

**Estimación de mortalidad por COVID-19: Modelo matemático de vacunación
e intervenciones no farmacológicas para Colombia**

Oscar Ignacio Mendoza Cardozo
Proyecto para optar al título de Maestría en Epidemiología
Cohorte XIX

Directora de trabajo de grado

Dra. Paula Andrea Díaz Valencia
Médico, Esp, Mg. Epidemiología, PhD Epidemiología
Coordinadora Doctorado en Epidemiología
Coordinadora posgrados Facultad Nacional de Salud Pública
Docente grupo Epidemiología

Codirector de trabajo de grado

Dr. Boris Anghelo Rodríguez Rey
Físico, Mg Física, PhD Física
Codirector trabajo de grado
Docente del Instituto de Física, UdeA.
Universidad de Antioquia

Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública “Héctor Abad Gómez”
Maestría en Epidemiología
Medellín, Colombia

2023

Cita	Mendoza Carodozo et al. (1)
Referencia	(1) Mendoza Cardozo, Díaz Valencia, Rodríguez Rey. Estimación de mortalidad por COVID-19: Modelo matemático de vacunación e intervenciones no farmacológicas para Colombia, Medellín. Universidad de Antioquia, 2023.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	

Maestría en Epidemiología, Cohorte XIX

Grupo de investigación: Epidemiología

Estimación de mortalidad por COVID-19: Modelo matemático de vacunación e intervenciones no farmacológicas para Colombia

Oscar Ignacio Mendoza Cardozo¹, Paula Andrea Díaz Valencia², Boris Anghelo Rodríguez Rey³

¹Facultad Nacional de Salud Pública. Grupo Epidemiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; oscar.mendoza1@udea.edu.co; ORCID: 0000-0002-3881-6430

²Facultad Nacional de Salud Pública. Grupo Epidemiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; paula.diaz@udea.edu.co; ORCID: 0000-0001-8065-5629

³Instituto de Física. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; boris.rodriguez@udea.edu.co; ORCID: 0000-0001-5298-218X

*Correspondencia del autor:

Oscar Ignacio Mendoza Cardozo
Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia.
oscar.mendoza1@udea.edu.co
(+57) 3102685764

Resumen

Antecedentes: Las acciones en salud pública que se tomaron durante la vacunación en el contexto de la pandemia por COVID-19 en el mundo, fueron fundamentales para mitigar el impacto. Colombia no estuvo exenta de presentar retos en la implementación de la vacunación y las intervenciones no farmacológicas (INF), razón por la cual consideramos que, implementar un modelo matemático epidemiológico para analizar el efecto de la vacunación e intervenciones no farmacológicas de escenarios contrafactuales optimistas y pesimistas, sobre la mortalidad por COVID-19 en Colombia, puede ser un vehículo para orientar a la toma de decisiones y generación de políticas públicas ante el surgimiento de eventos futuros con potencial pandémico alto.

Métodos: En este estudio se propuso un modelo matemático epidemiológico de ecuaciones diferenciales ordinarias adaptado al contexto colombiano para estimar la mortalidad por COVID-19 en diferentes escenarios contrafactuales. Se simuló diversos escenarios una vez inició el plan de inmunización para COVID-19 en Colombia hasta el mes de septiembre 2022, para estimar la dinámica de fallecidos y a partir de allí hacer representaciones de las curvas epidémicas, cuantificación del número de fallecidos totales y obtener diferencias absolutas y relativas.

Resultados: El aumento en la mortalidad para Colombia ante un escenario contrafactual de ausencia de un plan de vacunación fue de 28,3%. Además, se estimó que, ante restricciones severas en las INF, la reducción de mortalidad hubiera podido ser de un 91.9% para una restricción total, y de 66.5% para una restricción del 80%. El efecto de restricciones severas y constantes de INF, acompañadas de una tasa alta de vacunación, pudo llevar a una reducción la mortalidad hasta en un 74.5%. Una vacunación con 150 mil dosis diarias y restricción de las INF al 80% ante cepas 20% y 40% más transmisibles, demostró tener un efecto protector, reduciendo la mortalidad en un 51.4% y 25.1%, respectivamente.

Conclusión: Las estimaciones indican que la vacunación por sí sola es una medida en salud pública efectiva para la reducción de mortalidad por COVID-19; sin embargo, cuando se tiene en cuenta un mayor número de dosis diarias aplicadas, la efectividad mejora, y conjugada con medidas muy restrictivas y constantes de INF, el efecto protector para disminuir las muertes es mucho mayor. Estas conclusiones podrían ser útiles ante el surgimiento de otros eventos con potencial pandémico alto.

Palabras claves: COVID-19, Vacunas, Modelos Epidemiológicos, Modelos SIR

Introducción

El crecimiento de las sociedades, el gran desarrollo urbanístico, la alta movilidad de personas, cambios ambientales y el detrimento de ecosistemas, han traído consigo la aparición de enfermedades infecciosas con potencial pandémico alto, representando una amenaza para la humanidad a lo largo de la historia (1,2). Algunos de los grandes eventos de tipo infeccioso de nuestra época, dan inicio con la plaga de Galeno, la peste de Justiniano, el cólera, la gripe rusa, la gripe española, el virus de inmunodeficiencia humana, el síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio de Oriente Medio, entre otros (1,3). COVID-19 ha sido una de las pandemias con mayor impacto de los últimos tiempos, atribuida a un nuevo coronavirus que ha dejado un alto costo humano, pérdidas económicas, un alto temor social y otros efectos de importancia (1). A lo largo de la historia, ante la ausencia de vacunas, la implementación de intervenciones no farmacológicas, ha sido parte de estrategias fundamentales para la modulación de epidemias en la población, con el fin de ayudar a mantener la vida y la estructura de la sociedad de los diferentes países (2,4–6).

Aunque el COVID-19 es considerada una enfermedad con una letalidad baja, su transmisión es alta, siendo declarada como emergencia en salud pública internacional el 30 de enero 2020 por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7). Para enero del 2023 se reportaron más de 600 millones de personas

contagiadas, de las cuales 6,728,111 fallecieron alrededor del mundo (8). Para el contexto de Colombia, se reportó el primer contagio en marzo del 2020 y para mediados de enero del 2023 se habían confirmado más de 6,354,791 casos, de los cuales 142,385 fallecieron (9). Como era de esperarse, ante una rápida propagación, se implementaron INF para la desaceleración de contagios a través de medidas como el distanciamiento físico, lavado de manos, uso de máscaras, confinamientos totales y parciales, rastreo de contactos, aislamientos, control de aforos, cierre de fronteras, cuarentenas, entre otras (10). Sin embargo, estas medidas restrictivas tienen un efecto social y económico importante, por ejemplo, el cierre de instituciones educativas, de sectores industriales y comerciales ocasionaron desempleo masivo y falta de producción en diferentes países, que amenazaron la economía mundial y que a su vez tuvieron implicaciones en los comportamientos sociales, afectando la salud mental y la seguridad social de la población.

Ante la crisis ocasionada por este patógeno, se pensó en el desarrollo e implementación de una vacuna como medida fundamental de inmunidad colectiva, que redujera la transmisión, muertes y atenuara la crisis social y económica (11,12). Tradicionalmente, el desarrollo de una vacuna oscila entre los 5 y 10 años (2), pero fue en menos de un año y por un trabajo mancomunado entre diferentes países y sectores, que se otorgó el uso de emergencia a la vacuna de ARNm propuesta por Pfizer/BioNTech (1). Una vez la vacuna de Pfizer y otras se encontraban disponibles (AstraZeneca, Sinovac, Moderna, entre otras), se empezaron a implementar los planes de vacunación alrededor del mundo, en donde algunos retos se manifestaban, como por ejemplo, los asociados al desarrollo, producción, distribución y acceso equitativo por restricción en el suministro global, debilidad en los sistemas de compras, planeación y distribución (2). Adicionalmente, Dreser A. (2021) (12)., Kim et al. (2021) (13) y otros autores(14,15), refuerzan las consideraciones de Excler JL et al. (2021), pero además, resaltan la importancia de la adherencia a la vacunación y el acople con otras medidas no farmacológicas para superar la crisis sanitaria por COVID-19.

Colombia y la implementación del plan de inmunización ante el COVID-19, que dio comienzo a mediados de febrero del 2021, no fue exenta de los retos anteriormente mencionados, pues se evidenciaron preocupaciones a través de múltiples comunicados por parte del gobierno nacional y otras entidades, en los que hacían un llamado a la OMS para fortalecer los mecanismos de acceso a la vacuna contra COVID-19 ya que eran insuficientes (16). De igual forma, el gobierno de Colombia hacía énfasis en que ante una reactivación social y económica, se debía mantener la vacunación, conservando las medidas de autocuidado (14), indicando de alguna manera que la inmunización, aunque fundamental, requería ser conjugada con

estrategias no farmacológicas, como el distanciamiento, el control de aforos y el lavado de manos, para un mayor impacto (17).

Sin lugar a duda, los desafíos ante una emergencia sanitaria y ante la implementación de un plan de inmunización que conjuga medidas no farmacológicas, son múltiples. Colombia no reporta evidencia de análisis de escenarios contrafactuales, es decir, de escenarios alternativos que pudieron haberse dado en el pasado y finalmente no ocurrieron durante la implementación del plan de vacunación por COVID-19; considerando la vacuna como intervención farmacológica, junto con medidas de tipo no farmacológico, que respondan a preguntas como: *“¿Cuál hubiera sido la dinámica de mortalidad si se hubiera aumentado la velocidad de vacunación?”*, *“¿Cuál hubiera sido la dinámica de mortalidad ante una mayor restricción de medidas no farmacológicas una vez inicia el plan de vacunación?”*, *“¿Cuál hubiera sido la dinámica de mortalidad ante una apertura escalonada de las intervenciones no farmacológicas durante los primeros 240 días de la implementación del plan de vacunación?”*, *“¿Cuál hubiera sido la dinámica de mortalidad ante la aparición de una cepa predominante más transmisible y una baja restricción en las intervenciones no farmacológicas?”* y además, conjugando algunos de estos escenarios.

