REVISTA ESPAÑOLA DE COMUNICACIÓN EN SALUD
2024, Suplemento 1, S60-S66
https://doi.org/10.20318/recs.2024.7794

El papel de los modelos matemáticos en la Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España

The role of mathematical models in the Vaccination Strategy against COVID-19 in Spain

Carmen Olmedo Lucerón[a], Laura Sánchez-Cambronero Cejudo[a], Sonia Fernández Conde[a], Ana Fernández Dueñas[a], Elena Cantero Gudino[b], Aurora Limia Sánchez[a]

[a] Área de Vacunas, Ministerio de Sanidad, España
[b] Área de Vacunas, Ministerio de Sanidad, Asistencia técnica Tragsatec, España

Resumen

La utilización de modelos matemáticos de predicción en las enfermedades transmisibles prevenibles por vacunación ayuda a evaluar el impacto de un programa de vacunación ya implantado o futuro. Hasta el momento ha habido escasa cultura de modelización en este ámbito, cuyos resultados sirvieran para realizar ajustes en la planificación y el seguimiento de estos programas. La pandemia de COVID-19 ha supuesto un impulso al desarrollo de modelos matemáticos de vacunación. Gracias a la colaboración entre modeladores y Salud Pública se ha contribuido al ajuste de la Estrategia de Vacunación COVID-19 en España. Es necesario consolidar y seguir impulsando esta capacidad investigadora, acercar los modelos matemáticos a los profesionales e incorporar de forma ágil el uso de estas herramientas a la toma de decisiones.

Palabras clave: Programas de vacunación; modelos matemáticos; vacunación COVID-19; evaluación.

Abstract

Mathematical models for the prediction of communicable diseases preventable by vaccination helps to evaluate the impact of implemented or future vaccination programmes. So far, there has been little culture of modelling in this area, the results of which will serve to make adjustments in the planning and monitoring of these programs. The COVID-19 pandemic has provided a boost to the development of mathematical vaccination models, due to the collaboration between modelers and Public Health professionals contributing to the adjustment of the COVID-19 Vaccination Strategy in Spain. It is necessary to consolidate and continue promoting this research capacity, bring mathematical models closer to professionals and quickly incorporate the use of these tools into decision-making.

Key Words: Vaccination programs; mathematical models; COVID-19 vaccination; assessment.

CONTACTO: Carmen Olmedo Lucerón molmedo@sanidad.gob.es

Fecha de envío:26/05/2023
Fecha de aceptación:29/07/2023

Antecedentes

La utilización de modelos matemáticos en enfermedades trasmisibles y vacunación

Podemos definir los modelos matemáticos como una herramienta que utiliza recursos matemáticos para simplificar la realidad. La utilización de herramientas matemáticas para el desarrollo de modelos de predicción nos permite: conocer mejor el comportamiento de una enfermedad y proyectar una situación futura; estimar el impacto de intervenciones sanitarias para prevenir y controlar las enfermedades trasmisibles; o realizar estudios de coste-efectividad de las intervenciones, sirviendo en todo caso, para asesorar las políticas de salud pública. Además, estos modelos pueden incorporar la vacunación como principal elemento modificador de la misma, en el caso de las enfermedades inmunoprevenibles, por lo que sirven también para evaluar o estimar el impacto de un programa de vacunación ya implantado o futuro (Bjørnstad, Shea, Krzywinski, & Altman, 2020).

Los modeladores matemáticos construyeron diferentes modelos que simulaban la posible evolución de situaciones pandémicas futuras

A nivel internacional, los modelos matemáticos han sido utilizados ya desde hace tiempo. Su uso se vio impulsado durante la pandemia de gripe de 2009 (Wu & Cowling, 2011), ya que fue la base para la preparación y respuesta a otras pandemias futuras. En este caso, los modelos ayudaron a conocer cuáles eran las medidas más eficaces de mitigación de una pandemia (valoraron la utilidad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas), contribuyeron a optimizar estrategias de tratamiento y vacunación y a evaluar la viabilidad de intervenciones logísticas, además de mostrar las debilidades del sistema de salud pública.

Con los conocimientos previos, los modeladores matemáticos construyeron diferentes modelos que simulaban la posible evolución de situaciones pandémicas futuras. Además, también se utilizaron en otras enfermedades más controladas, y han desempeñado una función muy importante en enfermedades en fase de erradicación, como puede ser el sarampión o la rubeola (Cutts et al, 2019).

