

Universidad de La Habana
Facultad de Matemática y Computación



Simulador de sistema inmune para predecir la respuesta de lactantes a vacunas antineumocócicas conjugadas

Autor: Amanda Cordero Lezcano

**Tutores: MSc. Celia T. González González
MSc. Wilfredo Morales Lezca**

Trabajo de Diploma
presentado en opción al título de
Licenciado en Ciencia de la Computación



Junio 2025

“Todos los modelos son incorrectos, pero algunos son útiles”
George E. Pelham Box

Opinión de los tutores

Pending...

Resumen

Las enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* representan un importante problema de salud pública, especialmente en lactantes. Este trabajo presenta el desarrollo de un simulador computacional del sistema inmune infantil para predecir la efectividad de la vacuna antineumocócica conjugada Quimi-Vio7®. El modelo implementado representa los componentes clave del sistema inmune, incluyendo células B, antígenos y la dinámica de los centros germinales. Se emplearon datos reales de ensayos clínicos con la vacuna VCN7-T para validar el modelo, utilizando la distancia de Chamfer como métrica de similitud entre los resultados simulados y los datos experimentales. Este enfoque computacional ofrece una herramienta para acelerar el desarrollo y evaluación de vacunas, reduciendo la dependencia de ensayos clínicos extensivos.

Abstract

Diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* represent a significant public health problem, particularly in infants. This work presents the development of a computational simulator of the infant immune system to predict the effectiveness of the pneumococcal conjugate vaccine Quimi-Vio7®. The implemented model represents key immune system components, including B cells, antigens, and germinal center dynamics. Real clinical trial data with the VCN7-T vaccine were used to validate the model, employing the Chamfer distance as a similarity metric between simulated results and experimental data. This computational approach offers a tool to accelerate vaccine development and evaluation, reducing dependence on extensive clinical trials.

Índice general

Introducción	8
1. Preliminares	11
1.1. Características clave	11
1.1.1. Importancia de la vacunación	11
1.2. Inmunología básica	12
1.2.1. Respuesta inmune a <i>Streptococcus pneumoniae</i> : linfocitos B, memoria inmunológica y anticuerpos	12
1.2.2. Características inmunológicas en lactantes	12
1.2.3. Definiciones clave	13
1.3. Vacunas antineumocócicas conjugadas	13
1.3.1. Cobertura y correlatos de protección	13
1.4. Examen ELISA	13
2. Estado del Arte	15
2.1. Enfoques Computacionales Predominantes en la Modelación Inmunológica	15
2.1.1. Modelos de Transmisión Dinámica	15
2.1.2. Enfoques de Inmunología de Sistemas	16
2.1.3. Modelado de Respuestas Celulares a Nivel Molecular	16
2.1.4. Herramientas Educativas para Modelación Inmunológica	17
2.2. Integración y Validación de Modelos Computacionales	17
2.2.1. Validación con Datos Epidemiológicos	17
2.2.2. Correlación Inmunológica y Validación Clínica	18
2.2.3. Validación de Modelos Moleculares	18
2.3. Aplicaciones de los Modelos en Estrategias de Vacunación	18
2.3.1. Predicción del Impacto Poblacional	18
2.3.2. Optimización de Programas Vacunales	19
2.3.3. Diseño de Inmunógenos	19

2.4.	Respuestas Inmunológicas Específicas a Vacunas Neumocócicas	20
2.4.1.	Modelación de Respuestas Inmunes Innatas	20
2.4.2.	Caracterización de Respuestas Inmunes Adaptativas .	20
2.4.3.	Dinámica de Expansión Clonal	20
2.5.	Avances en la Modelación de Poblaciones Específicas	21
2.5.1.	Modelación en Población Neonatal e Infantil	21
2.5.2.	Comparaciones entre Grupos Etarios	21
2.6.	Limitaciones y Direcciones Futuras en la Modelización Compu- tacional	22
2.6.1.	Integración de Múltiples Escalas Modelísticas	22
2.6.2.	Expansión a Poblaciones Diversas	22
2.6.3.	Incorporación de Modelos Educativos	22
2.7.	Conclusión	23
3.	Metodología	24
3.1.	Modelado de agentes biológicos	24
3.2.	Centros Germinales	24
3.3.	Sistema Inmune	29
4.	Experimentación y Resultados	31
4.1.	Datos para la Validación del Modelo	31
4.1.1.	Limpieza de Datos	31
4.2.	Entrenamiento	35
4.2.1.	Exploración del espacio de parámetros	35
4.2.2.	Métrica de Optimización	35
4.3.	Validación	36
	Conclusiones	39
	Recomendaciones	40
	Referencias	41

Introducción

Las enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) constituyen un grave problema de salud pública a nivel mundial, siendo responsables de una significativa morbilidad y mortalidad, especialmente en las edades extremas de la vida, como niños y adultos mayores [1]. Este patógeno, grampositivo, encapsulado y con gran diversidad de serotipos, es el agente etiológico de infecciones como neumonía, meningitis y otitis media, y se le atribuye alrededor de un millón de defunciones anuales a nivel global [2]. En Cuba, la vigilancia epidemiológica y el desarrollo de vacunas han sido esenciales para reducir la incidencia de estas enfermedades, aunque la variabilidad genética del neumococo y la aparición de cepas resistentes siguen representando desafíos importantes [3].

El desarrollo de vacunas antineumocócicas conjugadas ha sido un avance crucial en la prevención de estas infecciones, pero su diseño y evaluación requieren largos periodos de investigación y ensayos clínicos costosos, lo que retrasa la introducción de nuevas formulaciones y limita su impacto inmediato en la salud pública [4].

Diversos estudios han explorado los mecanismos inmunológicos involucrados en la defensa contra el neumococo, destacando el papel de la inmunidad innata y adaptativa. El reconocimiento inicial del patógeno es mediado por receptores de reconocimiento de patrón (PRRs), como los receptores tipo Toll y NOD, que desencadenan la activación de factores de transcripción y la producción de citoquinas inflamatorias, esenciales para la activación de la respuesta inmune específica. Sin embargo, la gran diversidad de serotipos, junto con los mecanismos de evasión bacteriana, hace que la predicción de la efectividad de las vacunas mediante métodos tradicionales sea un proceso lento y costoso [5].

El principal desafío actual es desarrollar herramientas innovadoras que permitan predecir la efectividad de nuevas vacunas antes de su aplicación masiva, optimizando así los recursos y acelerando el proceso de inmunización. En este contexto, la modelación computacional del sistema inmune

surge como una alternativa prometedora [6]. Un simulador computacional puede modelar la interacción entre el sistema inmune humano y los diferentes serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, permitiendo obtener predicciones sobre la respuesta inmunológica sin depender exclusivamente de ensayos clínicos extensivos.

La hipótesis que guía esta investigación es que un simulador computacional del sistema inmune de un lactante puede predecir de manera confiable la efectividad de la vacuna Quimi-Vio7®, permitiendo optimizar el proceso de desarrollo y evaluación de vacunas antineumocócicas conjugadas en Cuba.

Los modelos matemáticos permiten representar y predecir situaciones epidémicas, estimar escenarios futuros y evaluar la efectividad de distintas estrategias de vacunación, facilitando la toma de decisiones en salud pública [7, 8]. Gracias a estos modelos, es posible simular la respuesta inmune a diferentes formulaciones vacunales, optimizar el diseño y desarrollo de nuevas vacunas. Además, la simulación computacional permite abordar la complejidad de las interacciones entre células y moléculas del sistema inmune, superando las limitaciones de los modelos tradicionales basados únicamente en ecuaciones diferenciales. Herramientas como los autómatas celulares, los sistemas basados en agentes y la inteligencia artificial están revolucionando el desarrollo vacunal, permitiendo la creación de vacunas más potentes y estables, así como la adaptación ágil a nuevas variantes y contextos epidemiológicos cambiantes [9]. En consecuencia, la integración de la matemática y la computación en la investigación vacunal no solo contribuye al avance científico, sino que también agiliza y optimiza la respuesta frente a los desafíos actuales y futuros en la prevención de enfermedades inmunoprevenibles.