Las acciones en salud pública que se tomaron durante la vacunación en el contexto de la pandemia en Colombia, fueron fundamentales para mitigar el impacto por COVID-19; sin embargo, es esencial cuantificar las dinámicas de mortalidad por COVID-19 de diferentes escenarios contrafactuales considerando cambios en las medidas no farmacológicas y vacunación para con parar con la dinámica mortalidad ocurrida en Colombia. En la actualidad se cuenta con herramientas útiles para predecir dinámicas de contagios, analizar brotes, evaluar estrategias en salud pública y evaluar escenarios contrafactuales. Dentro de los más comunes se encuentran los modelos matemáticos epidemiológicos, los cuales han sido precursores en el estudio de epidemias (18,19). El objetivo de este estudio fue implementar un modelo matemático epidemiológico para analizar el efecto de la vacunación e intervenciones no farmacológicas de escenarios contrafactuales optimistas y pesimistas, sobre la mortalidad por COVID-19 en Colombia por grupos etarios. Como objetivos específicos se propone: i) Implementar un modelo matemático epidemiológico de ecuaciones diferenciales que permitan estimar dinámicas de mortalidad en la pandemia por COVID-19 en Colombia. ii) Definir los parámetros del modelo a partir un proceso de optimización de parámetros o información pública y de literatura. iii) Analizar la sensibilidad del modelo modificando algún parámetro previamente definido. iv) Cuantificar diferentes escenarios contrafactuales que estimen la dinámica de mortalidad.

Consideramos entonces que, simular diferentes escenarios contrafactuales cuantificables, desde el inicio del plan de inmunización, permitiría analizar qué tan asertivas fueron las medidas implementadas en Colombia en el marco de una crisis sanitaria a nivel global. Las conclusiones serían un vehículo para orientar a la toma de decisiones y generación de políticas públicas ante el surgimiento de eventos con potencial pandémico alto. Adicionalmente, aportarían para concientizar a la población sobre el aporte que ciertas medidas en salud pública y el efecto que pudieran tener en el control de una epidemia, y el riesgo que se tiene de presentar desenlaces adversos si no se conjugan o aplican.

Métodos:

Modelo matemático

En este estudio, se propuso un modelo matemático epidemiológico de ecuaciones diferenciales ordinarias, que estima los fallecidos por COVID-19. El modelo incorpora la vacunación como medida farmacológica y medidas de tipo no farmacológico adaptado al contexto colombiano. La programación del modelo se realizó en Wolfram Mathematica 12.3, a partir de la representación gráfica del modelo y de las ecuaciones diferenciales disponibles en los artículos propuestos por Keeling et al. (2022) (20) y Moore et al. (2021) (21). El análisis de resultados se elaboró en R versión 4.2.2.

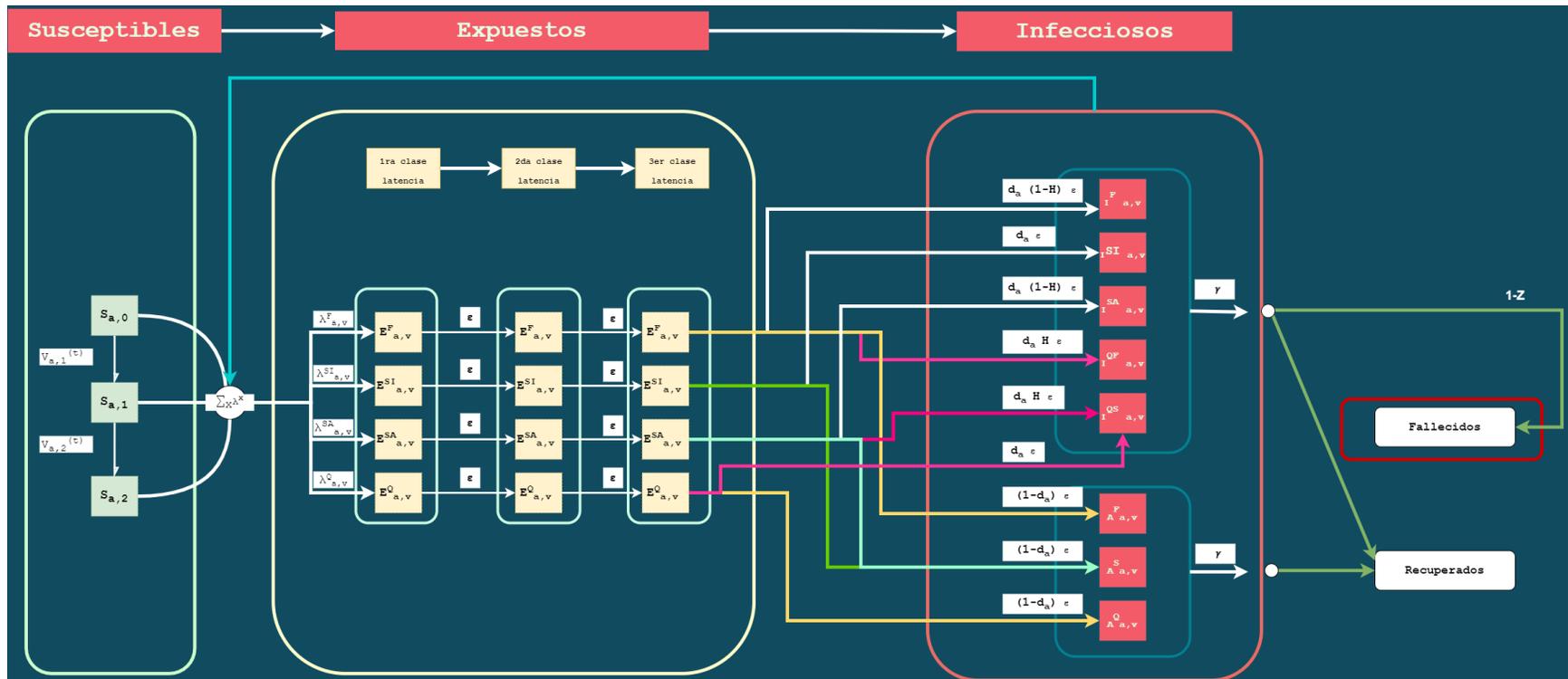
Descripción del modelo

Siguiendo el modelo de izquierda a derecha (ver Figura 1), la población en el modelo está estratificada en diferentes variables de estado: **Susceptibles (S)**, **Expuestos (E)**, **Infecciosos con síntomas (I)** e **Infecciosos asintomáticos (A)**, y dentro de cada una de ellas la población se clasifican por grupos de edad, estado de vacunación y tipo de infección. Este modelo permite una transición de la población de un estado “Susceptible” a “Expuesto” y de “Expuesto” a “Infeccioso”, para posteriormente conducir con diferentes probabilidades a la muerte o recuperación. Este modelo incluyó una estructura de 16 grupos etarios representados con el subíndice “a”, y tres estados de vacunación (sin vacunación, con una o dos dosis) representados por el subíndice “v”. Así por ejemplo $S_{a,v}$ es la población de susceptibles con grupo etario “a” y estado de vacunación “v”. A la edad “a” se vinculan elementos como la probabilidad a mostrar síntomas y ante la infección (ver Figura S2 y S3).

En las ecuaciones y el gráfico del modelo (ver Figura 1), los subíndices de estados (*EstX*) indican el tipo de infección: la primera infección en un hogar (F), una infección posterior de un miembro del hogar sintomático (SI) y una infección posterior en el

hogar de un miembro asintomático (SA). Una proporción de los primeros casos detectados infecciosos sintomáticos en el hogar (H) están en cuarentena (QF) y otros que posteriormente se contagiaron dentro del mismo hogar (QS) a causa del QF (ver Figuras 1 y S1). La estimación de fallecidos no se calculó con base en la variable de estado “Recuperados”, ya que no está explícitamente modelada, sino que se usó un método diferente que está explicado en el apartado **Salida del modelo**.

La dinámica del modelo se da por transiciones dentro de la población del estado “Susceptibles” que están condicionadas por las dosis de vacunas, que puede ser sin dosis, una dosis y dos dosis. Además, hay una conducción de la población susceptible que, en interacción con la población infecciosa, es infectada según cada uno de los $EstX$ para pasar a la variable de estado “Expuestos” (ver Figura S1). La variable de estado “Expuestos” que es equivalente al periodo de latencia para el COVID-19, se divide en 3 subestados. El primer subestado capta la suma de la población infectada proveniente del estado “Susceptibles” según cada estado $EstX$. Posteriormente, la población que estaba en este primer subestado transita al subestado 2 y posteriormente al 3. Luego, la población debe trascurrir al estado infeccioso que puede ser “Infecciosos con síntomas” a través del parámetro d_a o “Infecciosos asintomáticos” a través de $1 - d_a$. De estos dos estados, hay una salida de la población a una tasa de recuperación γ , para determinar a partir de allí la población que fallece.



1

2 **Figura 1. Representación del modelo.** En este esquema se representa un modelo tipo SEI con algunos de sus parámetros. V_a : Tasa
 3 de vacunación con una dosis, λ : Fuerza de infección, ϵ : Tasa de progresión a la enfermedad, d_a : Probabilidad de mostrar síntomas
 4 dependientes de la edad, γ : Tasa de recuperación. Las variables de estados están divididas en **S=** susceptibles según grupo de edad
 5 y estado de vacunación, **E=** expuestos en 3 clases latentes, **I=** infecciosos con síntomas y asintomáticos.

6

7

8

9 La tasa de transmisión está dada a través del parámetro λ que llamaremos “fuerza
10 de infección” (ver ecuación 15 a la 18 y Figura S1 en el material suplementario) que
11 incorpora diferentes elementos: i) Patrones de contacto β^N o β^H , a través de
12 matrices de contacto para el contexto colombiano (22). ii) $\beta_n V$ indica la transmisión
13 del virus y captura cepas más o menos transmisibles. iii) σ_a indica susceptibilidad
14 dependiente de la edad ante la infección. Adicionalmente, se define una reducción
15 de la transmisión por parte de los infecciosos asintomáticos respecto a los
16 sintomáticos, por medio del parámetro τ . Y es dentro del parámetro λ a través de φ
17 en donde se pueden simular efectos de las INF, actuando como un factor en las
18 matrices de contacto para restringir parcial o totalmente los contactos. Se asumen
19 unos valores umbrales de las matrices de contacto del hogar (qh), del trabajo (qw),
20 de las escuelas (qs) y de otros lugares (qo) para los confinamientos estrictos (ver
21 Tabla S2).