Sin embargo, en España ha existido una escasa cultura de investigación que se centrase en desarrollar modelos matemáticos aplicados a enfermedades inmunoprevenibles y cuyos resultados sirvieran para realizar ajustes en la planificación y seguimiento de los programas de vacunación. Aunque se han utilizado tradicionalmente modelos para la realización de estudios económicos para evaluar la incorporación de nuevas vacunas en los calendarios de vacunación (Lorente, Varona, Antoñanzas & REjas, 2016), han existido pocos equipos de investigación que desarrollaran estas predicciones.

El antes y después de la COVID-19

La pandemia de COVID-19 puso de manifiesto la necesidad de contar, no solo con información epidemiológica actualizada, sino también la importancia de que las autoridades sanitarias utilizaran diferentes simulaciones en la gestión de la crisis. Desde su inicio, empezaron a surgir numerosas iniciativas nacionales e internacionales que utilizaron las herramientas matemáticas para adelantarse a los posibles escenarios de evolución de la pandemia.

Desde que surgieron los primeros desarrollos de vacunas frente a la COVID-19, se observó que su utilización sería una herramienta fundamental de prevención. En España, se comenzó a elaborar la Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 varios meses antes de disponer vacunas disponibles en el mercado (GTT Vacunación COVID, 2020). En esta Estrategia se establecieron diferentes prioridades de vacunación con el objetivo de proteger a la población más vulnerable, reducir la morbimortalidad, minimizar el impacto y facilitar la vuelta a la normalidad de la sociedad. Esta Estrategia fue elaborada por la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, que emite las recomendaciones de vacunación para todo el país, elevando sus propuestas para aprobación por la Comisión de Salud Pública y, después, por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (Limia, Olmedo, Soler, Cantero, & Sánchez-Cambronero, 2020). Además, se contó con un Grupo de Trabajo Técnico multidisciplinar, con participación de expertos en investigación, vacunas, bioética, comunicación y sociología, entre otros campos de conocimiento. Este Grupo elaboró la primera propuesta y participó en las sucesivas actualizaciones de la misma

(Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, 2023). Además, la Estrategia también fue revisada por asociaciones de profesionales y de pacientes.

La cultura de creación de modelos matemáticos en vacunación

La importancia de la colaboración entre Salud Pública y los modeladores

Desde la Secretaría Técnica de la Ponencia (Área de Vacunas del Ministerio de Sanidad), que coordinaba la elaboración de esta Estrategia, se valoró como un elemento fundamental el disponer de modelos matemáticos que incorporaran a las vacunas frente a COVID-19. El objetivo fue decidir la mejor estrategia poblacional y adelantar diferentes escenarios de vacunación según el comportamiento de la infección y las variables asociadas. Esta posibilidad se materializó al conocer que numerosos investigadores en España estaban desarrollando modelos de predicción de la evolución de la COVID-19.

El Ministerio de Sanidad contactó con el Instituto de Salud Carlos III, que había puesto en marcha el programa "FONDO – COVID19 para la ejecución de proyectos de investigación SARS-COV2 y la enfermedad COVID19" en el marco del Real Decreto-ley 8/2020, de 17 de marzo, para conocer los proyectos cuyo objetivo fuera el desarrollo de modelos matemáticos de predicción de la evolución de la pandemia. Tras este contacto, se identificaron tres proyectos que podían incluir la vacunación a los modelos matemáticos que ya estaban desarrollando y que podían ayudar a orientar la Estrategia de Vacunación. En noviembre de 2020, antes de que comenzara la vacunación, se creó un Grupo de Trabajo multidisciplinar, con participación de personas expertas en vacunas, en epidemiología, en investigación en vacunas y los propios equipos de modeladores (físicos y matemáticos de tres universidades diferentes), con el objetivo de modelizar diversos escenarios de vacunación que posibilitasen la toma de decisiones. Estos modelos podían predecir el impacto de distintas estrategias de vacunación en el número de infecciones, hospitalizaciones y fallecimientos (Trawicki, 2017).

La metodología que utilizaban los modeladores de este Grupo de Trabajo era muy diferente: el modelo desarrollado por la Universidad Carlos III de Madrid estaba basado en agentes que reproducen características individuales, así como sus interacciones sociales utilizando el simulador EpiGraph (Singh et al, 2021); un segundo modelo desarrollado por la Universidad de Barcelona (Fernández Fontelo, Moriña, Cabaña, Arratia & Puig, 2020), utilizaba series temporales discretas y cadenas de Markov ocultas estimando los casos reales en cada momento y corrigiendo la infranotificación de personas que tenían enfermedad leve; mientras que el tercer modelo desarrollado por la UNED, en colaboración con la empresa Inverence, estaba basado en ecuaciones en diferencias finitas que le permitía de forma dinámica proyectar la evolución de la pandemia.