Quimi-Vio7® es una vacuna cubana desarrollada a partir de polisacáridos capsulares (PsC) de diferentes serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, conjugados a una proteína portadora. La misma se encuentra registrada para su uso en población preescolar. Sin embargo el ensayo clínico que demostraría su efectividad en lactantes fue interrumpido por la pandemia de COVID-19.

El objetivo general de esta investigación es el desarrollo de un simulador computacional del sistema inmune de un lactante para la predicción de la efectividad de la vacuna Quimi-Vio7®.

Los objetivos específicos de esta investigación son:

- Analizar los principales mecanismos inmunológicos involucrados en la respuesta a la vacuna antineumocócica conjugada.
- Diseñar y programar un modelo computacional que represente la interacción entre el sistema inmune y *S. pneumoniae*.

- Comparar los resultados del simulador en diferentes esquemas de vacunación.

Este enfoque contribuye tanto al avance teórico en inmunología computacional como a la optimización práctica del proceso de desarrollo de vacunas de este tipo, con potencial para reducir costos y tiempos de investigación y mejorar la toma de decisiones en salud pública.

La tesis se estructura en seis capítulos:

1. **Estado del Arte:** Analiza los antecedentes y actualidad en cuanto a la modelación de sistema inmune y su interacción con vacunas.
2. **Marco teórico:** Aborda los fundamentos del sistema inmune, la biología de *S. pneumoniae*, las vacunas conjugadas y los modelos computacionales existentes.
3. **Metodología:** Describe el diseño y desarrollo del simulador, las fuentes de datos utilizadas y los criterios de validación empleados.
4. **Resultados:** Expone y analiza los resultados obtenidos con el simulador.
5. **Discusión:** Compara los resultados del simulador con datos reales, analiza sus limitaciones y discute su potencial de aplicación.
6. **Conclusiones y recomendaciones:** Resume los principales hallazgos y plantea sugerencias para investigaciones futuras.

Capítulo 1

Preliminares

Streptococcus pneumoniae es una bacteria Gram-positiva, encapsulada y con forma lanceolada, que coloniza las vías respiratorias superiores en humanos. Es un patógeno de relevancia clínica global, asociado tanto a enfermedades invasivas (como meningitis, neumonía bacteriémica y sepsis) como a infecciones no invasivas (otitis media aguda y sinusitis).

1.1. Características clave

- **Variabilidad serotípica:** Existen más de 90 serotipos diferenciados por la composición de su cápsula polisacárida, aunque apenas 12 de ellos son responsables de mas del 80 % de las infecciones neumocóccicas invasoras [10]
- **Poblaciones vulnerables:** Lactantes, adultos mayores (mayores de 65 años) e individuos inmunocomprometidos presentan mayor riesgo de infección grave.

1.1.1. Importancia de la vacunación

La diversidad de serotipos y la emergencia de cepas resistentes a antibióticos subrayan la importancia de estrategias preventivas como la vacunación. Las vacunas conjugadas han demostrado reducir significativamente la incidencia de enfermedad neumocócica al inducir inmunidad específica frente a los serotipos más prevalentes [11].

1.2. Inmunología básica

El sistema inmunitario humano responde a *Streptococcus pneumoniae* mediante dos grandes componentes:

- **Inmunidad innata:** Primera línea de defensa, compuesta por células como neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, así como factores humorales como el sistema del complemento.
- **Inmunidad adaptativa:** Proporciona especificidad y memoria inmunológica, mediada por linfocitos T ($CD4^+$, $CD8^+$) y B.

1.2.1. Respuesta inmune a *Streptococcus pneumoniae*: linfocitos B, memoria inmunológica y anticuerpos

Los linfocitos B son fundamentales en la defensa frente a *S. pneumoniae*, especialmente tras la vacunación:

- Producen anticuerpos específicos que neutralizan al patógeno.
- Experimentan maduración de afinidad y cambio de isotipo (por ejemplo, de IgM a IgG).
- Generan células de memoria que permiten una respuesta más rápida y eficaz ante exposiciones futuras.

1.2.2. Características inmunológicas en lactantes

- **Anticuerpos maternos:**
 - Transferencia placentaria de IgG (especialmente IgG1) mediante el receptor FcRn.
 - Protección adicional a través de IgA secretora en la leche materna.
 - Posible *blunting* (interferencia de anticuerpos maternos con la respuesta vacunal), aunque su impacto clínico es limitado.[12]
- **Desarrollo inmune:** El sistema inmunitario neonatal es funcional pero inmaduro, dependiendo inicialmente de la inmunidad materna.

1.2.3. Definiciones clave

- **Inmunogenicidad:** Capacidad de una vacuna para inducir una respuesta inmunitaria medible (por ejemplo, producción de anticuerpos).
- **Efectividad clínica:** Protección real conferida contra la enfermedad en condiciones del mundo real.
- **Conjugación proteica:** Las vacunas conjugadas unen polisacáridos capsulares a proteínas transportadoras para potenciar la respuesta inmunitaria, especialmente en niños pequeños.

1.3. Vacunas antineumocócicas conjugadas

Las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV) emplean polisacáridos capsulares conjugados a proteínas para inducir una respuesta inmunitaria robusta y duradera y generar memoria inmunológica mediante la activación de linfocitos T y B.

1.3.1. Cobertura y correlatos de protección

Las formulaciones actuales de PCV cubren los serotipos más prevalentes y virulentos. Los correlatos de protección¹ pueden variar según el serotipo y la vacuna específica, y son utilizados como criterios en ensayos clínicos y en la evaluación de programas de vacunación [11].

1.4. Examen ELISA

El examen ELISA (Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzima) es una técnica inmunoenzimática ampliamente utilizada para la detección y cuantificación específica de antígenos o anticuerpos en muestras biológicas. El principio fundamental del ELISA se basa en la unión específica entre un anticuerpo y un antígeno, donde uno de estos componentes está inmovilizado en una superficie sólida, generalmente una placa de microtitulación.

La detección se realiza mediante un anticuerpo conjugado con una enzima, que al reaccionar con un sustrato específico produce un cambio de color proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra. Este cambio es

¹ Mediciones de parámetros inmunitarios que permiten predecir el grado de protección contra la infección o enfermedad inducida por un patógeno.

medido espectrofotométricamente, permitiendo cuantificar la concentración del antígeno o anticuerpo.

Existen diferentes formatos de ELISA, entre ellos:

- **ELISA directo:** el anticuerpo marcado con enzima se une directamente al antígeno inmovilizado.
- **ELISA indirecto:** utiliza un anticuerpo primario para detectar el antígeno y un anticuerpo secundario marcado con enzima para amplificar la señal.
- **ELISA sándwich:** un anticuerpo captura el antígeno, y otro anticuerpo marcado con enzima detecta el antígeno capturado, aumentando la sensibilidad y especificidad.
- **ELISA competitivo:** el antígeno en la muestra compite con un antígeno marcado por la unión a un anticuerpo específico.

Esta técnica es fundamental en diagnóstico clínico, investigación biomédica y control de calidad, debido a su alta sensibilidad, especificidad y rapidez [13, 14].

Capítulo 2

Estado del Arte

La modelación computacional ha emergido como una herramienta fundamental para comprender y predecir las complejas interacciones entre las vacunas neumocócicas conjugadas (PCV por sus siglas en inglés) y el sistema inmunológico humano. Los documentos analizados en esta sección revelan metodologías complementarias que abordan este fenómeno desde perspectivas poblacionales e individuales, proporcionando un marco integral para el desarrollo de modelos predictivos eficaces.

2.1. Enfoques Computacionales Predominantes en la Modelación Inmunológica

La literatura científica actual identifica dos metodologías computacionales principales para modelar la respuesta inmune a las vacunas neumocócicas conjugadas, cada una con fortalezas y aplicaciones distintivas que contribuyen a nuestra comprensión global de este complejo fenómeno biológico.

2.1.1. Modelos de Transmisión Dinámica

Los modelos de transmisión dinámica basados en ecuaciones diferenciales constituyen uno de los enfoques fundamentales para analizar el impacto de las vacunas neumocócicas a nivel poblacional. Estos modelos matemáticos utilizan sistemas de ecuaciones diferenciales para simular la propagación de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD por sus siglas en inglés) a través de poblaciones estratificadas. Los estudios de Snedecor [11] demuestran que estos modelos incorporan múltiples componentes críticos para garantizar su precisión predictiva.