22 Salidas del modelo (estimación de fallecidos)

23 Las ecuaciones del modelo permiten estimar el número de pacientes infecciosos
24 con o sin síntomas a lo largo del tiempo, pero no directamente los que fallecen por
25 COVID-19. El cálculo de fallecidos por COVID-19 se obtuvo a través de las salidas
26 de pacientes infecciosos con síntomas:

$$\text{Número de fallecidos } (d) = \sum_{D,a,v} P_a^{IS \rightarrow Muerte} L^{IS \rightarrow Muerte}(d-D) I(D)_{a,v} (1-z) \quad (1)$$

27
28 El número de fallecidos, se estima a partir de $P_a^{IS \rightarrow Muerte}$ que es la probabilidad de
29 muerte una vez se está infectado dependiente del grupo de edad. $L^{IS \rightarrow Muerte}(d-D)$
30 es la distribución de retraso, $I(D)_{a,v}$ infectados del día x por el grupo de edad y la
31 dosis de vacuna. El término $(1-z)$ hace referencia a la eficacia de la vacuna contra
32 la enfermedad grave sin dosis, con una o dos dosis. Las probabilidades según los
33 16 grupos etarios y la distribución de retraso se estimaron a partir de los datos del
34 INS.

36 Ecuaciones del modelo:

37 Susceptibles:

$$\frac{S_{a,0}}{dt} = -(\sum_{EstX} \lambda_{EstX,a,0}) \frac{S_{a,0}}{N_a} - V_{a,1} S_{a,0} \quad (2)$$

$$\frac{S_{a,1}}{dt} = V_{a,1} S_{a,0} - (\sum_{EstX} \lambda_{EstX,a,1}) \frac{S_{a,0}}{N_a} - V_{a,2} S_{a,1} \quad (3)$$

$$\frac{S_{a,2}}{dt} = V_{a,2} S_{a,1} - \left(\sum_{EstX} \lambda_{EstX,a,2} \right) \frac{S_{a,2}}{N_a} \quad (4)$$

$$EstX = \{F, SI, SA, Q\}$$

38 **Expuestos:**

$$\frac{E_{EstX,1,a,v}}{dt} = \lambda_{EstX,a,v} \frac{S_{a,0}}{N_a} - N_m \in E_{EstX,1,a,v} \quad (5)$$

$$\frac{E_{EstX,m,a,v}}{dt} = - N_m \in E_{EstX,m-1,a,v} - N_m \in E_{EstX,m,a,v} \quad (6)$$

$$m = 2, \dots, N_m \quad (N_m = 3)$$

39 **Infeciosos:**

$$\frac{I_{SI,a,v}}{dt} = d_a (1 - h) N_m \in E_{SI,N_m,a,v} - \gamma I_{SI,a,v} \quad (7)$$

$$\frac{I_{SA,a,v}}{dt} = d_a (1 - h) N_m \in E_{SA,N_m,a,v} - \gamma I_{SA,a,v} \quad (8)$$

$$\frac{I_{F,a,v}}{dt} = d_a (1 - h) N_m \in E_{F,N_m,a,v} - \gamma I_{F,a,v} \quad (9)$$

$$\frac{I_{QF,a,v}}{dt} = d_a H N_m \in E_{F,N_m,a,v} - \gamma I_{QF,a,v} \quad (10)$$

$$\frac{I_{QS,a,v}}{dt} = d_a H N_m \in E_{SA,N_m,a,v} + d_a N_m \in E_{Q,N_m,a,v} - \gamma I_{QS,a,v} \quad (11)$$

$$\frac{A_{F,a,v}}{dt} = (1 - d_a) N_m \in E_{F,N_m,a,v} - \gamma A_{F,a,v} \quad (12)$$

$$\frac{A_{S,a,v}}{dt} = (1 - d_a) N_m \in (E_{SI,N_m,a,v} + E_{SA,N_m,a,v}) - \gamma A_{S,a,v} \quad (13)$$

$$\frac{A_{Q,a,v}}{dt} = (1 - d_a) N_m \in E_{Q,N_m,a,v} - \gamma A_{Q,a,v} \quad (14)$$

40 **Fuerzas de infección:**

$$\lambda^F_{a,v} = \beta_n V(t) \sigma_{a,v} \{ \sum_{b,u} (I_{F,b,u} + I_{SI,b,u} + I_{SA,b,u} + \tau(A_{F,b,u} + A_{S,b,u})) \beta N_{b,a} \} \quad (15)$$

$$\lambda^{SI}_{a,v} = \beta_n V(t) \sigma_{a,v} \sum_{b,u} I_{F,b,u} \beta H_{b,a} \quad (16)$$

$$\lambda^{SA}_{a,v} = \beta_n V(t) \sigma_{a,v} \sum_{b,u} A_{F,b,u} \beta H_{b,a} \quad (17)$$

$$\lambda^Q_{a,v} = \beta_n V(t) \sigma_{a,v} \sum_{b,u} I_{QF,b,u} \beta H_{b,a} \quad (18)$$

- 41 El modelo asume que la acción de la vacuna actúa contra la infección y contra la
 42 enfermedad grave, en la reducción de la infección a través del parámetro
 43 $\sigma_{a,1}$ y $\sigma_{a,2}$ (ver Tabla S5 y ecuación 1), y en la reducción de los síntomas graves

44 que conducen al estado de muerte por medio de $1 - Z_2$ (ver Tabla S5 y ecuación
45 15 a la 18).

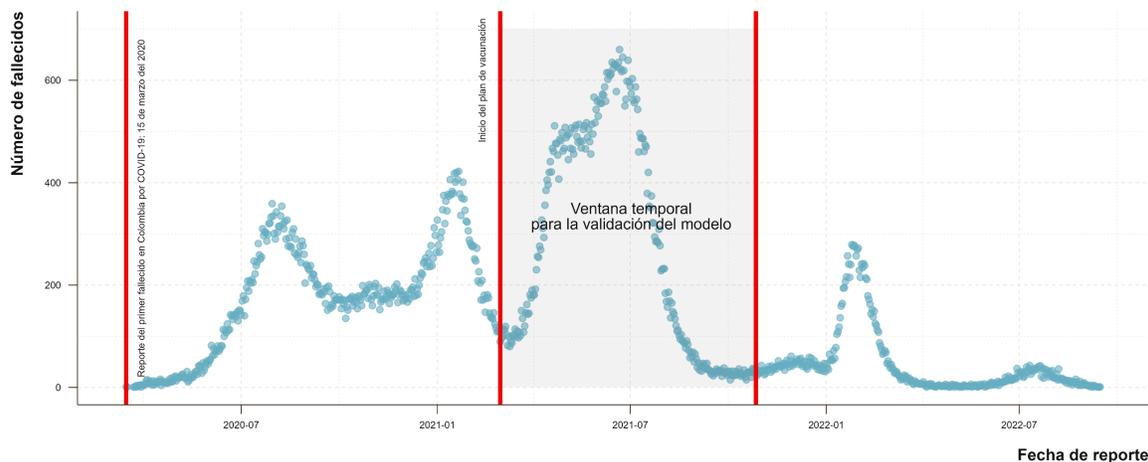
46 Una vez el modelo fue correctamente programado e identificado cada uno de los
47 parámetros, se incorporaron algunos a partir de elaboración propia, basados en
48 fuentes secundarias según los datos individuales del Instituto Nacional de Salud de
49 Colombia (INS) y el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE),
50 y otros tomados de la literatura científica. Algunos parámetros propuestos
51 inicialmente fueron modificados a través de la optimización del modelo al momento
52 de la validación (ver tabla S2).

53 **Validación del modelo y análisis de sensibilidad**

54 La validación consistió en utilizar una serie de parámetros esenciales no
55 modificables y otros flexibles (ver Tabla S2), que permitieron aproximar la dinámica
56 de casos fallecidos reportados por el INS entre el mes de febrero y septiembre del
57 2021 (ver Figura 2), con el fin de tener un escenario válido para simular los
58 escenarios contrafactuales. El análisis de sensibilidad se realizó a partir de la
59 modificación aleatoria de 20 valores en cada uno de los parámetros
60 $V_{a,1}$ y $V_{a,2}$, $\beta_n V(t)$, φ , con el fin de determinar la sensibilidad en el cambio sobre el
61 número de fallecidos. Los parámetros que se modificaron están relacionados con
62 las tasas de vacunación, transmisibilidad del virus e INF.

63 **Propuesta de escenarios contrafactuales para simulación**

64 Se realizaron simulaciones de diferentes escenarios contrafactuales tomando como
65 referencia el inicio del plan de vacunación en Colombia hasta el día 240 de
66 vacunación (ver Figura 2). Para estimar las dinámicas de mortalidad, las
67 simulaciones se llevaron a cabo en tres pasos: Primero, se estimó la dinámica de
68 mortalidad parámetro a parámetro (uni-parámetro), es decir, mientras uno cambiaba
69 los otros conservaban el valor fijo correspondiente al escenario base o validado.
70 Segundo, se simularon escenarios en donde se conjugaron dos parámetros
71 mientras los demás permanecían fijos (bi-parámetro). Tercero, se determinó el
72 mejor escenario de vacunación y de restricción de las INF para simular la llegada
73 de cepas más transmisibles (multiparámetro).



74

75 **Figura 2. Dinámica de mortalidad en Colombia.** Fallecidos por COVID-19 desde el
 76 primer reporte hasta septiembre del 2022. El espacio entre las dos líneas rojas intermedias,
 77 es la ventana temporal que se va a tener como referencia para validar el modelo y
 78 posteriormente proponer los escenarios contrafactuales.

