilizar estos modelos para ayudar a la gestión de la crisis por parte de las autoridades sanitarias.

Este interés se vio reforzado ante el conocimiento de que numerosos investigadores en nuestro país desarrollaban modelos centrados en predecir el comportamiento de la pandemia en diferentes escenarios, tanto epidemiológicos como de vacunación frente al COVID-19.

En este contexto, desde el Ministerio de Sanidad se contactó con el Instituto de Salud Carlos III, para conocer la disponibilidad de proyectos que, a través del programa *FONDO – COVID-19 para la ejecución de proyectos de investigación SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 en el marco del Real Decreto-ley 8/2020, de 17 de marzo, de medidas urgentes extraordinarias para hacer frente al impacto económico y social del COVID-19*, estuvieran desarrollando modelos matemáticos para estimar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en España.

Se identificaron tres proyectos que podían contribuir al trabajo que se pretendía desarrollar

dentro de la Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España⁽²⁾. En noviembre de 2020 se mantuvo la primera reunión del grupo de modelos matemáticos como parte del Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 y se estableció la necesidad de modelizar diversos escenarios de vacunación que permitiesen la toma de decisiones. Estos modelos, con su capacidad de simular escenarios distintos, son potencialmente capaces de estimar el impacto de las distintas estrategias de vacunación posibles en la reducción de infecciones, hospitalizaciones y fallecimientos⁽³⁾.

Por tanto, el objetivo era que los modelos ayudaran, sobre todo, a establecer los grupos de población prioritarios para la vacunación, en un contexto inicial de limitación de dosis.

MÉTODOS

Los tres modelos recibieron la misma información epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología, así como la eficacia de las vacunas y otros parámetros de interés. Esta información fue cambiante en el tiempo, a la par que la epidemiología y las expectativas de dosis de vacunas disponibles.

Resumen de la estructura de los modelos:

Modelo 1: Universitat de Barcelona y Centre de Recerca Matemàtica. El modelo propuesto se basa en una cadena de Markov oculta (*hidden Markov chain*) cuya capa oculta es un proceso regenerativo con innovaciones Poisson, POINAR, conjuntamente con un mecanismo que permite la estimación de casos no notificados en series temporales no estacionarias. Una de las aportaciones del modelo es que la esperanza de las innovaciones del proceso no observado es una función dependiente del tiempo definida de manera que la dinámica de la evolución de la epidemia, incluyendo el impacto de intervenciones exógenas como las medidas no farmacológicas

implementadas o las distintas estrategias de vacunación disponibles, modelada mediante un modelo compartimental *Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered* (SEIR), puede incorporarse al modelo. Adicionalmente, el modelo podría generalizarse de forma que el parámetro la intensidad de la subnotificación dependa del tiempo, de manera que podría acomodar posibles tendencias o componentes estacionales presentes en los datos. Todos los parámetros del modelo pueden estimarse mediante aproximaciones numéricas del método de máxima verosimilitud, y se pueden consultar los detalles descritos⁽⁴⁾.

Modelo 2: Universidad Carlos III, Madrid. Barcelona Supercomputing Center e ISCIII. Se trata de un modelo basado en agentes, que modela la propagación del virus, incluyendo sus variantes, y considera las características y los patrones de interacción de los individuos, así como la vacunación y otras intervenciones no farmacológicas. El simulador (*Epigraph*) presenta diferentes componentes que permiten la simulación de diferentes patrones epidemiológicos y sociales⁽⁵⁾. Estos componentes son:

- Modelo social: la utilización de redes sociales permite incluir en el modelo patrones de interacción social (número de contactos individuales, hábitos sociales de diferentes colectivos como estudiantes, trabajadores, personas que permanecen en casa la mayor parte del tiempo, así como de adultos mayores). Además, se hacen subgrupos según el tipo de trabajo y actividades de jubilación. También incluye reuniones sociales ocasionales, tipo celebraciones.
- Modelo epidemiológico: es un modelo estocástico compartimental tipo SEIR al que se añaden los compartimentos de infección latente, asintomática, hospitalización o fallecimiento. La duración y las transiciones entre compartimentos son estimadas al azar basadas en los datos epidemiológicos. Cada estado infeccioso tiene un R_0 (número reproductivo básico)

diferente, con una probabilidad de hospitalización y de letalidad dependiente de la edad.