2.1. ENFOQUES COMPUTACIONALES PREDOMINANTES EN LA MODELACIÓN INMUNOLÓGICA

La estratificación por edad es un elemento esencial de estos modelos, dividiendo la población en categorías específicas (<2, 2-4, 5-17, 18-49, 50-64, ≥ 65 años) que reflejan las diferencias en susceptibilidad y transmisión entre diversos grupos etarios. Esta segmentación permite capturar tanto los efectos directos como indirectos de la vacunación en diferentes cohortes poblacionales.

Adicionalmente, estos modelos categorizan los serotipos neumocócicos según su inclusión en diversas formulaciones vacunales, facilitando la evaluación del impacto diferencial de las vacunas en la circulación de serotipos específicos. La incorporación de parámetros de adquisición de portadores y desarrollo de enfermedad invasiva enriquece aún más la capacidad predictiva de estos modelos.

2.1.2. Enfoques de Inmunología de Sistemas

En contraste con los modelos poblacionales, los enfoques de inmunología de sistemas se centran en las respuestas inmunológicas individuales a la vacunación neumocócica. El estudio de Obermoser et al. [15] ejemplifica esta metodología, aplicando soluciones de software para vincular firmas inmunes tempranas con respuestas vacunales posteriores.

Estos enfoques analizan cambios transcripcionales post-vacunación, estableciendo correlaciones entre estas medidas y los títulos de anticuerpos desarrollados al día 28. La medición de respuestas de plasmablastos al día 7 proporciona información adicional sobre la dinámica de la respuesta inmune adaptativa, creando un marco temporal para la predicción de eficacia vacunal a nivel individual.

Las soluciones computacionales empleadas en inmunología de sistemas permiten el procesamiento de conjuntos de datos inmunológicos complejos, facilitando la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta vacunal. Esta capacidad tiene implicaciones significativas para la personalización de estrategias de vacunación según perfiles inmunológicos individuales.

2.1.3. Modelado de Respuestas Celulares a Nivel Molecular

Avances recientes en el modelado de respuestas inmunes celulares han permitido comprender los mecanismos moleculares subyacentes a la generación de memoria inmunológica. El estudio de Murugan et al. [16] demuestra mediante secuenciación de genes de inmunoglobulina a nivel de célula única y producción de anticuerpos monoclonales recombinantes cómo la selección clonal de precursores de células B naive y de memoria impulsa respuestas

protectoras en infecciones controladas de malaria.

Este enfoque revela que para antígenos complejos como la proteína circumsporozoite de *Plasmodium falciparum* (PfCSP), la selección clonal supera a la maduración por afinidad como mecanismo dominante para generar respuestas de memoria efectivas. El desarrollo de modelos matemáticos que explican cómo la eficiencia de la maduración por afinidad disminuye con la complejidad del antígeno proporciona un marco teórico para entender la dinámica de las respuestas B a vacunas conjugadas.

2.1.4. Herramientas Educativas para Modelación Inmunológica

El desarrollo de herramientas pedagógicas accesibles ha facilitado la adopción de enfoques computacionales en inmunología. El paquete R DSAIRM [17] proporciona una plataforma educativa que permite a inmunólogos aprender conceptos de modelado dinámico sin necesidad de experiencia previa en programación.

Esta herramienta implementa modelos deterministas y estocásticos de dinámica de infecciones y respuestas inmunes a través de una interfaz gráfica interactiva. Su estructura modular permite una transición gradual desde el uso básico mediante interfaz gráfica hasta la modificación directa del código subyacente, facilitando el desarrollo de habilidades computacionales aplicadas a la inmunología de sistemas.

2.2. Integración y Validación de Modelos Computacionales

La robustez de los modelos computacionales depende fundamentalmente de procesos de validación rigurosos que confirmen su capacidad predictiva frente a datos observados en contextos reales.

2.2.1. Validación con Datos Epidemiológicos

Los modelos de transmisión dinámica desarrollados por Snedecor [11] fueron validados mediante comparación con datos epidemiológicos observados durante un período de 17 años (2000-2016). Esta extensa validación temporal demuestra la capacidad de estos modelos para capturar efectos a largo plazo de las estrategias de vacunación neumocócica.

Los resultados reportados muestran una notable concordancia entre los casos modelados y observados: para niños menores de 2 años, el modelo pre-

dijo 18.5 casos frente a 13.5 casos observados; para adultos de 65 años o más, predijo 23.6 casos frente a 24 casos observados. Esta precisión refuerza la validez de los modelos para informar políticas de salud pública relacionadas con la vacunación neumocócica.

2.2.2. Correlación Inmunológica y Validación Clínica

En el ámbito de la inmunología de sistemas, la validación se centra en correlaciones entre biomarcadores tempranos y respuestas inmunes posteriores. El estudio analizado reporta correlaciones entre medidas transcripcionales tempranas y títulos de anticuerpos al día 28, así como la medición de respuestas adaptativas mediante la dinámica de plasmablastos al día 7 [15].

Esta validación proporciona un fundamento para el desarrollo de modelos predictivos de respuesta individual a la vacunación, complementando la perspectiva poblacional ofrecida por los modelos de transmisión dinámica.

2.2.3. Validación de Modelos Moleculares

Los modelos de respuesta celular a nivel molecular requieren validación mediante datos experimentales detallados. Murugan et al. [16] validaron su modelo matemático de selección clonal comparando sus predicciones con datos de secuenciación de células B individuales y mediciones de afinidad de anticuerpos mediante resonancia plasmónica superficial (SPR por sus siglas en inglés).

Esta validación multinivel (desde dinámica celular hasta afinidad molecular) proporciona un marco robusto para modelos que buscan predecir respuestas vacunales basadas en características genéticas de receptores inmunes y dinámicas de expansión clonal.

2.3. Aplicaciones de los Modelos en Estrategias de Vacunación

Los modelos computacionales validados ofrecen valiosas aplicaciones para la planificación e implementación de estrategias de vacunación neumocócica a diferentes niveles.

2.3.1. Predicción del Impacto Poblacional

Los modelos de transmisión dinámica han demostrado capacidad para prever el impacto de programas de vacunación a largo plazo, incluyendo

efectos directos en poblaciones vacunadas y efectos indirectos mediante inmunidad de grupo. La capacidad de estos modelos para predecir con precisión los cambios en la incidencia de IPD durante 17 años subraya su utilidad para la planificación sanitaria estratégica.

El segundo documento analizado sugiere que los modelos computacionales estructurados por edad integran datos de vigilancia y estimaciones epidemiológicas para predecir específicamente las respuestas a la vacuna PCV en recién nacidos, demostrando reducciones en la transmisión de enfermedad y susceptibilidad. Esta aplicación específica ilustra la versatilidad de estos modelos para evaluar intervenciones en poblaciones vulnerables.

2.3.2. Optimización de Programas Vacunales

La capacidad predictiva de estos modelos facilita la optimización de programas de vacunación existentes. Los estudios analizados indican que los modelos han predicho exitosamente el impacto de transiciones entre formulaciones vacunales (PCV7 a PCV13) y los efectos de ampliar la vacunación a poblaciones adultas.

Esta capacidad permite a los responsables de políticas sanitarias evaluar múltiples escenarios de implementación antes de realizar cambios programáticos, maximizando el impacto de recursos limitados y minimizando consecuencias no intencionadas.

2.3.3. Diseño de Inmunógenos

Los modelos de selección clonal a nivel molecular tienen aplicaciones directas en el diseño racional de vacunas. Murugan et al. [16] sugieren que para antígenos complejos, el diseño de inmunógenos que apunten específicamente a células B que expresan anticuerpos germinales de alta afinidad puede optimizar la respuesta inmune.

Esta aproximación podría aplicarse al desarrollo de vacunas neumocócicas conjugadas de próxima generación, donde la ingeniería de epítomos que favorezcan la selección de clones B con características genéticas específicas (como el uso de genes VH3-33 asociados con cadenas ligeras específicas) podría potenciar la respuesta protectora.