79 Los escenarios contrafactuales fueron simulados bajo los parámetros asociados a
 80 la velocidad de vacunación a través del parámetro $V_{a,1}$ para la primera dosis, del
 81 $V_{a,2}$ para la segunda dosis, las restricciones en las INF a través φ y los cambios en
 82 la transmisión del virus por medio de $\beta_n V$.

83 Escenarios uni-parámetro

84 Para el primer paso, se simularon escenarios optimistas y pesimistas para cada uno
 85 de los parámetros mencionados previamente. Se fijaron los parámetros del modelo
 86 de acuerdo al escenario validado o base, mientras se iteraban, por ejemplo,
 87 diferentes escenarios para vacunación. Para la velocidad de vacunación se asumió
 88 una administración optimista de 100 mil, 150 mil, 180 mil y 200 mil dosis diarias y
 89 como escenarios pesimistas 0 dosis, 10 mil, 50 mil y 70 mil dosis diarias. Para las
 90 INF se propuso como escenario optimista una restricción total del 100% en los
 91 contactos por parte de la población, reduciendo progresivamente a escenarios del
 92 80% y 60%, y como escenario pesimista, se simularon escenarios más flexibles, en
 93 donde los contactos de la población se restringieron a 40%, 20% y, por último, un
 94 escenario sin ningún tipo de restricción. Para el parámetro de transmisión, se
 95 asumieron cepas 20%, 40%, 60% y 80% más transmisibles respecto al parámetro
 96 del escenario base (ver Tabla S6).

97 Escenarios bi-parámetro

98 En un segundo paso, se plantearon escenarios contrafactuales de vacunación
 99 pesimistas, intermedios y optimistas. Para el escenario pesimista en vacunación se

100 propuso una distribución de 30 mil dosis diarias con una restricción constante del
101 80% de las INF hasta el día 60, a partir del cual la restricción se disminuyó a un 20%
102 manteniéndose constante hasta el día 240. Este mismo escenario de dosis y
103 restricción se itera hasta el día 120, 180 y 240, obteniendo finalmente cuatro
104 estimaciones de fallecidos correspondientes a los cuatro puntos de corte del tiempo.
105 También se simuló un escenario pesimista con las mismas características aplicando
106 una restricción inicial del 60% obteniendo otras cuatro estimaciones de fallecidos. Y
107 como último escenario pesimista se usaron las mismas características, aplicando
108 una restricción inicial del 40%, estimando otras cuatro dinámicas de fallecidos, para
109 un total de 12 estimaciones para el escenario pesimista.

110 Para el escenario de vacunación intermedio se propusieron las mismas condiciones
111 descritas en el párrafo anterior, pero con un suministro diario de 90 mil dosis,
112 obteniendo 12 estimaciones para este escenario. Y para el escenario optimista un
113 suministro de 150 mil dosis diarias, para otras 12 estimaciones de fallecidos. Estos
114 tres escenarios (pesimista, intermedio y optimista) dieron como resultado un total
115 de 36 posibles escenarios contrafactuales estimando la dinámica de fallecidos.

116 Adicionalmente, se propusieron escenarios en donde se aplicaron los mismos
117 elementos de vacunación optimistas, intermedios y pesimistas propuestos en este
118 apartado, pero con una propuesta de restricciones escalonadas que iniciaron en
119 80% en el día 0 de simulación, disminuyendo progresivamente hasta un 40% al
120 cumplirse el día 60. Esta misma dinámica se repitió, pero llegando hasta los días
121 120, 180 y 240. Esto quiere decir que, para cada punto de corte en el tiempo, se
122 obtuvieron 3 dinámicas de mortalidad más la del escenario base para su
123 comparación, para un total 12 escenarios (ver Tabla S6).

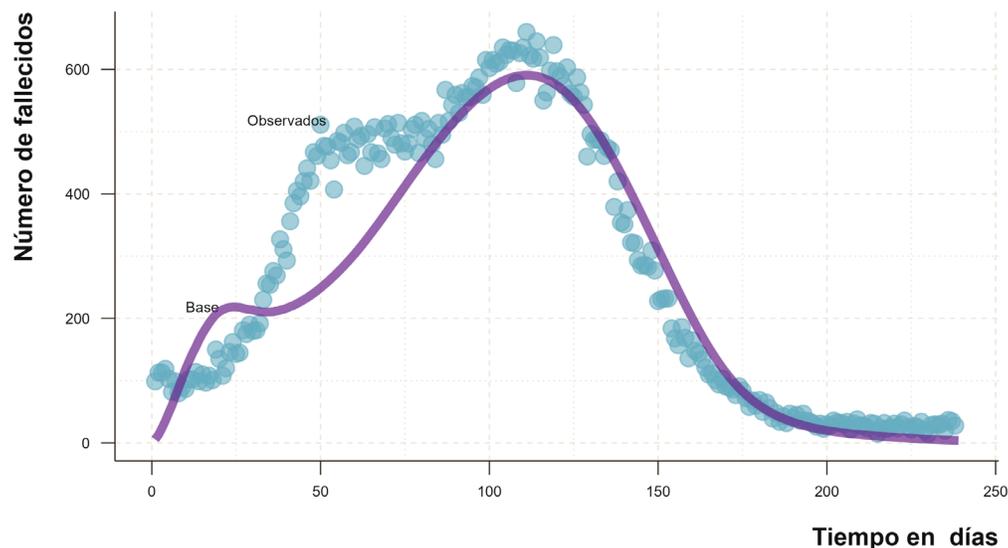
124 **Escenarios multi-parámetro**

125 Para finalizar, se propusieron escenarios considerando una vacunación con 150 mil
126 dosis diarias y restricción del 80% para las INF de forma permanente durante los
127 240 días de simulación, iterando por cepas 20%, 40%, 60% y 80% más
128 transmisibles a la del escenario base. Además, estos mismos escenarios se
129 plantearon para el escenario validado con las dosis reportadas por el INS (ver Tabla
130 S2). Para todos los escenarios se hizo representación gráfica por medio de la curva
131 epidémica y se determinó el valor absoluto de fallecidos y la diferencia relativa en
132 relación con el escenario validado (ver Tabla S6).

133 **Resultados:**

134 Validamos el modelo a través de múltiples procesos de optimización comparando la
135 predicción del modelo con los datos reportados por el INS desde el inicio del plan

136 de vacunación (día cero, Figura 3) hasta septiembre del 2022 (día 240, Figura 3).
 137 Se obtuvo una curva epidémica cualitativamente similar a la de la curva de fallecidos
 138 en Colombia, con una diferencia del 9% en el total de fallecidos entre lo observado
 139 y lo estimado. Este escenario se tomó como referencia para las simulaciones de los
 140 escenarios contrafactuales (ver Figura 3) y a partir de estos, las estimaciones de las
 141 curvas epidémicas, total de muertes absolutas y el porcentaje de muertes evitadas.
 142 La línea purpura de la Figura 3 indica el modelo validado. El conjunto de valores de
 143 cada uno de los parámetros con el que fue validado el modelo está descrito en la
 144 Tabla S1. El análisis de sensibilidad evidenció correlaciones lineales fuertes de -
 145 0.89 para los parámetros asociados a $V_{a,1}$ y $V_{a,2}$, de 0.99 para $\beta_n V$ y de -0.99 para
 146 φ , indicando un modelo altamente sensible con estimaciones de mortalidad
 147 plausibles ante cambios en los parámetros asociados a la velocidad de vacunación,
 148 cepas más transmisibles e INF (ver Figura S4).



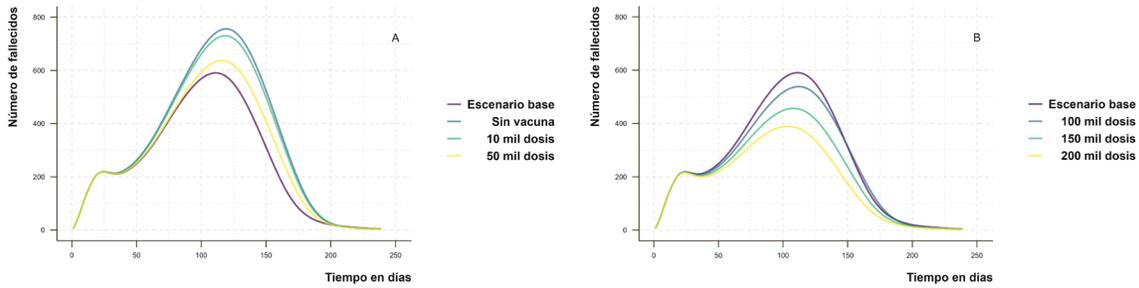
149

150 **Figura 3. Validación del modelo.** Este esquema representa la validación del modelo. Los
 151 círculos de color azul representan el reporte de fallecidos. La línea continua de color púrpura
 152 representa la estimación del modelo, la cual será tomada como referencia para la
 153 simulación de diferentes escenarios contrafactuales.

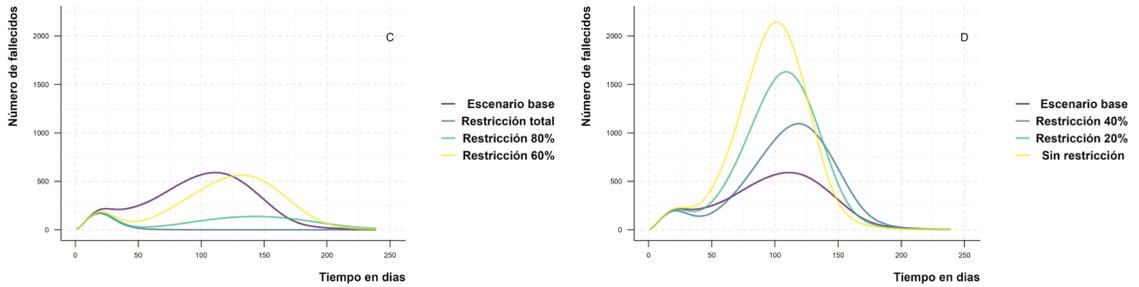
154 **Resultados de escenarios uni-parámetro.** Dentro de los primeros escenarios
 155 contrafactuales uni-parámetro, se definió la ausencia de un plan de vacunación
 156 mientras el resto de los parámetros se conservaron fijos, es decir, se asumió que
 157 desde mitad de febrero y durante los 240 días de simulación posteriores, no hubo
 158 vacunación, evidenciando un aumento de un 28.3% en los fallecidos totales con
 159 respecto al escenario base. Para algunos escenarios pesimistas, se observó un
 160 aumento del 24.4% ante un plan de vacunación que implementó 10 mil dosis diarias,
 161 de 10.3% ante 50 mil dosis diarias y de 3.8% ante 70 mil dosis al día (ver Figura 4

162 panel A). De manera opuesta, se estima que las muertes evitadas ante escenarios
 163 optimistas, en donde el plan de vacunación sobrepasó el promedio de las vacunas
 164 impuestas por el INS de Colombia, hubieran sido de un 29% menos ante 200 mil
 165 dosis diarias, de un 24.8% menos ante 180 mil dosis diarias, de un 18.0% menos
 166 ante 150 mil dosis diarias y de un 5.1% menos ante 100 mil dosis diarias (ver Figura
 167 4 panel B). Las diferencias relativas para vacunación se pueden ver en la Figura 4
 168 panel E, barras de color salmón.