- Modelo transporte: Modela los movimientos de las personas entre ciudades para trabajar, estudiar o por vacaciones.
- Intervenciones no farmacológicas: considera las acciones individuales o de las autoridades sanitarias para mitigar la infección: mascarillas, distanciamiento social y restricciones de movilidad.
- Modelo vacunación: Incluye diferentes eficacias, pautas y recomendaciones para cada una de las vacunas utilizadas en España hasta marzo de 2021.

El modelo considera un área urbana de 500.000 habitantes con unas características sociales y demográficas medias de España.

Modelo 3: UNED e INVERENCE. Modelo de series temporales. Se considera que el número reproductivo efectivo es un factor dinámico que depende del nivel de censura de la observación y que se modifica con variables observables y otras no observables. Lo mismo ocurre con las tasas de conversión entre los contagios observados, hospitalizaciones y la mortalidad confirmada.

Las características del modelo hacen que el número reproductivo esté condicionado por la vacunación y el ritmo de su administración, así como por las medidas de restricción de contactos adoptadas por las autoridades sanitarias, además del comportamiento medible de la población, así como de otros factores no observados.

Todas las series temporales que representan la cascada de relaciones desde el contagio hasta la mortalidad incremental se caracterizan por ganancias dinámicas, es decir por relaciones no estables en los parámetros.

Variables incluidas en los modelos:**a) Grupos prioritarios de vacunación.**

Los grupos priorizados inicialmente incluidos en cada modelo se pueden ver en la **tabla 1**.

b) Eficacia de las vacunas: En todos los escenarios se toman los datos más conservadores.

Modelo 1: Según la evidencia disponible en ese momento, se consideró una eficacia del 95% para vacunas de ARNm, mantenida 1 año tras la segunda dosis administrada a los 21 o 28 días. Ambas vacunas de ARNm evitarían la transmisión del 20%.

Modelo 2: La eficacia para vacunas ARNm, 2 semanas tras 1 dosis, sería de 86% y de 95% 2 semanas tras 2 dosis. Para vacunas de vectores se alcanzaría con la 1ª dosis una eficacia del 60% en personas menores de 56 años y del 30% en personas con edades superiores. En ambos casos disminuiría al 25% al año. Con 2 dosis se alcanzaría eficacia del 70% en <56 años y del 50% en personas de 56 años o más (tras 4 semanas). En ambos casos disminuye al 25% en los siguientes 12 meses. No tendrían efecto comunitario.

Modelo 3: Se consideraron las siguientes eficacias según tipo de vacuna (**tabla 2**).

Tabla 1			
Grupos prioritarios de vacunación incluidos en cada modelo.^(*)			
MODELO 1. Vacunación escalonada	MODELO 2. Estrategia por tipo de vacuna		MODELO 3. Incluye 1 ó 2 dosis de las vacunas ARNm
Sanitarios + Residencias	ARNm	Vectores adenovirus	Sanitarios y >80 años
≥80 años	Sanitarios 1ª línea y residencias	Sanitarios / sociosanitarios 18-56 años	56-79 años
70-79 años	Resto sanitarios y adultos mayores	Fuerzas seguridad 18-56 años	18-55 años
60-69 años	Fuerzas de seguridad y educación	Educación 18-56 años	-
55-60 años	Resto población por franjas decrecientes de edad	Población 18-56	-
		Resto población: franjas decrecientes de edad	-

(*) Las filas corresponden a los diferentes grupos de población priorizados en la Estrategia de Vacunación y a la forma específica de incorporación en cada modelo.