Las fuentes de información de Salud Pública

La colaboración de Salud Pública con los desarrolladores de modelos fue básica para poder obtener el mejor resultado posible. Pero los modelos matemáticos no están exentos de limitaciones, pudiendo dar como resultado estimaciones poco precisas si se basan en datos escasos o poco fiables. Igualmente, también dependen de las variables que se incluyen, ya que un elevado número de parámetros en el modelo general producirá una alta incertidumbre en las predicciones.

Por tanto, se consultaron fuentes rigurosas y la mejor evidencia disponible para conseguir predicciones con la menor incertidumbre posible. Desde el Ministerio de Sanidad, se facilitó la misma información para nutrir los tres modelos, que se iban actualizando periódicamente con los nuevos datos de la pandemia. Las fuentes de información utilizadas fueron las siguientes:

• Características epidemiológicas de la infección (incidencia, gravedad, transmisibilidad, aparición de nuevas variantes): Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad. A partir del Sistema de investigación de Vigilancia Epidemiológica (SiViEs) de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y las actualizaciones de la evidencia publicadas (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2023).

• Eficacia de las vacunas: A partir de las fichas técnicas y los informes públicos de evaluación de las vacunas, publicados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

• Efectividad: Se ha obtenido información de la efectividad de las diferentes vacunas y en diferentes grupos de población y momentos de la pandemia, además de la pérdida de protección con el tiempo. Estos datos se obtuvieron

a partir de los resultados de los estudios coordinados desde el Área de Vacunas del Ministerio de Sanidad y realizados por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a partir de diferentes bases de datos (Ministerio de Sanidad, 2023).

• Seroprevalencia: La estimación de las personas que habían pasado ya la enfermedad se obtuvo del Estudio Nacional de Sero-epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-COVID) (Ministerio de Sanidad, 2021).

• Coberturas de vacunación: Se obtuvo a partir del primer sistema de información para el seguimiento de la vacunación frente a la COVID-19 (REGVACU), que supuso la confluencia homogénea y normalizada de todos los datos de vacunación COVID-19 en España (Ministerio de Sanidad, 2022).

• Implantación de la Estrategia de vacunación (priorización de grupos de población, personas a vacunar en cada grupo, esquema de vacunación y escenarios epidemiológicos): A partir de la información del Área de Vacunas, de las actualizaciones de la Estrategia y los diferentes documentos propuestos desde la Ponencia de Vacunas y publicados por el Ministerio de Sanidad.

• Disponibilidad de Vacunas y velocidad de vacunación: Información obtenida del Área de Vacunas del Ministerio de Sanidad a partir de REGVACU.

Modelos matemáticos de vacunación y el contexto de Europa

Además, se mantuvo una colaboración activa a todos los niveles dentro del marco de la Unión Europea. Se utilizó la información disponible desde el Centro Europeo de Control de la Enfermedad (ECDC). El ECDC creó grupos de trabajo internacionales y colaborativos de modelos matemáticos desde el inicio de la pandemia, combinando y comparando proyecciones de diferentes equipos de modelado en la Unión Europea, aumentando así la solidez de las conclusiones.

Se impulsó la participación de los equipos de modeladores españoles en estas plataformas que han elaborado predicciones en diferentes escenarios a medio y largo plazo, y que siguen colaborando de forma activa para ajustar los modelos a la nueva situación y fases de la pandemia (European Covid-19 Forecast Hub, 2022). Estos equipos incluyen, entre otros, dos modelos basados en agentes desarrollados por la Universidad de Varsovia y la Wrocław University of Science and Technology; un modelo compartimental desarrollado por el ECDC; un modelo extendido desarrollado por el equipo SIMID (Simulation Models of Infectious Diseases) de las universidades Hasselt University y University of Antwerp; y OpenCOVID, un método estocástico de simulación a nivel de individuo desarrollado por el Swiss Tropical and Public Health Institute.