2.4. Respuestas Inmunológicas Específicas a Vacunas Neumocócicas

Los documentos analizados ofrecen información valiosa sobre la modelación de respuestas inmunológicas específicas desencadenadas por vacunas neumocócicas, tanto a nivel innato como adaptativo.

2.4.1. Modelación de Respuestas Inmunes Innatas

El estudio de Obermoser et al. [15] examinó respuestas inmunes innatas a vacunas neumocócicas dentro de las horas posteriores a la vacunación mediante análisis de firmas transcripcionales. Aunque la información disponible no detalla completamente la integración de estos datos en modelos computacionales, este enfoque proporciona una valiosa perspectiva sobre los eventos inmunológicos tempranos que pueden influir en la efectividad vacunal.

La modelación de estas respuestas innatas tempranas representa un área prometedora para comprender determinantes precoces de la respuesta vacunal y potencialmente identificar individuos con mayor probabilidad de desarrollar protección eficaz.

2.4.2. Caracterización de Respuestas Inmunes Adaptativas

Las respuestas inmunes adaptativas fueron evaluadas al día 7 post-vacunación mediante medición de respuestas de plasmablastos, estableciendo correlaciones con títulos de anticuerpos posteriores. Esta caracterización temporal de la respuesta adaptativa proporciona un marco para predecir la efectividad vacunal antes de que se establezcan respuestas de anticuerpos completas.

La modelación de estas respuestas adaptativas complementa los modelos poblacionales al proporcionar mecanismos inmunológicos subyacentes que explican las tasas de protección observadas a nivel epidemiológico.

2.4.3. Dinámica de Expansión Clonal

Estudios recientes han caracterizado la dinámica de expansión clonal de células B durante respuestas vacunales. Murugan et al. [16] demostraron que tras exposiciones repetidas a antígenos, la selección clonal de precursores de células B naive y de memoria con características genéticas específicas (particularmente el uso de genes VH3-33 con CDR3 de 8 aminoácidos) genera respuestas de alta afinidad.

Esta comprensión de la dinámica clonal tiene implicaciones para el diseño de esquemas de vacunación neumocócica, sugiriendo que dosis de refuerzo adecuadamente espaciadas podrían optimizar la selección y expansión de clones protectores.

2.5. Avances en la Modelación de Poblaciones Específicas

Los documentos analizados revelan avances significativos en la modelación computacional dirigida a poblaciones específicas, particularmente recién nacidos y niños pequeños, que representan grupos prioritarios para la vacunación neumocócica.

2.5.1. Modelación en Población Neonatal e Infantil

El segundo documento indica que modelos computacionales estructurados por edad integran datos de vigilancia y estimaciones epidemiológicas para predecir respuestas a PCV en recién nacidos. Estos modelos demuestran reducciones en transmisión y susceptibilidad a enfermedad, proporcionando evidencia computacional para apoyar políticas de vacunación temprana.

Esta modelación específica para recién nacidos es particularmente valiosa considerando las características únicas del sistema inmune neonatal y las complejas interacciones con anticuerpos maternos, factores que pueden influir significativamente en la respuesta vacunal.

2.5.2. Comparaciones entre Grupos Etarios

Los modelos de transmisión dinámica analizados incorporan múltiples grupos etarios, permitiendo evaluaciones comparativas de la efectividad vacunal entre diferentes cohortes poblacionales. Esta estratificación facilita la identificación de grupos con respuestas subóptimas que podrían beneficiarse de estrategias vacunales adaptadas.

La capacidad de estos modelos para predecir con precisión casos de IPD en grupos etarios específicos (niños menores de 2 años y adultos de 65 años o más) demuestra su utilidad para informar políticas vacunales diferenciadas según edad.

2.6. Limitaciones y Direcciones Futuras en la Modelización Computacional

A pesar de los avances significativos, el análisis de los documentos revela brechas importantes y oportunidades para el desarrollo futuro de modelos computacionales de respuesta inmune a vacunas neumocócicas.

2.6.1. Integración de Múltiples Escalas Modelísticas

Una limitación actual es la separación relativa entre modelos poblacionales (transmisión dinámica) y modelos individuales (inmunología de sistemas). El desarrollo de marcos integrados que vinculen mecánicamente estos niveles representaría un avance significativo, permitiendo predicciones más precisas que incorporen tanto mecanismos inmunológicos detallados como dinámicas poblacionales.

Esta integración multiescala podría facilitar la identificación de mecanismos inmunológicos subyacentes responsables de tendencias epidemiológicas observadas y mejorar la capacidad para predecir impactos de nuevas formulaciones vacunales.

2.6.2. Expansión a Poblaciones Diversas

Aunque los documentos analizados proporcionan información valiosa sobre modelización en recién nacidos y diversos grupos etarios, existe oportunidad para expandir estos modelos a poblaciones con características inmunológicas especiales, como individuos inmunocomprometidos, poblaciones con alta carga de comorbilidades o grupos con exposición previa significativa a patógenos neumocócicos.

La adaptación de modelos computacionales a estas poblaciones diversas mejoraría su aplicabilidad en contextos globales donde factores demográficos, genéticos y ambientales pueden influir significativamente en la respuesta inmune a vacunas neumocócicas.

2.6.3. Incorporación de Modelos Educativos

El desarrollo de herramientas pedagógicas como DSAIRM [17] representa una dirección prometedora para democratizar el acceso a técnicas de modelado inmunológico. Futuras mejoras podrían incluir módulos específicos para modelar respuestas a vacunas conjugadas, permitiendo a investigadores clínicos explorar escenarios de vacunación sin requerir experiencia en programación.

La integración de estos recursos educativos con plataformas de investigación podría facilitar la transición desde modelos conceptuales educativos hacia modelos predictivos aplicados en entornos clínicos.

2.7. Conclusión

El estado actual de la modelación computacional de respuestas inmunes a vacunas neumocócicas conjugadas revela un campo en evolución con enfoques complementarios que abordan diferentes escalas biológicas del fenómeno vacunal. Los modelos de transmisión dinámica proporcionan predicciones robustas a nivel poblacional, mientras que los enfoques de inmunología de sistemas ofrecen *insights* mecanísticos sobre respuestas individuales.

La validación rigurosa de estos modelos contra datos epidemiológicos observados durante períodos extensos demuestra su fiabilidad para informar políticas de salud pública. Sin embargo, persisten oportunidades significativas para integrar múltiples escalas modelísticas y expandir su aplicabilidad a poblaciones diversas.

El desarrollo futuro de este campo probablemente se dirigirá hacia marcos integrados que incorporen tanto mecanismos inmunológicos detallados (como dinámicas de selección clonal) como dinámicas poblacionales, mejorando nuestra capacidad para optimizar estrategias de vacunación neumocócica y, en última instancia, reducir la carga global de enfermedad neumocócica invasiva.

Capítulo 3

Metodología

En este capítulo se describe la metodología y la estructura empleada en la implementación de un simulador computacional del sistema inmune de un lactante para modelar la respuesta a vacunas conjugadas neumocócicas.

El simulador se estructura en dos capas principales:

1. Modelado de agentes biológicos:

- a) Antígenos
- b) Células B

2. Entornos de Interacción:

- a) Centros germinales
- b) Sistema inmune

3.1. Modelado de agentes biológicos

1. **Antígeno:** Representado por un vector de epítomos, cantidad de polisacárido, proteína portadora y factor de inmunogenicidad.
2. **Célula B:** Representada por un identificador, un vector de receptores, un serotipo asociado que representa el antígeno que ha reconocido y una afinidad por este.

3.2. Centros Germinales

Los centros germinales constituyen conglomerados de células B que reconocen el mismo antígeno en los cuales estas se dividen rápidamente.

Procesos Inmunológicos clave

En los centros germinales ocurren procesos en función de la especialización y diferenciación de las células B.