Tabla 2
Eficacias según tipo de vacuna incluidas en el Modelo 3.

Tipo vacuna	Grupos	Eficacia 1ª dosis	Eficacia 1ª dosis tras 52 semanas ^(*)	Eficacia 2ª dosis	Eficacia 2ª dosis tras 52 semanas
ARNm	Todos	0,86	0,20	0,95	0,95
Vectores	Sanitarios y <55 años	0,60	0,20	0,70	0,70
Vectores	56-79 años	0,30	0,20	0,50	0,50

(*) Decece exponencialmente.

c) Cobertura de vacunación.

Modelo 1: Administración de 50.000 dosis diarias.

Modelo 2: Se considera una administración de dosis según figura en la **tabla 3**.

Modelo 3: Se analizan comportamientos de poblaciones completamente vacunadas con 18 estrategias distintas de vacunación.

d) Otras variables de interés: Al tratarse de modelos dinámicos, permiten la incorporación de nueva información relevante en relación con la epidemiología de la infección y el desarrollo de la vacunación. Así, se ha ido incorporando

información de dosis estimadas disponibles, efecto de la vacunación en la transmisión de la enfermedad, coberturas de vacunación alcanzadas o características de las nuevas variantes, cuyo impacto se observa en las sucesivas actualizaciones de los resultados. En todos los casos, hacen referencia a un horizonte temporal de 9 meses.

RESULTADOS

Los tres modelos muestran una reducción de la infección, hospitalización y mortalidad con pequeñas diferencias. Las figuras mostradas corresponden al Modelo 1 desarrollado por la Universidad de Barcelona, que es el que mejor ejemplifica los resultados obtenidos.

Tabla 3
Administración de dosis de vacunas considerada en el Modelo 2.

Laboratorio	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Moderna	10.000	11.000	11.000
Pfizer	50.000	88.000	111.000
AstraZeneca	86.000 (Feb y Mar)	208.000	300.000

Reducción de la infección: A los 9 meses del inicio del programa se estima una reducción global de las infecciones del 18% si únicamente se vacunasen los sanitarios, los mayores de 80 años y las personas institucionalizadas (UB) y se mantuviesen las medidas de distanciamiento y de circulación vírica (figura 1).

Estos datos dependen de la circulación del virus y del distanciamiento físico (UCIII) de forma que, si el porcentaje de población infectada disminuye en los no vacunados, las infecciones de los vacunados también disminuirían hasta un 5-10% respecto a los no vacunados en la semana 30, esto supondría que se evitaría hasta el 45% de las infecciones especialmente en el grupo de personas de más de 80 años. Asimismo, el impacto del distanciamiento físico es importante, de forma que la reducción de los contactos sociales hace descender la circulación de la infección. Esta medida aislada baja el porcentaje de la población infectada desde el 31% al 11% y consecuentemente disminuye la mortalidad el 66%, incluso sin vacuna (1.350 fallecimientos frente a 450).

Una vacunación escalonada, comenzando con sanitarios y mayores de 80 años, seguida de la estrategia de 56 a 79 años, y posteriormente a mayores de 15 años, según las predicciones de cobertura de vacunación estimadas, a los 9 meses del inicio de vacunas de ARNm, y con vacunas de vectores de adenovirus en la población de 56 a 79 años, evitaría el 60% de las infecciones (UNED+INVERENCE).

Reducción de la hospitalización: El mayor impacto sobre la hospitalización (obtenido con el Modelo 1), se logra con la estrategia de vacunar a las personas de más de 80 años, las institucionalizadas y el personal sanitario. Esta vacunación evitaría el 42% de las hospitalizaciones en toda la población a los 9 meses del inicio de la vacunación (figura 2).

Esta cifra va aumentando con la vacunación escalonada descendente por grupos de edad.