El impacto de las predicciones en la toma de decisiones y el ajuste de la Estrategia

Cuestiones que han contribuido a orientar

Debido al interés sin precedentes en disponer de la mayor información posible durante el desarrollo de la Estrategia de vacunación, con la información de partida se modelaron diferentes escenarios para responder a algunas de las siguientes preguntas:

• ¿Es mejor vacunar por edad cumplida o a determinados grupos poblacionales?
• ¿Es mejor separar o no los intervalos recomendados entre dosis?
• ¿Qué impacto tiene usar una determinada vacuna en un determinado grupo?
• ¿Se pueden utilizar pautas mixtas?
• ¿Es necesaria la vacunación de los grupos de edad más jóvenes?
• ¿Es necesario vacunar a la población infantil o adolescente?
• ¿Debe la estrategia de vacunación modificarse con las nuevas variantes?
• ¿Se puede dejar de utilizar la mascarilla y cuándo?
• ¿Es necesario añadir dosis de recuerdo a toda o algún grupo de la población?
• ¿Qué periodicidad deben de tener las dosis de recuerdo?
• ¿Es necesaria una vacunación estacional?

Los modelos, además de simular escenarios que priorizaban a las personas más vulnerables, también contemplaban otras posibles opciones como vacunar a aquellos grupos de población que tenían más impacto en la transmisión de la pandemia, o estrategias que consiguieran el máximo beneficio social. Por ello, los modelos fueron esenciales para priorizar los grupos de población a vacunar ante la baja disponibilidad de dosis inicial, o poder simular posibles escenarios futuros en el momento actual, como es la vacunación estacional.

Impacto en la toma de decisiones

Uno de los principales resultados fue la predicción sobre cuál era la mejor estrategia posible en los primeros meses de la vacunación. En este caso, las conclusiones de los tres modelos utilizados fueron similares, lo cual da idea de su solidez. Según estos modelos, vacunar a las personas más vulnerables, seguido de una vacunación escalonada en función del riesgo, era la estrategia más acertada que reduciría la mortalidad más del 60% (Limia et al, 2022). En todo caso, hay que tener en cuenta que no siempre existía evidencia para todos los aspectos que eran considerados, lo cual pudo añadir incertidumbre a los resultados obtenidos.

También se simuló el escenario de vacunación infantil, en el cual se obtuvo una predicción que indicaba que, si se lograban altas coberturas de vacunación, se podían reducir hasta un 15% de las infecciones y hasta un 6% de las hospitalizaciones y fallecimientos (Expósito, Olmedo, Limia, Guzmán-Merino, & Carretero, 2022).

Además, se han presentado los resultados en escenarios a largo plazo, hasta 10 años. Estos escenarios han sido desarrollados en el marco de la colaboración europea para orientar las estrategias futuras, teniendo en cuenta diferentes escenarios de evolución de la pandemia y la pérdida de la inmunidad. Estas predicciones han estimado una disminución en el número de infecciones entre un 7% y un 17%, dependiendo de la diferente estrategia y escenario posible.

Los modelos matemáticos son herramientas potentes de predicción ante diferentes escenarios que pueden ayudar en el proceso de toma de decisiones en salud pública

Todos los resultados de los modelos se presentaron periódicamente y fueron valorados por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y el Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación frente a COVID-19 en España en cada una de las actualizaciones de la Estrategia. Sin embargo, no siempre fue posible incorporar los resultados a las actualizaciones. Esto se debió a varias circunstancias: por una parte, a que la toma de decisiones estaba rodeada de una enorme incertidumbre en una situación en permanente cambio, lo cual dificultó su gestión. Por otro lado, se ha mencionado que existe una limitada cultura de desarrollar modelos matemáticos aplicados a los programas de vacunación en España. En este punto, hay que insistir en la importancia, no solo de crear capacidad investigadora del país para desarrollar modelos de vacunación, sino también formar a los profesionales del campo de la Salud Pública para que puedan comprender e interpretar adecuadamente los resultados de estos modelos. Por último, también hay que añadir que es necesario disponer de canales para poder hacer una evaluación rápida de las predicciones del modelo utilizando datos de vigilancia y protocolos claros, para incorporar más ágilmente los resultados del modelo en la toma de decisiones.

Conclusiones

Los modelos matemáticos son herramientas potentes de predicción ante diferentes escenarios que pueden ayudar en el proceso de toma de decisiones en salud pública, adecuar las estrategias de vacunación, y ayudar en la gestión de crisis sanitarias. Además, nunca antes se habían aplicado los modelos matemáticos en nuestro país de forma tan extensa y continuada en un programa de vacunación como en el caso de COVID-19.

La flexibilidad y adaptación dinámica de los modelos matemáticos han permitido incorporar nueva información de interés en relación con las características epidemiológicas de la infección y los cambios en la Estrategia de vacunación, y la adecuación ágil y rápida de los parámetros a la nueva evidencia, en contexto de permanente cambio, pudiendo realizar evaluaciones del impacto en las sucesivas actualizaciones.