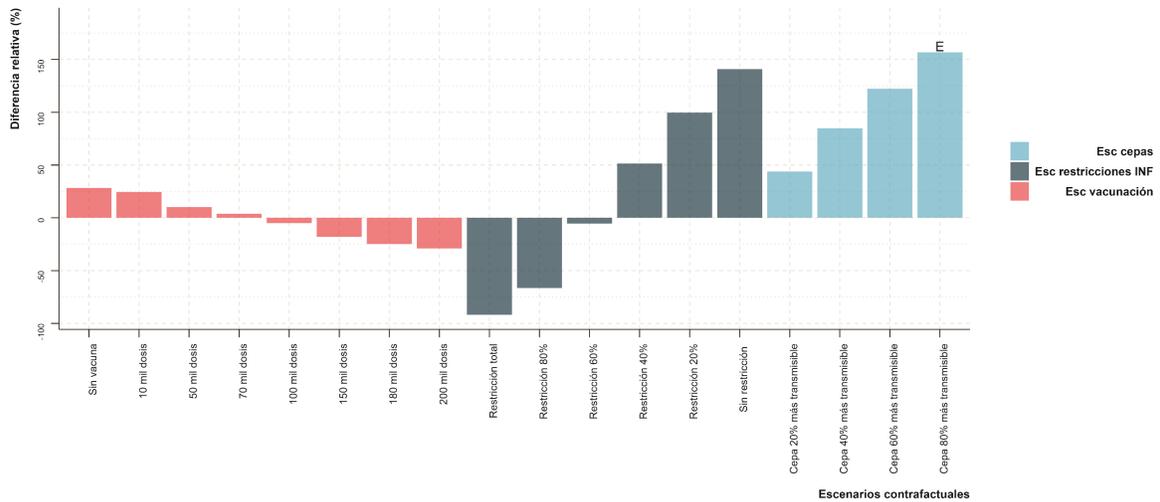
169



170



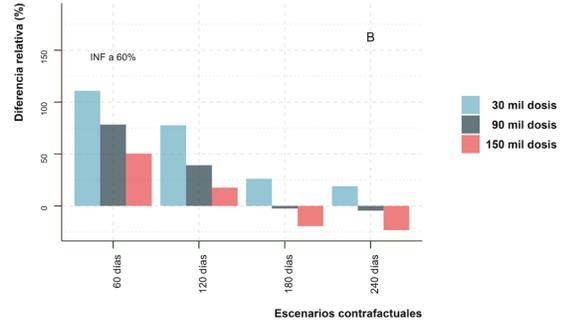
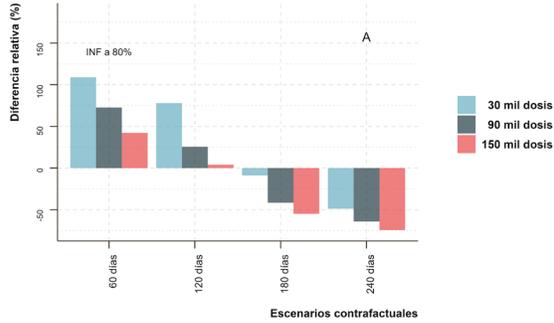
171



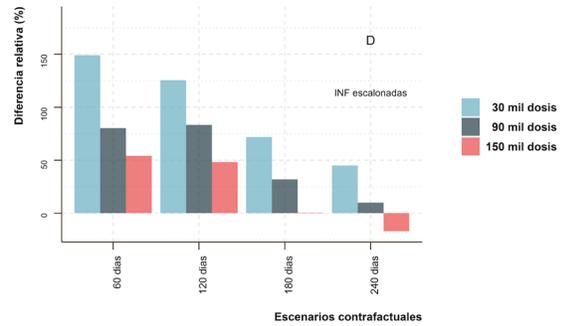
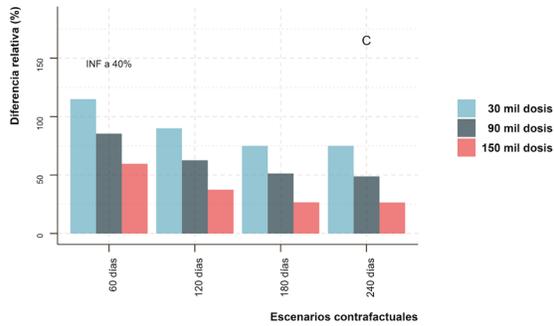
172 **Figura 4. Estimaciones uni-parámetro de fallecidos por COVID-19.** El panel A muestra
173 las estimaciones optimistas de vacunación, y el B, las pesimistas para este mismo
174 parámetro. El panel C muestra estimaciones optimistas de INF, y el D las pesimistas. El
175 panel E muestra la diferencia relativa entre los escenarios contrafactuales respecto a los
176 fallecidos del escenario base para vacunación, INF y cepas más transmisibles.

177 En las proyecciones de fallecidos ante cambios en las restricciones de las INF,
178 donde los parámetros restantes obedecen al escenario base, se estimó de manera
179 optimista una reducción del 91.9% en los fallecidos ante un escenario contrafactual
180 de restricción total de las INF (100%) en donde se evitó de cualquier manera el
181 contacto entre la población. Para los escenarios optimistas en donde la restricción
182 fue del 80% y 60%, la reducción de fallecidos fue 66.5% y del 5.5% respectivamente
183 (ver Figura 4 panel C). Las curvas epidémicas para estos escenarios optimistas
184 presentan un retraso y un aplanamiento de la curva notable en relación al escenario
185 base. En la Figura 4 panel D, se evidencian las proyecciones para escenarios sin
186 restricción de las INF, con restricción del 40% y del 20%, lo cual implicaría un pico
187 anticipado y un aumento de la mortalidad en un 140.9%, del 99.7% y del 51.4%
188 respectivamente. Para finalizar, se obtuvo que, ante la llegada de cepas 20%, 60%
189 y 80% más transmisibles, el aumento de fallecidos pudo estar alrededor del 43.8%,
190 122.4% y 156.8% respectivamente (ver Tabla S7 y Figura S5 C). Las estimaciones
191 uni-parámetro reflejan que la reducción de fallecidos es mayor ante escenarios
192 optimistas de INF en donde las restricciones son severas, que ante escenarios
193 optimistas de vacunación.

194 **Resultados de escenarios bi-parámetro.** El efecto de intervenciones no
195 farmacológicas constantes a un 80% (Figura 5 panel A) y a un 60% (Figura 5 panel
196 B) hasta los 240 días después del inicio de vacunación, surten una reducción en la
197 mortalidad en los escenarios con 30 mil, 90 mil y 150 mil dosis diarias, excepto para
198 el escenario con 30 mil dosis para INF del 60% (ver Tabla S10). De igual forma se
199 evidencia una reducción de muertes al día 180 para el nivel de restricción de 80%
200 representado en la Figura 5 panel A; sin embargo, el efecto se pierde para el
201 escenario pesimista de vacunación de 30 mil dosis con el punto de corte de 180
202 días. Las restricciones de INF, ya sean severas (80%), moderadas (60%) o flexibles
203 (40%), que permanezcan hasta los días de corte 60 o 120, aumentan la proporción
204 de fallecidos (ver Figura 5 panel A y B a 60 y 120 días). Los escenarios menos
205 favorables fueron los representados en la Figura 5 panel C, que indican restricciones
206 flexibles (40%) de las INF en los diferentes puntos de corte para los 3 escenarios
207 de vacunación. Para identificar la diferencia relativa de cada uno de los escenarios
208 bi-parámetro diríjase al material suplementario Tabla S10-S11 y a las figuras S6, S7
209 y S8.