Reducción de la mortalidad: La primera estrategia de vacunación, consistente en vacunar a las personas mayores de 80 años, personas institucionalizadas y al personal sanitario evita el 59% de las defunciones en todos los grupos de edad (figura 3). Este porcentaje disminuiría escasamente (UCIII) si se modifica el distanciamiento social.

La vacunación escalonada disminuye la mortalidad por encima del 60%.

Análisis de las distintas estrategias de vacunación: Se han analizado diversas estrategias de vacunación, con la utilización de 1 o 2 dosis y con separación variable entre dosis. En general el número de casos evitados para las distintas estrategias varía poco.

La vacunación al principio de la campaña con una dosis única de las vacunas de ARNm hubiese evitado un discreto mayor número de casos al haberse vacunado un mayor número de personas de gran riesgo en menor tiempo.

Figura 1
Predicción de reducción de las infecciones con la estrategia de vacunación de grupos más vulnerables vs no vacunación.

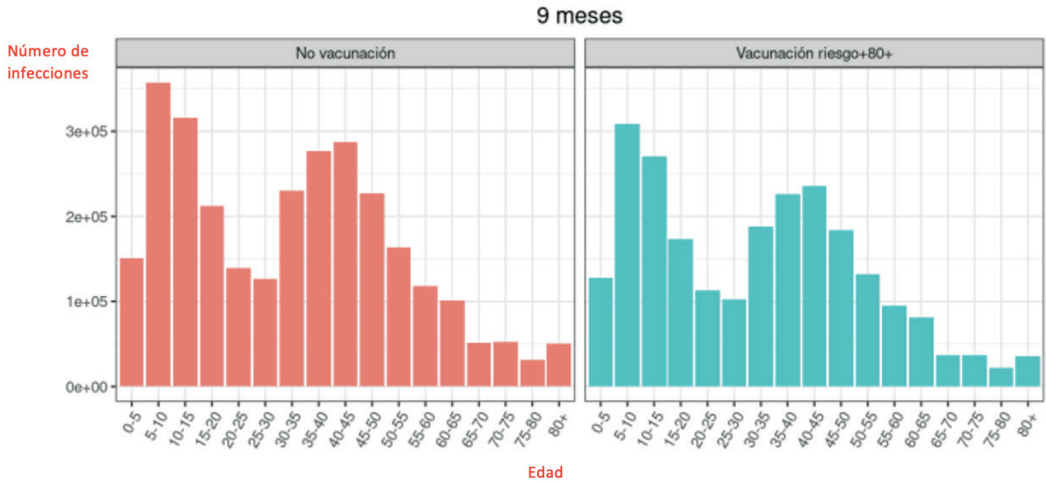


Figura 2
Predicción de reducción de las hospitalizaciones con la estrategia de vacunación de grupos más vulnerables vs no vacunación.