1. Cálculo de afinidad:

La afinidad entre una célula B y un antígeno es una medida fundamental que cuantifica la fuerza de interacción entre el receptor de la célula B (BCR por sus siglas en inglés) y el epítipo del antígeno. Este cálculo se basa en la similitud estructural entre sus vectores característicos, modelados en un espacio n -dimensional donde cada dimensión representa una propiedad fisicoquímica relevante (como carga eléctrica, hidrofobicidad o tamaño molecular).

Definimos la afinidad A mediante la transformación exponencial de la distancia euclidiana entre los vectores:

$$A = e^{-d(\mathbf{r}_B, \mathbf{e}_A)} = \exp(-\|\mathbf{r}_B - \mathbf{e}_A\|) \quad (3.1)$$

donde:

- $\mathbf{r}_B \in \mathbb{R}^n$ es el vector característico del receptor de la célula B, que codifica las propiedades moleculares de su sitio de unión.
- $\mathbf{e}_A \in \mathbb{R}^n$ es el vector característico del epítipo antigénico, representando sus características estructurales clave para el reconocimiento inmunológico.
- $d(\mathbf{r}_B, \mathbf{e}_A) = \|\mathbf{r}_B - \mathbf{e}_A\|$ es la distancia euclidiana en \mathbb{R}^n , calculada como:

$$d = \sqrt{\sum_{i=1}^n (r_{B,i} - e_{A,i})^2} \quad (3.2)$$

- $A \in (0, 1]$ es la medida de afinidad resultante.

2. Selección de células B mediante distribución de Boltzmann:

La selección de las células B que sobreviven en cada generación se realiza mediante un algoritmo estocástico basado en la distribución de Boltzmann, que asigna probabilidades de supervivencia proporcionales a la afinidad de cada célula mientras mantiene diversidad poblacional. Este proceso consta de tres etapas:

- a) **Cálculo de probabilidades:** Para cada célula B con afinidad A_i , se calcula una probabilidad de supervivencia:

$$P_i = \frac{e^{A_i/T}}{\sum_{j=1}^N e^{A_j/T}}$$

donde:

- T es el parámetro de temperatura que regula la presión selectiva
 - N es el tamaño total de la población
 - $A_i \in [0, 1]$ es la afinidad de la célula i
- b) **Normalización numérica:** Para evitar inestabilidades computacionales, se aplica una transformación estable:

$$A_i^{\text{norm}} = A_i - \max_j(A_j)$$

garantizando valores negativos o cero sin alterar las proporciones relativas.

- c) **Muestreo estocástico:** Se seleccionan K células sin reemplazo según:

$$\text{Seleccionados} \sim \text{Multinomial}(K; P_1, P_2, \dots, P_N)$$

donde $K = \min(\text{max_survivors}, N)$ modela restricciones de recursos.

Interpretación de parámetros:

- **Temperatura (T):** Regula el balance diversidad-optimización:
 - $T \rightarrow 0^+$: Selección elitista (solo células con máxima afinidad)
 - $T \rightarrow \infty$: Selección aleatoria uniforme (máxima diversidad)
 - $T \approx 0.5$: Balance biológico típico en simulaciones
- **max_survivors:** Modela restricciones biológicas:
 - Espacio en nichos linfoides
 - Disponibilidad de factores de crecimiento
 - Capacidad de presentación antigénica

3. Diferenciación:

Según su afinidad, las células B pueden diferenciarse en:

- a) Células de memoria
- b) Células plasmáticas

4. Hipermutación somática de células B:

El proceso de mutación simula la hipermutación somática que ocurre en los centros germinales durante la respuesta inmune adaptativa. Cada componente del vector receptor \mathbf{r}_B de una célula B tiene una probabilidad p_m de sufrir una modificación estocástica, modelada como:

$$r'_i = \text{clip}(r_i + \delta_i, 0, 1) \quad \text{donde} \quad \delta_i \sim \begin{cases} \mathcal{N}(0, \sigma^2) & \text{con probabilidad } p_m \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases} \quad (3.3)$$

Parámetros clave:

- *Tasa de mutación (p_m):* Probabilidad de que un componente individual mute (valores típicos: 0.05-0.15). Biológicamente, refleja la actividad de la enzima AID (citidina desaminasa) en linfocitos B.
- *Intensidad de mutación (σ):* Desviación estándar de la distribución gaussiana que determina la magnitud de las alteraciones (valores típicos: 0.01-0.1). Modela el impacto estructural de las mutaciones puntuales.

Procesamiento post-mutación:

- *Normalización de valores:* Los componentes se limitan al intervalo $[0, 1]$ mediante:

$$\text{clip}(x, a, b) = \max(a, \min(x, b))$$

garantizando vectores biológicamente plausibles.

- *Reseteo de afinidad:* La afinidad de la célula mutada se inicializa a cero, requiriendo recálculo contra antígenos.
- *Preservación de linaje:* Se mantienen el identificador único y serotipo para rastreo evolutivo.

Base biológica: Este modelo captura tres propiedades esenciales de la hipermutación somática:

- a) *Localidad*: Mutaciones puntuales que modifican ligeramente el paratopo
- b) *Independencia*: Cada residuo muta de forma autónoma
- c) *No direccionalidad*: Los cambios son estocásticos, no guiados por el antígeno

Implementación computacional:

- *Vectorización*: Uso eficiente de operaciones NumPy para grandes poblaciones
- *Modelo de mutación aditiva*: Alteraciones gaussianas independientes por componente
- *Generación de nuevas variantes*: Creación de instancias modificadas sin alterar células originales

Contexto evolutivo: Combinado con selección de Boltzmann, este mecanismo permite:

- Exploración local del espacio de receptores alrededor de soluciones prometedoras
- Escape de óptimos locales mediante mutaciones beneficiosas
- Mantenimiento de diversidad clonal durante la respuesta inmune

Las células B ingresan al centro germinal tras calcular su afinidad inicial con el antígeno. Dentro del mismo, el proceso de selección identifica las células candidatas para abandonarlo, las cuales se diferencian en células plasmáticas o de memoria antes de reintegrarse al sistema inmunológico. Las células no seleccionadas enfrentan dos destinos posibles: muerte por apoptosis (pérdida energética), o supervivencia con división y mutación. Para este último grupo, se aplica hipermutación somática a sus receptores y se recalcula su afinidad antigénica, reiniciando el ciclo, como se muestra en la figura 3.1. Este proceso iterativo continúa hasta la desaparición de todas las células del centro germinal.

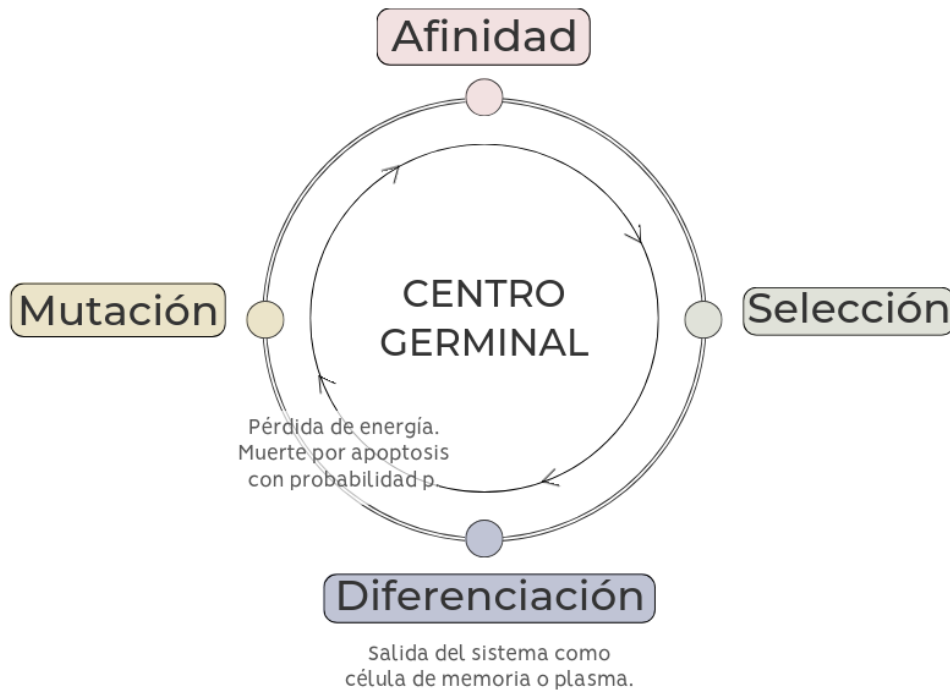


Figura 3.1: Ciclo que ocurre dentro del Centro Germinal

3.3. Sistema Inmune

El sistema inmune consta de un grupo de células B *naïve* que se dividen y mutan o mueren. Ante la presencia de antígeno estas células pueden pasar a formar parte de centros germinales como se muestra en la figura 3.2.