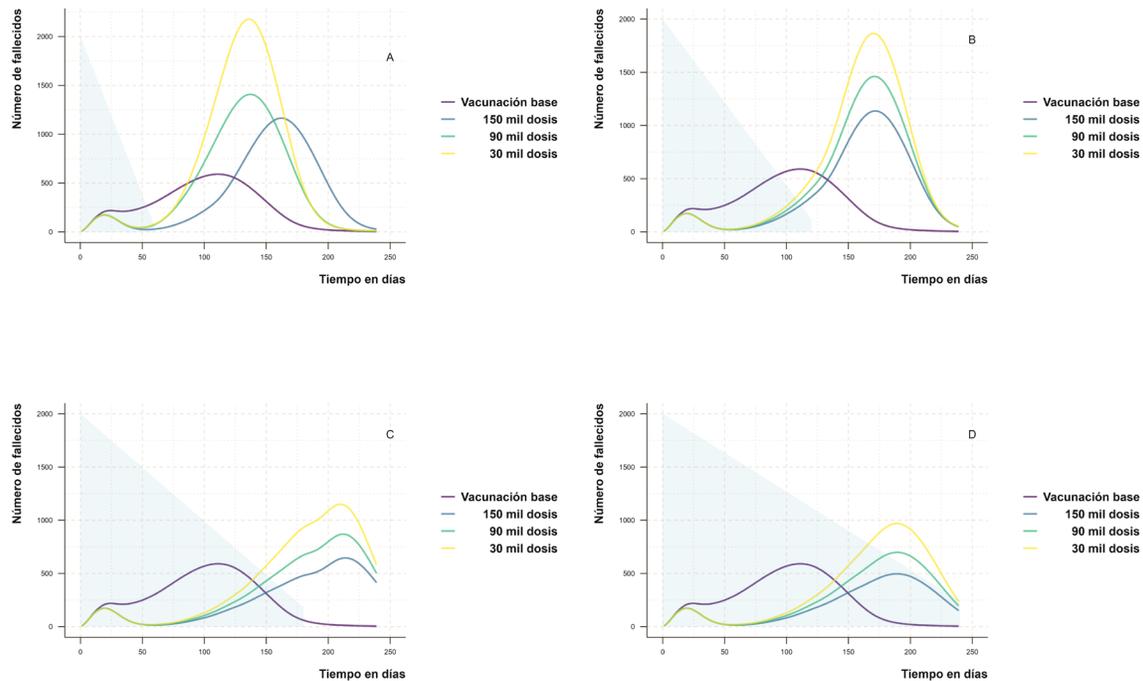
210



211

212 **Figura 5. Diferencia relativa entre las estimaciones en relación al escenario base.** Esta Figura
 213 representa la diferencia relativa de fallecidos obtenidos de las simulaciones comparadas con el
 214 escenario base. El panel A representa una restricción constante de las INF al 80% que van hasta el
 215 día 60, 120, 180 y 240 para los escenarios de vacunación optimista, intermedio y pesimista. Para el
 216 panel B y C el nivel de restricción en las INF son de 60% y 40% respectivamente. Para el panel D
 217 representan las medidas de INF escalonadas con los mismos días de cortes para los mismos
 218 escenarios de vacunación.

219 Ante escenarios contrafactuales en donde las aperturas de las INF no eran
 220 constantes sino escalonadas, solo se evidenció reducción de la mortalidad cuando
 221 estas intervenciones llegaron hasta el día 240. Este efecto está condicionado a un
 222 alto número de vacunas día (150 mil) llevando la mortalidad a una reducción 17.2%
 223 (ver Tabla S11 y Figura 6 panel D) respecto al escenario base. En ninguno de los
 224 escenarios restantes presentados en la Figura 6 panel D o Tabla S11, se observa
 225 una reducción relativa de la mortalidad, al contrario, se observan aumentos hasta
 226 del 115%.

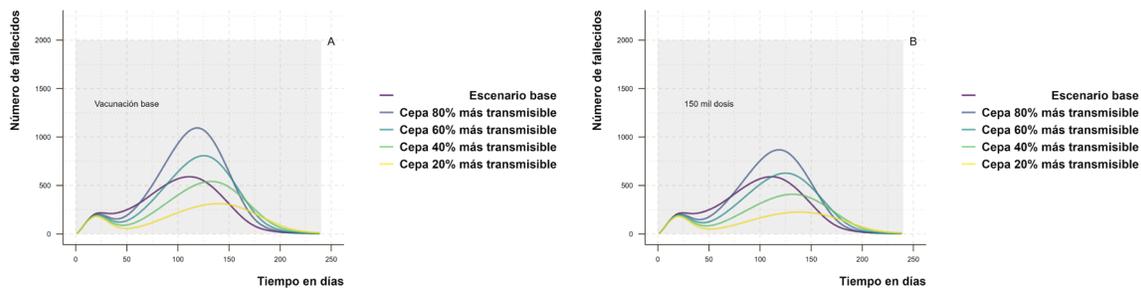


227

228

229 **Figura 6. Estimaciones de fallecidos por COVID-19 con medidas de INF escalonadas.**
 230 Esta Figura representa la combinación de las INF de manera escalonada para 150 mil, 90
 231 mil y 30 mil dosis. El panel A representa una apertura de las restricciones de las INF al día
 232 60, el panel B al día 120, el panel C al día 180 y el D al día 240. Las medidas son altamente
 233 restrictivas al día cero y se van flexibilizando hasta los diferentes puntos de corte.

234 **Resultados de escenarios multi-parámetro.** Una vez se identificó el mejor
 235 escenario de vacunación y de medidas de INF se incorporó la llegada de cepas más
 236 transmisibles. En la Figura 7 panel A, se representa el escenario validado, en donde
 237 la vacunación fue la estipulada para el escenario base, modificando las INF a
 238 medidas restrictivas del 80% de manera permanente durante los 240 días de
 239 simulación, evidenciando un exceso de fallecidos para las cepas 80 y 60% más
 240 transmisibles. Por último, en el panel B de la Figura 7, se propusieron los mismos
 241 escenarios de cepas más transmisibles, pero para un escenario de vacunación de
 242 150 mil dosis diarias con restricciones permanentes de las INF del 80% durante los
 243 240 días de simulación, observando solo un aumento en la mortalidad ante la
 244 llegada de una cepa 80% más transmisible que la que circuló para el escenario
 245 base. Diríjase a la tabla S12 y S13 para identificar la diferencia absoluta y relativa
 246 de los diferentes escenarios para las cepas más transmisibles.



247

248 **Figura 7. Estimaciones de fallecidos por COVID-19 con medidas INF estrictas y**
 249 **constantes.** El panel A representa las estimaciones de fallecidos en donde la vacunación
 250 es la correspondiente al escenario base con INF del 80% para cada una de las cepas. El
 251 panel B indica las estimaciones de fallecidos en donde la vacunación es de 150 mil dosis
 252 con INF del 80% para cada una de las cepas.

253 **Discusión**

254 El propósito para dar fin a una epidemia es buscar llegar a una inmunidad colectiva
 255 y cortar la cadena de transmisión de los patógenos (23). Esta se puede dar mediante
 256 la vacunación, acompañada de mecanismos para evitar infecciones naturales, los
 257 cuales pueden ser a través de INF, que ayuden a aumentar la inmunidad individual
 258 de forma segura, reducir la transmisión y así establecer una inmunidad colectiva,
 259 disminuyendo las cifras de contagios y muertes.

260 Los modelos matemáticos epidemiológicos son un medio para la comprensión de
 261 dinámicas de las epidemias, estimando la mortalidad, contagios, determinar niveles
 262 de inmunidad y evaluar estrategias en salud pública (21). Esta investigación, se
 263 centra en el análisis de simulaciones teóricas de escenarios contrafactuales una vez
 264 inició el plan de vacunación en Colombia. El modelo propuesto se aproxima
 265 adecuadamente a la dinámica de fallecidos reportadas por el INS. Se espera que,
 266 a través de los resultados de este estudio, se permita ver el efecto de cambios en
 267 la vacunación e INF, que oriente a decisiones futuras, ante eventos con potencial
 268 pandémico alto.

269 Esta investigación reafirma según las estimaciones, que la vacunación y las INF en
 270 Colombia tuvieron un efecto protector sobre la población. Aunque la vacunación en
 271 Colombia para COVID-19 fue una estrategia fundamental para dar control a los
 272 contagios y a la mortalidad, teóricamente ante planes más optimistas con
 273 despliegues de vacunación más amplios, se hubiera tenido un menor número de
 274 fallecidos. Por ejemplo, según las estimaciones realizadas por el modelo propuesto
 275 en esta investigación, para el escenario más optimista de vacunación (150 mil dosis)

276 e INF altamente restrictivas, se hubieran disminuido las muertes de manera
277 importante hasta en un 75% (15,520 personas) en relación al escenario base.

278 Los resultados de nuestra investigación son cuantitativa y cualitativamente
279 semejantes a otras investigaciones en donde se propusieron estimaciones similares
280 a través de modelos matemáticos tipo SIR con diferentes variaciones: Kurmi S y
281 Chouhan U. (2022) sugirieron que ante una expansión en los programas de
282 vacunación para COVID-19, se reduciría considerablemente el número de casos
283 confirmados y muertes (24). De igual manera, Amaku M et al. (2021) a través de la
284 propuesta de un modelo tipo SEIR, concluyó que Sao Paulo y Brasil ante un
285 suministro alto de vacunas, podrían haber evitado más de 112 mil muertes (25). Li
286 M et al. (2022) mostraron que la carga de muertes disminuyó con el aumento de un
287 40% en la tasa de vacunación para Nueva York, como producto de diferentes
288 estimaciones (26). Las conclusiones de estas investigaciones previamente
289 mencionadas, se asemejan a las de este estudio, por ejemplo, los escenarios en
290 donde se modificó la velocidad de vacunación a dosis diarias entre 100 mil a 200
291 mil (por encima de las del escenario base), mostraron una reducción de la
292 mortalidad entre un 5% a un 29%. Para el escenario en donde se asumió un
293 suministro de 150 mil dosis diarias con INF de 60% y 80% las cuales permanecieron
294 durante todo el periodo de tiempo de simulación, se redujo la mortalidad en un 23%
295 y 74%, respectivamente.

296 De igual manera, Li M et al. (2022) determinaron que hay un aporte fundamental en
297 la reducción de la mortalidad cuando se implementan INF por sí solas (26), lo cual
298 concuerda con los resultados obtenidos en esta investigación, en donde se observó
299 que ante el escenario uni-parámetro, en donde la vacunación permaneció fija (valor
300 de escenario base) con cambios en las INF, los escenarios de restricciones del 60%,
301 80% y del 100% llevarían a reducciones en la mortalidad de 5%, 66% y 91%,
302 respectivamente. Auger et al. (2020) determinaron el efecto del cierre de escuelas
303 en EEUU como INF, obteniendo una reducción de mortalidad del 58% (27),
304 semejante al 66% de reducción encontrado en esta investigación, ante el escenario
305 de restricción del INF de 80% y vacunación correspondiente al escenario base.