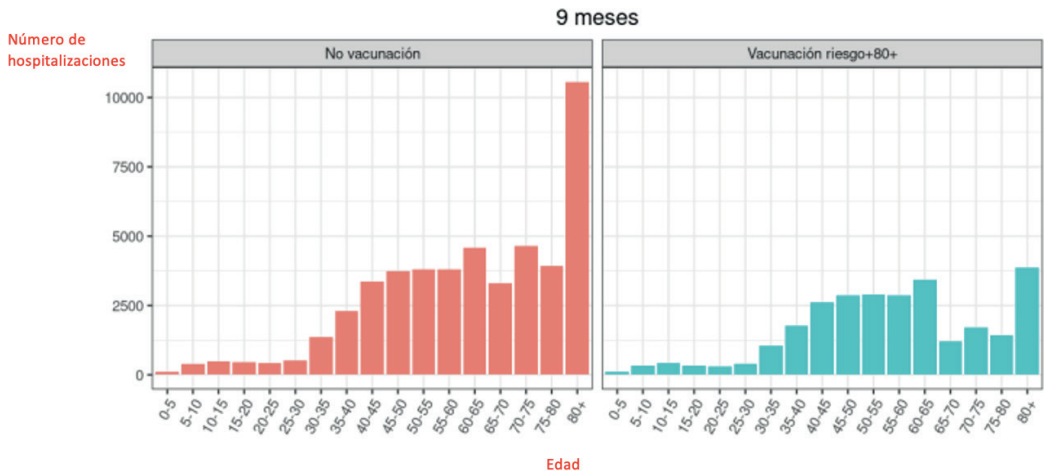
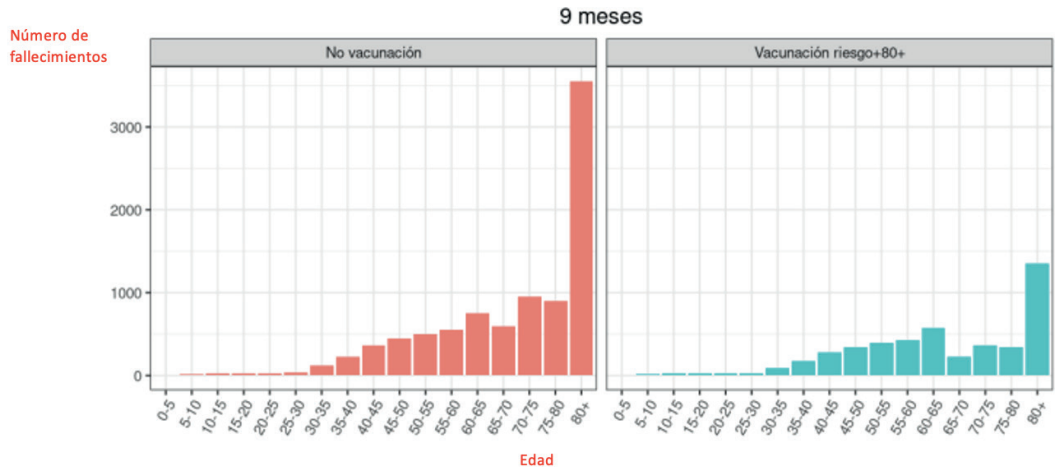


Figura 3
Predicción de reducción de los fallecimientos con la estrategia de vacunación
de grupos más vulnerables vs no vacunación.



CONCLUSIONES

Los modelos matemáticos son herramientas potentes que pueden ayudar a tomar decisiones en salud pública y a ajustar las estrategias de vacunación. Los resultados de los modelos coordinados para hacer predicciones con respecto a la vacunación frente a COVID-19 han sido tenidos en cuenta por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación frente a COVID-19 en España en las sucesivas actualizaciones de la Estrategia. Estas actualizaciones se han ido ajustando a los escenarios epidemiológicos cambiantes, y a las variaciones en el número, características y tipos de vacunas disponibles a lo largo de la campaña de vacunación. Sin embargo, no todos los resultados han sido incorporados en las actualizaciones, posiblemente debido a las importantes incertidumbres de una situación en permanente cambio y a la escasa cultura de modelización matemática aplicada a los programas de vacunación en nuestro país.

Dependiendo de las características de cada modelo, cada uno de ellos fue capaz de actualizar la información basal con alguna variación, lo que explica la diferencia entre los supuestos. Gracias a la diferente estructura de los modelos, se fue dando respuesta a diferentes cuestiones relativas al impacto de las vacunas. Esto muestra la relevancia que tienen estas potentes herramientas de investigación y predicción en la gestión de crisis sanitarias.

Las conclusiones obtenidas a partir de los resultados de los tres modelos, valorados conjuntamente son las siguientes:

- Los tres modelos hacen aproximaciones metodológicas diferentes a la epidemiología de la infección y al impacto de las vacunas.
- Los tres utilizan los mejores datos disponibles sobre la epidemiología de la infección y de la eficacia o efectividad de las vacunas.