Al finalizar cada ciclo, los centros germinales liberan al sistema inmunológico células B diferenciadas en células plasmáticas y células de memoria. La concentración de anticuerpos generada por estas sirve como indicador cuantitativo de la respuesta inmunológica del individuo.

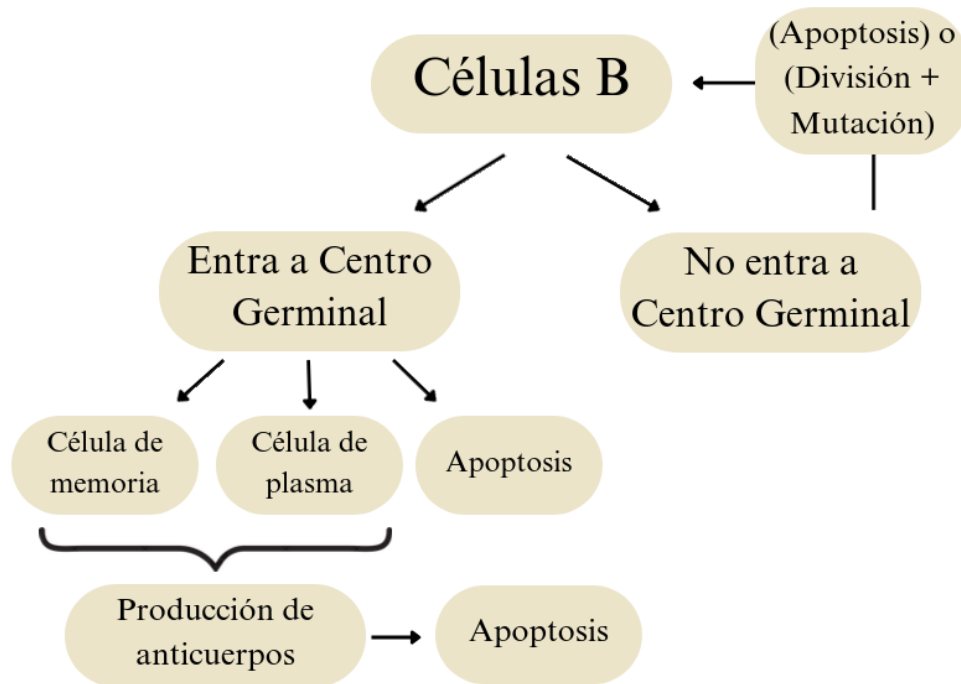


Figura 3.2: Células B dentro del sistema inmune

Capítulo 4

Experimentación y Resultados

En este capítulo se detalla el proceso de validación del modelo propuesto.

4.1. Datos para la Validación del Modelo

En el presente trabajo los datos provienen del Estudio en Lactantes Fase I/II para PCV7-TT (Instituto Finlay de Vacunas, 2019), cuyo principal objetivo era caracterizar la seguridad de VCN7-T y evaluar la no inferioridad de VCN7-T con respecto a Prevnar13® administrados en esquemas concomitante con las vacunas Va-Mengoc- BC® y Heberpenta® incluyendo lactantes de 2 a 3 meses de edad.

Se cuenta con datos de 240 sujetos divididos en dos grupos:

1. Vacunados con VCN7-T
2. Vacunados con Prevnar13®

Para la validación del modelo nos centraremos en el grupo de sujetos vacunados con VCN7-T

4.1.1. Limpieza de Datos

Antes de trabajar con los datos fue realizado un proceso de limpieza de los mismos.

Análisis de Datos Faltantes

Las Figuras 4.1 y 4.2 presentan el análisis de valores faltantes (nulos o vacíos) en las columnas de los conjuntos de datos para las vacunas VCN7-T (Figura 4.1) y Prevnar13 (Figura 4.2).

Descripción de las gráficas:

- **Eje Y:** Nombre de las columnas/variables del estudio
- **Eje X:** Cantidad de valores faltantes (expresada en conteo absoluto)

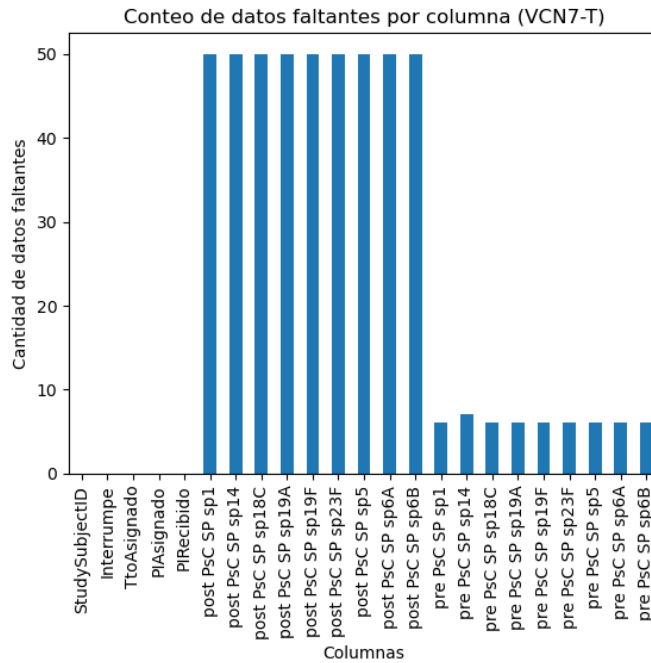


Figura 4.1: Distribución de valores faltantes por columna (VCN7-T)

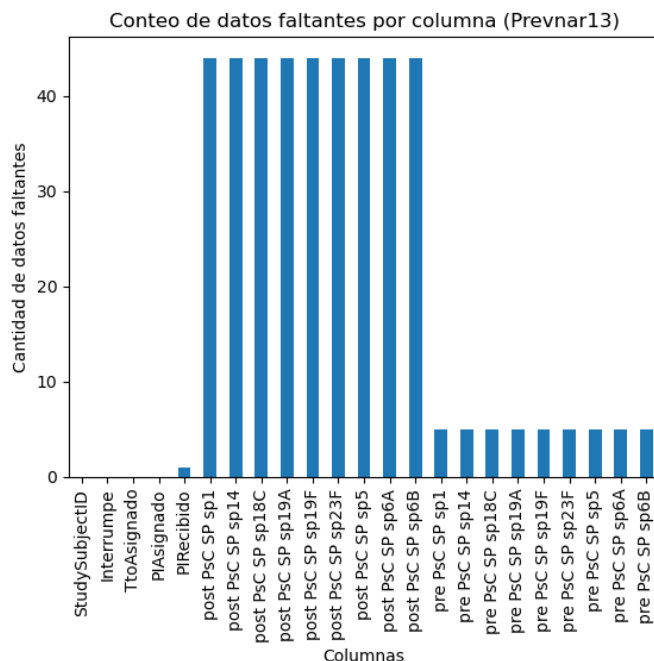


Figura 4.2: Distribución de valores faltantes por columna (Pprevnar13)

La nomenclatura utilizada en los nombres de columna sigue este patrón:

- **pre PsC SP [serotipo]**: Concentración de anticuerpos antes de la aplicación de la dosis de refuerzo (después de la dosis primaria) para un serotipo neumocócico específico
- **post PsC SP [serotipo]**: Concentración de anticuerpos después de la aplicación de la dosis de refuerzo para un serotipo neumocócico específico
- **[serotipo]**: Identificador del serotipo (e.g., sp1, sp14, sp19F, etc.)