306 También se identificó que ante escenarios en donde interactúan las INF altamente
307 restrictivas y constantes, durante un periodo de tiempo prolongado en su
308 implementación, acompañado con altas tasas de vacunación, la reducción en la
309 mortalidad por COVID-19 es considerable. En los mejores escenarios propuestos
310 en esta investigación, en donde la vacunación fue capaz de mantener un suministro
311 diario de 150 mil dosis con restricciones altas de INF constantes del 80% y 60% que
312 se mantuvieron durante un periodo de 240 días, se estimó una reducción en la
313 mortalidad en un 23% y 75%, respectivamente, similar a lo reportado por Diarra M

314 et al. (2022) que determinó un efecto benéfico cuando se conjugó la vacunación con
315 las intervenciones no farmacológicas sobre la mortalidad y contagios en Senegal
316 (28). Este mismo autor, además propone que ante escenarios con vacunas
317 limitadas, pero con permanencia en las restricciones de INF, se puede evitar una
318 proporción mayor de casos y muertes (28), semejante a lo evidenciado para el caso
319 colombiano a partir nuestras simulaciones, donde ante el escenario contrafactual
320 de un suministro pesimista de vacunación (30 mil dosis) pero con restricciones
321 permanentes de las INF del 80% a 240 días, se podría haber llevado la mortalidad
322 a una reducción del 49%, respecto al escenario base.

323 De igual manera, Moore et al. (2021) indica a través de sus resultados que se debe
324 ser cauto con la relajación temprana de las INF, aunque hayan altas tasas de
325 vacunación, ya que esto puede precipitar una gran ola de infecciones y en
326 consecuencia, muertes (29). Sonabend R et al. (2021) destaca según su análisis, el
327 beneficio de la vacunación temprana y accesible, antes de que se levanten las INF
328 (30). Según las estimaciones de esta investigación y de las anteriormente
329 mencionadas, es importante que ante eventos similares al COVID-19, se
330 compensen las bajas tasas de vacunación con niveles altos y permanentes de
331 restricciones de las INF para reducir las cifras de fallecimientos.

332 A diferencia de las medidas de INF constantes, las escalonadas en nuestro estudio
333 presentaron un menor efecto en la mortalidad, visibilizando una anticipación del pico
334 de la curva de fallecidos (29), similar a lo evidenciado en EEUU en donde se propuso
335 una relajación de las INF en diversos estados del país, con tasas muy bajas de
336 vacunación, lo cual aumentó los contagios, ingresos hospitalarios y muertes (31).
337 De manera opuesta a lo ocurrido en EEUU, Israel ante la presencia de una tercera
338 ola, y en donde la vacunación aún no había iniciado, implementó serie de
339 restricciones severas (no hubo reapertura de escuelas, ni lugares de trabajo no
340 esenciales, una restricción en la movilidad de los residentes que viajaban más de
341 1000 metros de su lugar de residencia, multas por evadir las restricciones, entre
342 otras), empezando una reapertura escalonada hasta después del 7 de febrero del
343 2021, en donde ya aproximadamente el 50% de la población tenía al menos una
344 dosis de la vacuna, dando como resultado indicadores muy bajos de cuadros
345 clínicos graves y mortalidad (32).

346 Por último, se probó que la llegada de una cepa 80% más transmisible para el
347 escenario base de vacunación, pudo ocasionar un aumento de fallecidos en un
348 156%, pero si se hubieran implementado unas INF altas y constantes, este
349 porcentaje habría alcanzado solo un 53%, y si, además, se hubiera propuesto un
350 escenario optimista de vacunación (150 mil dosis), este no habría superado el 28%.
351 El efecto de dosis altas de vacunación y restricciones severas ante cepas 20%, 40%

352 y 60% más transmisibles, mostró en este estudio un efecto protector, lo cual va en
353 armonía con lo mencionado por Sonabend R et al. (2021), que concluye que la
354 vacunación por sí sola, en ausencia de INF, podría ser insuficiente para controlar
355 cepas más transmisibles, incluso con una alta cobertura de vacunación (30).

356 Es claro que, en principio, la mayoría de los países presentaron dificultad para llegar
357 a la inmunidad colectiva por la limitación en la adquisición de biológicos en el marco
358 de la crisis sanitaria por COVID-19 a nivel global, en donde los menos afectados
359 fueron aquellos con mayor nivel de riqueza y aquellos que tenían algún tipo de
360 injerencia sobre las empresas que desarrollaron las vacunas (33). Colombia fue
361 exenta de este último grupo de países. Los resultados de este estudio deberían
362 motivar a Colombia a tener una independencia en el desarrollo de medicamentos y
363 vacunas. Tedros Adhanom, menciona que, “La pandemia de COVID-19 ha
364 demostrado que depender de unas pocas empresas para suministrar bienes
365 públicos globales es limitante y peligroso” (34). No se puede seguir teniendo
366 dependencia exclusiva de actos filantrópicos, colaborativos, de mecanismos
367 internacionales o de potencias mundiales para adquirir medicamentos o vacunas
368 ante nuevos eventos epidémicos. Para ello es necesario fomentar el crecimiento
369 económico del país, la formación de personal capacitado, infraestructura con
370 estándares de calidad y voluntad política, que permita llegar a tener un desarrollo
371 de medicamentos a gran escala.

372 La efectividad de las INF no depende solo del tipo de intervención, sino que en
373 términos de adherencia, es fundamental entender que no todos los territorios y sus
374 poblaciones pueden dar cumplimiento a estas, por razones diversas (35). Jamaica,
375 por ejemplo, presentó dificultades en el cumplimiento al distanciamiento físico y al
376 lavado de manos, ya que estas comunidades están organizadas en asentamientos
377 informales y se carece de saneamiento básico (36). Colombia es un país inequitativo
378 y con una distribución de servicios básicos desiguales, lo cual promueve
379 circunstancias que no incentivan a un acatamiento de las recomendaciones en salud
380 pública. Adicionalmente, un alto porcentaje de hogares en condición de pobreza
381 dependen de un adulto que tiene como actividad laboral un trabajo informal (37).
382 Colombia debe construir una sociedad más justa y equitativa, que ante eventos
383 futuros tipo COVID-19, la población pueda dar cumplimiento a las INF que se
384 implementen y se acompañen con planes de vacunación amplios, acelerados y
385 equitativos. Es fundamental reconocer que el suministro de medicamentos y
386 vacunas por sí solos es esencial mas no una solución (34).

387 **Conclusiones**

388 Según las estimaciones de nuestro modelo, el plan de vacunación para COVID-19
389 en Colombia, desde su implementación hasta el mes de septiembre, fue eficaz,

390 evidenciando que la vacuna, sin lugar a duda, es fundamental ante eventos con
391 potencial pandémico alto. Sin embargo, al conjugarlo con las INF altamente
392 restrictivas, se obtuvo una mayor efectividad sobre la mortalidad, reduciendo las
393 muertes hasta en un 74% (15,520 personas). Además, si las INF hubieran
394 permanecido constantes a través del tiempo, con unas tasas de vacunación más
395 altas, el resultado hubiera sido un número de fallecidos mucho menor. Por otro lado,
396 las INF escalonadas tienen una efectividad menor que las INF constantes y
397 altamente restrictivas. No obstante, relajar las INF, ya sean constantes o
398 escalonadas, puede generar un aumento importante en la mortalidad.

399 La mortalidad por COVID-19 ante cepas más transmisibles, puede reducirse de
400 manera considerable con INF más restrictivas, pero podría ser mayor ante
401 escenarios de vacunación más optimistas.

402 **Limitaciones y perspectivas**

403 Los modelos matemáticos son una representación de un fragmento de la realidad,
404 por lo tanto, brindan una comprensión limitada. Este modelo aplicado a la pandemia
405 por COVID-19, tiene unos supuestos importantes que deben tenerse en cuenta para
406 la interpretación de sus resultados. Primero, el suministro de vacunas es
407 homogéneo para los 16 grupos etarios. Segundo, la población que se recupera no
408 es conducida nuevamente a la población susceptible. Tercero, no se consideran
409 cambios demográficos como nacimientos o muertes por otras causas. Cuarto, se
410 considera una inmunidad permanente al momento de recibir la vacuna. Y quinto, el
411 modelo considera el efecto de la vacuna como inmediato.

412 El modelo implementado en esta investigación tiene una gran versatilidad y puede
413 ser aplicado a diferentes eventos de tipo infeccioso; sin embargo, se podrían
414 mejorar elementos constitutivos de este.

415

416

417 **Recomendaciones**

418

419 Tener cuantificación de escenarios contrafactuales de vacunación e INF, una vez
420 inició el plan de inmunización en Colombia, podría quedar como precedente para
421 contribuir en la generación de políticas públicas alrededor de lo que implicaría un
422 nuevo evento epidémico, desde la forma de implementar algunas medidas en salud
423 pública hasta la generación de iniciativas que garanticen un desarrollo de vacunas,
424 medicamentos y que mejoren las condiciones estructurales de la sociedad
425 colombiana. Es importante también que se reconozcan las utilidades de los
426 sistemas dinámicos y la modelación matemática, para fomentar la consolidación de

427 grupos de investigación en estas metodologías emergentes en salud, que aporten
428 a una mejor comprensión de diferentes fenómenos.

429

430 **Declaración de disponibilidad de los datos:**

431

432 El código del modelo se encuentra disponible y puede ser consultado en GitHub en
433 el siguiente enlace: <https://github.com/IgnacioMendozaC/Modelo-matem-tico.git>.

434 Todos los autores aceptan la publicación del código para que se haga
435 reproducibilidad de los análisis reportados.

436

437 **Declaración ética**

438

439 El Comité de Ética de la Investigación (CEI) de la Facultad Nacional de Salud
440 Pública Héctor Abad Gómez, en la sesión 288 del 24 de junio de 2022 otorgó el aval
441 ético a esta investigación en categoría de riesgo mínimo utilizando fuentes de datos
442 secundarias mediante uso de TICs.

443

444 **Contribución de los autores:**

445 Todos los autores contribuyeron en la conceptualización de la propuesta de
446 investigación. **Soporte de datos:** OM. **Programación del modelo:** OM y BR.
447 **Redacción preparación del borrador:** OM. **Redacción, revisión y edición:** OM,
448 PD, BR. **Visualización y análisis de la información:** OM. **Supervisión:** PD, BR.
449 Todos los autores contribuyeron en la construcción de la versión final del artículo y
450 aprueban el envío.