- Los tres modelos predicen resultados similares en cuanto a la disminución de la infección, hospitalización y mortalidad en las diversas pautas de vacunación analizadas.
- La estrategia de vacunar inicialmente a los sujetos de más riesgo es la que más reduce la hospitalización y mortalidad en todos los modelos.
- No hay grandes variaciones en cuanto al impacto de la vacunación independientemente de las pautas de vacunación analizadas. Se observa una leve tendencia de reducción de las hospitalizaciones al separar las dosis, ya que permite mayor número de personas vacunadas con una dosis en menor tiempo. No obstante, estos resultados están condicionados por el escaso conocimiento de la efectividad de una dosis única de vacuna.
- El distanciamiento físico muestra un impacto sustancial en el control de la infección, que aumenta al combinarlo con la vacunación.

Por tanto, a partir de la misma información epidemiológica, de datos de eficacia/efectividad de las vacunas y de otros parámetros del programa de vacunación disponibles en el momento de las simulaciones, se han obtenido resultados que apuntan en la misma dirección, lo cual da idea de su robustez: vacunar a las personas más vulnerables, junto con el mantenimiento de las medidas no farmacológicas, es la estrategia que más reduce la mortalidad. Es necesario tener en cuenta que la evidencia disponible en el momento de la simulación era limitada en algunos aspectos, lo cual pudo añadir incertidumbre a los resultados obtenidos.

Finalmente, se trata de modelos vivos que permiten la incorporación de nueva información relevante en relación con la epidemiología de la infección y el desarrollo de la vacunación, y que permiten adecuar los parámetros a la nueva evidencia científica, pudiéndose realizar nuevas

evaluaciones del impacto en las sucesivas actualizaciones de los resultados. Además, este tipo de estudios supone ampliar el campo en la investigación de la dinámica de las infecciones en nuestro país, poco desarrollado hasta el momento, y que puede ser de aplicación en programas de vacunación ya instaurados o venideros y en otras situaciones epidémicas futuras, ayudando a lograr los mejores resultados en salud mediante la utilización más eficiente de los recursos.

AGRADECIMIENTOS

Al Grupo de Trabajo de Modelos Matemáticos dentro del Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación frente a COVID-19 en España (Ministerio de Sanidad); Coordinación: Aurora Limia Sánchez (Área de Vacunas. MS); Miembros: Carmen Olmedo Lucerón (Área de Vacunas. MS), Javier Díez Domingo (FISABIO), David Expósito Singh (Universidad Carlos III de Madrid), José Luis Aznarte Mellado (UNED), José Almagro Pedreño (Inverence), David Moraña Soler (Universidad de Barcelona), M^a José Sierra Moros (CCAES. MS), Amparo Larrauri Cámara (Centro Nacional de Epidemiología).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bjørnstad ON, Shea K, Krzywinski M, Altman NS. The SEIRS model for infectious disease dynamics. *Nat. Methods* 2020, 17, 557–558.
2. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_EstrategiaVacunacionCOVID-19.htm
3. Trawicki MB. Deterministic SEIRs epidemic model for modeling vital dynamics, vaccinations, and temporary immunity. *Mathematics* 2017, 5, 7.

4. Fernández-Fontelo A, Moriña D, Cabaña A, Arratía A, Puig P. Estimating the real burden of disease under a pandemic situation: The SARS-CoV2 case. PLoS One. 2020 Dec 3;15(12):e0242956. doi: 10.1371/journal.pone.0242956. PMID: 33270713; PMCID: PMC7714127.
5. Singh DE, Marinescu MC, Guzmán-Merino M *et al*. Simulation of COVID-19 Propagation Scenarios in the Madrid Metropolitan Area. Front Public Health. 2021;9:636023. Publicado: 2021 Mar 16. doi:10.3389/fpubh.2021.636023