Los altos valores en las columnas **post PsC SP [serotipo]** se consideran **no aleatorios** (MNAR - Missing Not At Random) y están directamente relacionados con el diseño del estudio, que incluyó dos esquemas de vacunación:

- **Esquema (2p + 1)**: Dos dosis primarias + refuerzo (mediciones post-refuerzo disponibles)

- **Esquema (3p + 0):** Tres dosis primarias sin refuerzo (mediciones post-refuerzo ausentes)

En la investigación se asume que los sujetos con valores nulos en las columnas `post PsC SP [serotipo]` fueron vacunados siguiendo un esquema (3p + 0), sin embargo para la validación del modelo se trabajó en los sujetos vacunados siguiendo el esquema (2p + 1).

Valores inconsistentes

Durante el análisis de los datos, se detectaron valores atípicos con magnitudes aparentemente inconsistentes. Una inspección minuciosa reveló que dichos valores correspondían a cifras significativas expresadas con distinta notación decimal; en particular, mientras la mayoría de los datos estaban representados con tres cifras significativas correctamente posicionadas, algunos carecían del punto decimal, lo que implicaba una escala incorrecta. Para homogeneizar la representación, se aplicó una corrección que consiste en dividir por 1000 los valores afectados. Esta normalización facilitó una presentación más coherente y uniforme de los datos.

En las gráficas 4.3, 4.4, 4.5 y 4.6 (Gráficas de valores pre-refuerzo contra valores post-refuerzo) se muestra una comparación del estado de los datos antes y después de la corrección.

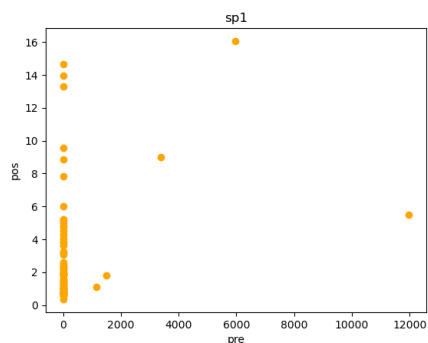


Figura 4.3: Serotipo 1 antes de la corrección

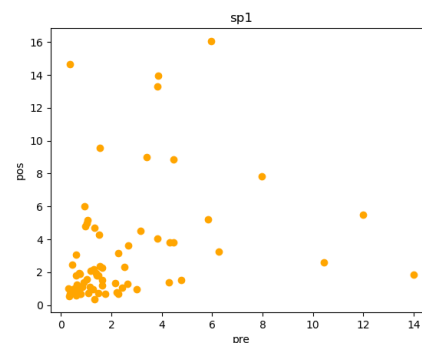


Figura 4.4: Serotipo 1 después de la corrección

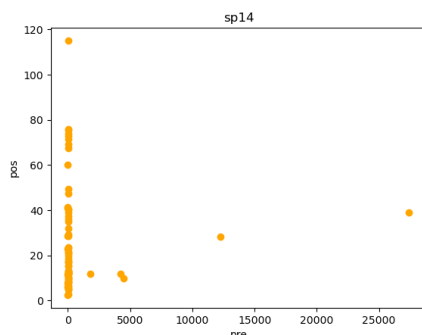


Figura 4.5: Serotipo 14 antes de la corrección

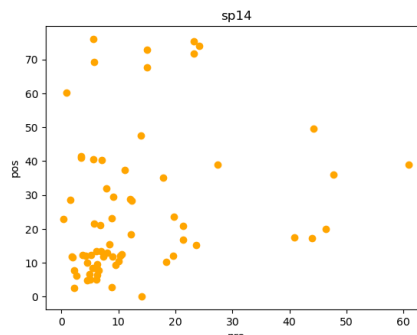


Figura 4.6: Serotipo 14 después de la corrección

4.2. Entrenamiento

Para el entrenamiento del modelo se tomó el 70% de los datos. este proceso tiene como objetivo estimar los parámetros `plasma_production_factor` y `memory_production_factor`.

4.2.1. Exploración del espacio de parámetros

Para explorar el espacio de parámetros durante el proceso de entrenamiento se utilizó la metaheurística de Recocido Simulado (*Simulated Annealing*), un algoritmo inspirado en el proceso físico de enfriamiento de materiales. Este método permite realizar una búsqueda estocástica eficiente que evita quedar atrapado en óptimos locales, gracias a su capacidad para aceptar temporalmente soluciones peores con una probabilidad controlada por un parámetro denominado temperatura.

El algoritmo comienza con una temperatura inicial alta que permite explorar ampliamente el espacio de soluciones, aceptando cambios incluso si empeoran la función objetivo. A medida que avanza el proceso, la temperatura decrece siguiendo un protocolo de enfriamiento cuidadosamente diseñado, reduciendo gradualmente la probabilidad de aceptar soluciones peores y enfocando la búsqueda en regiones de baja energía o costo.

4.2.2. Métrica de Optimización

La métrica utilizada como función objetivo durante el entrenamiento del modelo es la *distancia de Chamfer*, una medida que cuantifica la similitud

entre dos conjuntos de puntos en el espacio. La misma es especialmente adecuada para comparar nubes de puntos, ya que evalúa la proximidad bi-direccional entre cada punto de un conjunto y su vecino más cercano en el otro conjunto.

El cálculo de la distancia de Chamfer se realiza en dos pasos principales:

1. Para cada punto en el primer conjunto, se encuentra el punto más cercano en el segundo conjunto y se calcula la distancia euclidiana entre ellos. Se obtiene el promedio de estas distancias.
2. Se repite el procedimiento invirtiendo los roles de los conjuntos, es decir, desde el segundo conjunto hacia el primero.

Finalmente, la distancia de Chamfer se define como la suma (o promedio) de estos dos valores, formalmente expresada como:

$$D_{\text{Chamfer}}(S_1, S_2) = \frac{1}{|S_1|} \sum_{x \in S_1} \min_{y \in S_2} \|x - y\|_2 + \frac{1}{|S_2|} \sum_{y \in S_2} \min_{x \in S_1} \|y - x\|_2$$

donde S_1 y S_2 son los conjuntos de puntos simulados y reales, respectivamente, y $\|\cdot\|_2$ denota la distancia euclidiana.

Esta métrica es relevante porque permite evaluar de forma robusta la similitud entre las salidas simuladas del modelo y los datos reales, incluso cuando los puntos no están emparejados uno a uno. Minimizar la distancia de Chamfer durante el entrenamiento guía al modelo a generar salidas que se ajusten estrechamente a los datos.

4.3. Validación

Para el proceso de validación se tomó el 30% restante de los datos. Se generó una conjunto de la misma cantidad de puntos con los parámetros obtenidos en el proceso de entrenamiento y se calculó la distancia Chamfer para estos conjuntos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.1:

Gráficas de valores pre-refuerzo(post vacunación primaria) contra valores post-refuerzo

- Puntos naranjas: datos de validación.
- Puntos azules: salida del modelo.

Cuadro 4.1 Distancia de Chamfer por Serotipo

Serotipo	Distancia Chamfer
1	3.422
14	26.348
18C	2.773
19F	4.443
23F	4.803
5	3.241
6B	8.539