451 **Conflicto de interés**

452 Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier
453 relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto
454 de interés.

455 **Financiación**

456 Esta investigación no recibió ningún tipo de recurso económico para su desarrollo.
457

458 **Abreviaturas**

459 COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019

460 INF: Intervenciones no farmacológicas

461 INS: Instituto Nacional de Salud de Colombia

462 DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas

463 **Agradecimientos**

464 Los autores agradecen al grupo de Epidemiología y al grupo de Fundamentos y
465 Enseñanza de la Física y Sistemas Dinámicos (FEnFisDi) de la Universidad de
466 Antioquia, por sus aportes en la programación del modelo, enseñanza sobre
467 Sistemas Dinámicos y el uso de los servidores para el análisis de la información.

468 **Referencias**

- 469 1. Piret J, Boivin G. Pandemics Throughout History. *Frontiers in Microbiology*
470 [Internet]. 2021 [citado 15 de enero de 2023];11. Disponible en:
471 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.631736>
- 472 2. Excler JL, Saville M, Berkley S, Kim JH. Vaccine development for emerging
473 infectious diseases. *Nat Med.* abril de 2021;27(4):591-600.
- 474 3. Gullot CC, Serpa GR. Principales pandemias en la historia de la humanidad.
475 *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. 21 de junio de 2020 [citado 15 de enero
476 de 2023];92(0). Disponible en:
477 <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1183>
- 478 4. Morens DM, Fauci AS. Emerging Infectious Diseases: Threats to Human Health
479 and Global Stability. *PLoS Pathog.* 4 de julio de 2013;9(7):e1003467.
- 480 5. Ledermann D. W. El hombre y sus epidemias a través de la historia. *Revista*
481 *chilena de infectología.* 2003;20:13-7.
- 482 6. Verdecia M, Kokai-Kun JF, Kibbey M, Acharya S, Venema J, Atouf F. COVID-19
483 vaccine platforms: Delivering on a promise? *Hum Vaccin Immunother.*
484 17(9):2873-93.
- 485 7. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, Hung DLL, Li X, Hung IFN, et al. Lessons
486 learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic.
487 *Emerg Microbes Infect.* 10(1):507-35.
- 488 8. Johns Hopkins. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource
489 Center. [citado 18 de enero de 2023]. Disponible en:
490 <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- 491 9. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia [Internet]. [citado 18 de
492 enero de 2023]. Disponible en:
493 <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
- 494 10. Brüssow H, Zuber S. Can a combination of vaccination and face mask
495 wearing contain the COVID-19 pandemic? *Microb Biotechnol.* 28 de diciembre
496 de 2021;15(3):721-37.
- 497 11. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new
498 developments. *Nat Rev Immunol.* febrero de 2021;21(2):83-100.

- 499 12. Dreser A. Retos y avances en la vacunación contra COVID-19 en
500 Latinoamérica y el Caribe. *Revista de la Universidad Industrial de Santander*
501 *Salud* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 16 de enero de 2023];53. Disponible
502 en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-08072021000100101&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
503 [08072021000100101&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-08072021000100101&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
- 504 13. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3
505 trials. *Nat Med.* febrero de 2021;27(2):205-11.
- 506 14. Ministerio de Salud y Protección Social. Este es un momento definitivo,
507 entre pandemia y vacunación: Minsalud [Internet]. [citado 17 de enero de 2023].
508 Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Este-es-un-momento-](https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Este-es-un-momento-definitivo-entre-pandemia-y-vacunacion-Minsalud.aspx)
509 [definitivo-entre-pandemia-y-vacunacion-Minsalud.aspx](https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Este-es-un-momento-definitivo-entre-pandemia-y-vacunacion-Minsalud.aspx)
- 510 15. Yang B, Yu Z, Cai Y. The impact of vaccination on the spread of COVID-19:
511 Studying by a mathematical model. *Physica A.* 15 de marzo de
512 2022;590:126717.
- 513 16. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín de Prensa No 605 de 2021:
514 Hacemos un llamado a fortalecer mecanismos como COVAX: MinSalud ante la
515 OMS [Internet]. 2021 [citado 17 de enero de 2023]. Disponible en:
516 [https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Hacemos-un-llamado-a-fortalecer-](https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Hacemos-un-llamado-a-fortalecer-mecanismos-como-COVAX-MinSalud-ante-la-OMS.aspx)
517 [mecanismos-como-COVAX-MinSalud-ante-la-OMS.aspx](https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Hacemos-un-llamado-a-fortalecer-mecanismos-como-COVAX-MinSalud-ante-la-OMS.aspx)
- 518 17. Cliff OM, Harding N, Piraveenan M, Erten EY, Gambhir M, Prokopenko M.
519 Investigating spatiotemporal dynamics and synchrony of influenza epidemics in
520 Australia: An agent-based modelling approach. *Simulation Modelling Practice*
521 *and Theory.* 1 de septiembre de 2018;87:412-31.
- 522 18. William Ogilvie Kermack, Mckendrick. A contribution to the mathematical
523 theory of epidemics. *Proc R Soc Lond A.* agosto de 1927;115(772):700-21.
- 524 19. Huppert A, Katriel G. Mathematical modelling and prediction in infectious
525 disease epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 de noviembre de
526 2013;19(11):999-1005.
- 527 20. Keeling MJ, Dyson L, Guyver-Fletcher G, Holmes A, Semple MG, Tildesley
528 MJ, et al. Fitting to the UK COVID-19 outbreak, short-term forecasts and
529 estimating the reproductive number. *Stat Methods Med Res.* septiembre de
530 2022;31(9):1716-37.
- 531 21. Moore S, Hill EM, Tildesley MJ, Dyson L, Keeling MJ. Vaccination and non-
532 pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study.
533 *Lancet Infect Dis.* junio de 2021;21(6):793-802.
- 534 22. Prem K, Cook AR, Jit M. Projecting social contact matrices in 152 countries
535 using contact surveys and demographic data. *PLoS Comput Biol.* 12 de
536 septiembre de 2017;13(9):e1005697.

- 537 23. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19.
538 Immunity. 19 de mayo de 2020;52(5):737-41.
- 539 24. Kurmi S, Chouhan U. A multicompartment mathematical model to study the
540 dynamic behaviour of COVID-19 using vaccination as control parameter.
541 Nonlinear Dyn. 2022;109(3):2185-201.
- 542 25. Amaku M, Covas DT, Coutinho FAB, Azevedo RS, Massad E. Modelling the
543 impact of delaying vaccination against SARS-CoV-2 assuming unlimited vaccine
544 supply. Theor Biol Med Model. 29 de julio de 2021;18:14.
- 545 26. Li M, Zu J, Zhang Y, Ma L, Shen M, Li Z, et al. COVID-19 epidemic in New
546 York City: development of an age group-specific mathematical model to predict
547 the outcome of various vaccination strategies. Virol J. 15 de marzo de
548 2022;19:43.
- 549 27. Auger KA, Shah SS, Richardson T, Hartley D, Hall M, Warniment A, et al.
550 Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and
551 Mortality in the US. JAMA. 1 de septiembre de 2020;324(9):1-13.
- 552 28. Diarra M, Kebir A, Talla C, Barry A, Faye J, Louati D, et al. Non-
553 pharmaceutical interventions and COVID-19 vaccination strategies in Senegal: a
554 modelling study. BMJ Glob Health. 22 de febrero de 2022;7(2):e007236.
- 555 29. Moore S, Hill EM, Tildesley MJ, Dyson L, Keeling MJ. Vaccination and non-
556 pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study.
557 Lancet Infect Dis. junio de 2021;21(6):793-802.
- 558 30. Sonabend R, Whittles LK, Imai N, Perez-Guzman PN, Knock ES, Rawson T,
559 et al. Non-pharmaceutical interventions, vaccination, and the SARS-CoV-2 delta
560 variant in England: a mathematical modelling study. Lancet. 13 de noviembre de
561 2021;398(10313):1825-35.
- 562 31. House TW. Press Briefing by White House COVID-19 Response Team and
563 Public Health Officials [Internet]. The White House. 2021 [citado 16 de marzo de
564 2023]. Disponible en: <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/press-briefings/2021/07/16/press-briefing-by-white-house-covid-19-response-team-and-public-health-officials-45/>
- 567 32. Gabrielle M. Katz, Karen B. Born, Ran D. Balicer, Asher Salmon, Kali
568 Barrett, Chaim M. Bell, et al. Lessons Learned from Israel's Reopening During a
569 Nationwide COVID-19 Vaccination Campaign [Internet]. Ontario COVID-19
570 Science Advisory Table. [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en:
571 <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/lessons-learned-from-israels-reopening-during-a-nationwide-covid-19-vaccination-campaign/>
572

- 573 33. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global
574 impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling
575 study. *Lancet Infect Dis.* septiembre de 2022;22(9):1293-302.
- 576 34. Amy Maxmen. Unseating big pharma: the radical plan for vaccine equity
577 [Internet]. *Nature.* [citado 14 de abril de 2023]. Disponible en:
578 <https://www.nature.com/immersive/d41586-022-01898-3/index.html>
- 579 35. Rychetnik L, Frommer M, Hawe P, Shiell A. Criteria for evaluating evidence
580 on public health interventions. *J Epidemiol Community Health.* febrero de
581 2002;56(2):119-27.
- 582 36. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones para la aplicación
583 de medidas de salud pública no farmacológicas en grupos de población en
584 situación de vulnerabilidad en el contexto de la COVID-19 - OPS/OMS |
585 Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 5 de junio de 2023].
586 Disponible en: [https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-](https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-aplicacion-medidas-salud-publica-no-farmacologicas-grupos-poblacion)
587 [aplicacion-medidas-salud-publica-no-farmacologicas-grupos-poblacion](https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-para-aplicacion-medidas-salud-publica-no-farmacologicas-grupos-poblacion)
- 588 37. Jamison et al. - 2017 - Disease Control Priorities, Third Edition (Volume .pdf
589 [Internet]. [citado 21 de marzo de 2023]. Disponible en:
590 https://uniandes.edu.co/sites/default/files/asset/document/comunicado_7.pdf
- 591