Por tanto, además de haber contribuido a la toma de decisiones sobre la Estrategia de Vacunación, el modelo colaborativo de trabajo ha servido para impulsar la investigación de modelización en vacunas. Se han creado grupos multidisciplinares en red que amplían el horizonte en esta materia y cuyos desarrollos serán de aplicación en programas de vacunación actuales o futuros, contribuyendo, en última instancia, a tener una población más protegida frente infecciones prevenibles mediante la vacunación.

Finalmente, es necesario continuar reforzando esta capacidad investigadora lograda hasta el momento y desarrollar iniciativas para acercar estas herramientas a los profesionales que deben aplicarlas, además de establecer canales para incorporar la evaluación rápida de las predicciones y la incorporación de los resultados en el desarrollo de políticas de salud pública relacionadas con la vacunación.

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 Moriña Soler (Universidad de Barcelona), Mª José Sierra Moros (CCAES. MS), Amparo Larrauri Cámara (Centro Nacional de Epidemiología).

A la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.

Referencias bibliográficas

Bjørnstad, O.N., Shea, K., Krzywinski, M., & Altman, N. (2020). The SEIRS model for infectious disease dynamics. *Nature Methods*, 17, 557–558.

Centro de Control de Alertas y Emergencias Sanitarias. (2023). *Enfermedad por nuevo coronavirus, COVID-19. Información actualizada.* Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/home.htm

Cutts, F.T., Dansereau, E., Ferrari, M.J., Hanson, M., McCarthy, K.A., Metcalf, C.J.E., Takahashi, S., Tatem, A.J..... Winter, A.K. (2020). Using models to shape measles control and elimination strategies in low- and middle-income countries: A review of recent applications. *Vaccine, 38*(5), 979-992.

European Covid-19 Forecast Hub. (2023). *Evaluation Report for EuroCOVIDhub-ensemble.* Disponible en: https://covid19forecasthub.eu/reports.html

Expósito, D., Olmedo, C., Limia, A., Guzmán-Merino, M., & Carretero, J. (2022) Estimación del impacto de la vacunación frente a COVID-19 en la población infantil de 5-11 años. *Revista Española de Salud Pública*, 96, e202202021.

Fernández-Fontelo, A., Moriña, D., Cabaña, A., Arratia, A., & Puig, P. (2020). Estimating the real burden of disease under a pandemic situation: The SARS-CoV2 case. *PLoS One, 15*(12), e0242956.

Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (GTT Vacunación COVID). (2023). *Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España*. Consejo Interterritorial del SNS. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_EstrategiaVacunacionCOVID-19.htm

Limia, A., Olmedo, C., Soler, M., Cantero, E., & Sánchez-Cambronero, L. (2020). Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. *Revista Española de Salud Pública*, 94, e202003018.

Limia, A., Olmedo, C., Díez, J., Expósito, D., Aznarte, J.L., Almagro, J, Moriña, D, Sierra MJ, & Larrauri A. (2022). Predicciones de tres modelos matemáticos en relación a la Estrategia de Vacunación frente a COVID-19 en España. Junio 2021. *Revista Española de Salud Pública*, 96, e202202019.

Lorente, R., Varona, J.L., Antoñanzas, F., & Rejas, J. (2016) La vacunación anti-neumocócica con la vacuna conjugada 13-valente en población inmunocompetente de 65 años: análisis del impacto presupuestario en España aplicando un modelo de transmisión dinámica. *Revista Española de Salud Pública*, 90, e40001.

Ministerio de Sanidad. (2020). *Datos de vacunación en España*. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm

Ministerio de Sanidad. (2023). *Efectividad e impacto de las vacunas COVID*. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm

Ministerio de Sanidad. (2021). *Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España* (ENE-Covid). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/ene-covid/home.htm

Singh, D.E., Marinescu, M.C., Guzmán-Merino, M., Durán, C., Delgado-Sanz, C., Gómez-Barroso, D., Carretero, J. (2021). Simulation of COVID-19 Propagation Scenarios in the Madrid Metropolitan Area. *Frontiers in Public Health*, 9, e636023.

Trawicki, M.B. (2017) Deterministic SEIRs epidemic model for modeling vital dynamics, vaccinations, and temporary immunity. *Mathematics*, 5, 7.

Wu, J.T., Cowling, B.J. (2011). The use of mathematical models to inform influenza pandemic preparedness and response. *Experimental Biology and Medicine, 236*(8), 955-961.