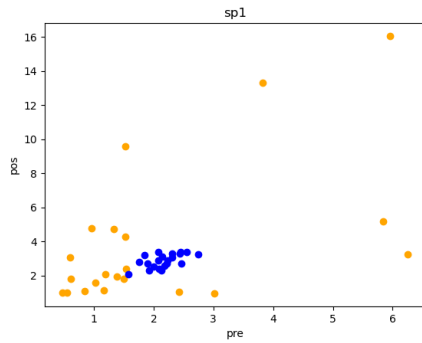


Figura 4.7: Serotipo 1

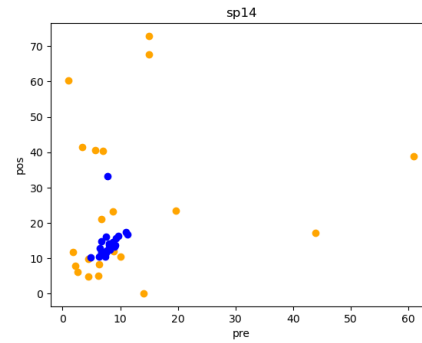


Figura 4.8: Serotipo 14

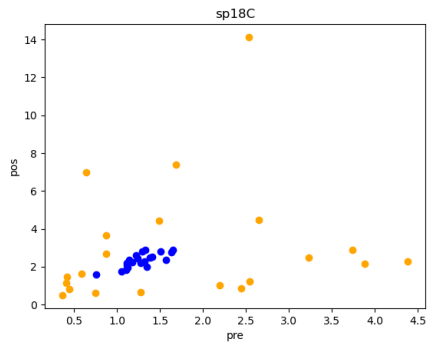


Figura 4.9: Serotipo 18C

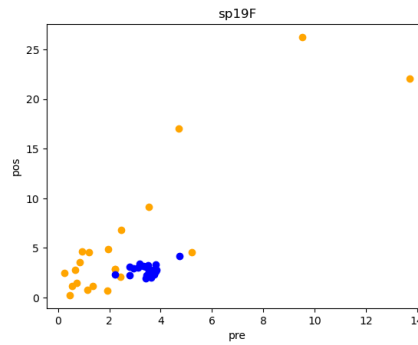


Figura 4.10: Serotipo 19F

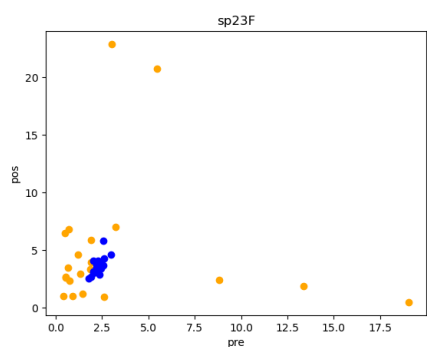


Figura 4.11: Serotipo 23F

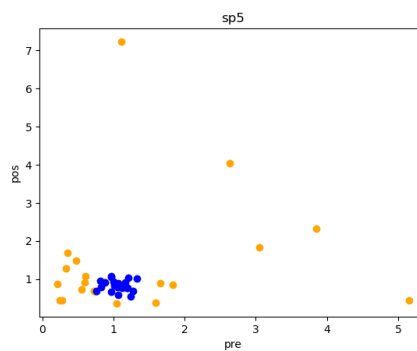


Figura 4.12: Serotipo 5

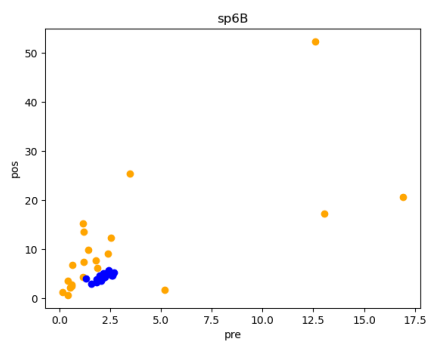


Figura 4.13: Serotipo 6B

Conclusiones

- Se desarrolló un simulador del sistema inmune de lactantes que modela la respuesta a vacunas antineumocócicas conjugadas, integrando mecanismos inmunológicos clave como la activación de células B, la formación de centros germinales y la generación de memoria inmunológica.
- La validación del modelo contra datos clínicos reales demostró su capacidad para predecir patrones de respuesta inmune, aunque con variabilidad entre serotipos. Los mejores ajustes se obtuvieron para los serotipos 18C (distancia Chamfer = 2.773) y 5 (3.241), mientras que el serotipo 14 presentó mayor discrepancia (26.348).
- Este trabajo contribuye al campo de la inmunología computacional al proporcionar una herramienta para evaluar candidatos vacunales *in silico*, con potencial para reducir costos y tiempos en el desarrollo de vacunas.
- Como limitación, se identificó que el modelo tiene menor precisión para ciertos serotipos (especialmente el 14), lo que sugiere la necesidad de incorporar mecanismos inmunológicos adicionales en futuras versiones del simulador.

Recomendaciones

- Dar continuidad al desarrollo del simulador utilizando los resultados una vez realizado el ensayo clínico para el candidato vacunal futuro, QuimiVio-11 (que incluye 4 nuevos serotipos). Esto permitirá fortalecer la confiabilidad predictiva del modelo mediante una validación empírica más amplia.
- Implementar técnicas de optimización para abordar posibles casos de subajuste, especialmente en serotipos con mayores distancias de Chamfer (ej. serotipo 14).
- Añadir complejidad al modelo mejorando la fidelidad biológica del modelo integrando elementos clave de la inmunidad innata como receptores de reconocimiento de patrones o dinámica de células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos).
- Adaptar el simulador para modelar respuestas inmunes en diferentes poblaciones, especialmente para el adulto mayor, mediante el desarrollo de conjuntos de parámetros específicos por edad y la consideración de inmunosenescencia en población geriátrica.

Referencias

- [1] World Health Organization. Pneumococcal disease. 2019. (Citado en la página 8).
- [2] KL O'Brien, LJ Wolfson, JP Watt, et al. Burden of disease caused by streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 2009. (Citado en la página 8).
- [3] D. González et al. Vigilancia epidemiológica de enfermedades neumocócicas en cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*, 2017. (Citado en la página 8).
- [4] S. A. Plotkin, W. A. Orenstein, P. A. Offit, and K. M. Edwards. *Plotkin's Vaccines*. Elsevier, 7th edition, 2017. (Citado en la página 8).
- [5] C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, and M. J. Shlomchik. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. Garland Science, 5th edition, 2002. (Citado en la página 8).
- [6] F. Castiglione, F. Mantile, P. De Berardinis, and A. Prisco. How the interval between prime and boost injection affects the immune response in a computational model of the immune system. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014. (Citado en la página 9).
- [7] Agencia SINC. Tres modelos matemáticos ayudan a decidir quién se vacuna primero, 2021. Consultado el 15 de mayo de 2025. (Citado en la página 9).
- [8] Revistas UC3M. El papel de los modelos matemáticos en la vacunación, 2022. Consultado el 15 de mayo de 2025. (Citado en la página 9).
- [9] Deutsche Welle. Inteligencia artificial produce vacunas superpotentes, 2023. Consultado el 15 de mayo de 2025. (Citado en la página 9).

- [10] VALERIA PREADO J. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*: BASIC MICROBIOLOGICAL ASPECTS. *Revista chilena de infectología*, 2001. (Citado en la página 11).
- [11] S. Snedecor. Op388 17-year disease reduction predicted by a transmission dynamic model after pneumococcal conjugate vaccine introduction in the united states. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2020. (Citado en las páginas 11, 13, 15 y 17).
- [12] Asociación Española de Pediatría (AEP). Manual de inmunizaciones: aspectos inmunológicos de la vacunación maternal. <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/manual-de-inmunizaciones-inmunologia-vacunacion-maternal>, 2023. Consultado el 14 de junio de 2025. (Citado en la página 12).
- [13] R. M. Lequin. Enzyme immunoassay (eia)/enzyme-linked immunosorbent assay (elisa). *Clinical Chemistry*, 2005. (Citado en la página 14).
- [14] J. R. Crowther. *The ELISA Guidebook*. Humana Press, New York, 2nd edition, 2009. (Citado en la página 14).
- [15] G. Obermoser, S. R. Presnell, K. Domico, H. Xu, Y. Wang, E. Anguiano, L. Thompson-Snipes, et al. Systems scale interactive exploration reveals quantitative and qualitative differences in response to influenza and pneumococcal vaccines. *Immunity*, 2013. (Citado en las páginas 16, 18 y 20).
- [16] Rajagopal Murugan, Lisa Buchauer, Gianna Triller, Cornelia Kreschel, Giulia Costa, Gemma Pidelaserra Marti, Katharina Imkeller, Christian E. Busse, Sumana Chakravarty, B. Kim Lee Sim, Stephen L. Hoffman, Elena A. Levashina, Peter G. Kremsner, Benjamin Mordmüller, Thomas Höfer, and Hedda Wardemann. Clonal selection drives protective memory b cell responses in controlled human malaria infection. *Science Immunology*, 2018. (Citado en las páginas 16, 18, 19 y 20).
- [17] Andreas Handel. A software package for immunologists to learn simulation modeling. *BMC Immunology*, 2020. (Citado en las páginas 17 y 22).