

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 utiliza un enfoque basado en agentes para representar 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 prometedora 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 uses an agent-based approach to represent 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 promising tool to accelerate vaccine development and evaluation, reducing dependence on extensive clinical trials.

# Índice general

<b>Introducción</b>	<b>8</b>
<b>1. Estado del Arte</b>	<b>11</b>
1.1. Enfoques Computacionales Predominantes en la Modelización Inmunológica . . . . .	11
1.1.1. Modelos de Transmisión Dinámica . . . . .	11
1.1.2. Enfoques de Inmunología de Sistemas . . . . .	12
1.2. Integración y Validación de Modelos Computacionales . . . .	12
1.2.1. Validación con Datos Epidemiológicos . . . . .	13
1.2.2. Correlación Inmunológica y Validación Clínica . . . .	13
1.3. Aplicaciones de los Modelos en Estrategias de Vacunación . .	13
1.3.1. Predicción del Impacto Poblacional . . . . .	13
1.3.2. Optimización de Programas Vacunales . . . . .	14
1.4. Respuestas Inmunológicas Específicas a Vacunas Neumocócicas	14
1.4.1. Modelización de Respuestas Inmunes Innatas . . . . .	14
1.4.2. Caracterización de Respuestas Inmunes Adaptativas .	15
1.5. Avances en la Modelización de Poblaciones Específicas . . . .	15
1.5.1. Modelización en Población Neonatal e Infantil . . . . .	15
1.5.2. Comparaciones entre Grupos Etarios . . . . .	15
1.6. Conclusión . . . . .	16
<b>2. Preliminares</b>	<b>17</b>
2.1. Características clave . . . . .	17
2.1.1. Importancia de la vacunación . . . . .	17
2.2. Inmunología básica . . . . .	18
2.2.1. Respuesta inmune a <i>S. pneumoniae</i> : linfocitos B, memoria inmunológica y anticuerpos . . . . .	18
2.2.2. Características inmunológicas en lactantes . . . . .	18
2.2.3. Definiciones clave . . . . .	19

2.3. Vacunas antineumocócicas conjugadas . . . . .	19
2.3.1. Cobertura y correlatos de protección . . . . .	19
2.4. Examen ELISA . . . . .	19
<b>3. Metodología</b>	<b>21</b>
3.1. Modelado de agentes biológicos . . . . .	21
3.2. Centros Germinales . . . . .	22
3.2.1. Procesos Inmunológicos clave . . . . .	22
3.3. Sistema Inmune . . . . .	23
<b>4. Experimentación y Resultados</b>	<b>25</b>
4.1. Datos para la Validación del Modelo . . . . .	25
4.1.1. Limpieza de Datos . . . . .	25
4.2. Entrenamiento . . . . .	27
4.2.1. Exploración del espacio de parámetros . . . . .	27
4.2.2. Métrica de Optimización . . . . .	28
4.3. Validación . . . . .	29
<b>Conclusiones</b>	<b>31</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>32</b>
<b>Referencias</b>	<b>33</b>

# 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

## Estado del Arte

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

### 1.1. Enfoques Computacionales Predominantes en la Modelización 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.

#### 1.1.1. 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) a través de poblaciones estratificadas. Los estudios de Snedecor [10, 11] demuestran que estos modelos incorporan múltiples componentes críticos para garantizar su precisión predictiva.

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,  $\geq 65$  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.

### 1.1.2. 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. [12] 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.

## 1.2. 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.

### 1.2.1. Validación con Datos Epidemiológicos

Los modelos de transmisión dinámica desarrollados por Snedecor [10, 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 predijo 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.

### 1.2.2. 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 [12].

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.

## 1.3. 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.

### 1.3.1. 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.

## 1.4. RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS ESPECÍFICAS A VACUNAS NEUMOCÓCICAS<sup>14</sup>

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.

### 1.3.2. 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.

## 1.4. Respuestas Inmunológicas Específicas a Vacunas Neumocócicas

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

### 1.4.1. Modelización de Respuestas Inmunes Innatas

El estudio de Obermoser et al. [12] 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 *insights* valiosos sobre los eventos inmunológicos tempranos que pueden influir en la eficacia vacunal.

La modelización 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.

#### **1.4.2. 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 eficacia vacunal antes de que se establezcan respuestas de anticuerpos completas.

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

### **1.5. Avances en la Modelización de Poblaciones Específicas**

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

#### **1.5.1. Modelización 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 modelización 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.

#### **1.5.2. 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.

## 1.6. Conclusión

El estado actual de la modelización 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.



## Capítulo 2

# Preliminares

*Streptococcus pneumoniae* (neumococo) 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).

### 2.1. 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[13]
- **Poblaciones vulnerables:** Lactantes, adultos mayores (mayores de 65 años) e individuos inmunocomprometidos presentan mayor riesgo de infección grave.

#### 2.1.1. 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 [10, 11].

## 2.2. Inmunología básica

El sistema inmunitario humano responde a *S. 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.

### 2.2.1. Respuesta inmune a *S. 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.

### 2.2.2. 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.[14]
- **Desarrollo inmune:** El sistema inmunitario neonatal es funcional pero inmaduro, dependiendo inicialmente de la inmunidad materna.

### 2.2.3. 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.

## 2.3. Vacunas antineumocócicas conjugadas

Las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV) emplean polisacáridos capsulares conjugados a proteínas para:

- Inducir una respuesta inmunitaria robusta y duradera.
- Generar memoria inmunológica mediante la activación de linfocitos T y B.

### 2.3.1. Cobertura y correlatos de protección

Las formulaciones actuales cubren los serotipos más prevalentes y virulentos. Los correlatos de protección 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 [10].

## 2.4. Examen ELISA

El examen ELISA (Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzima, por sus siglas en inglés) 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

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 compete 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 [15, 16].

## Capítulo 3

# Metodología

En este capítulo se describe la metodología y la estructura empleada en la implementación de una simulación computacional del sistema inmune de un lactante, integrando conceptos de inmunología computacional y sistemas complejos 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.

### 3.2.1. 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 se calcula mediante la distancia euclidiana entre sus vectores característicos:

$$A = e^{-||\mathbf{r}_B - \mathbf{e}_A||}$$

donde:

- $\mathbf{r}_B$  es el vector de receptores de la célula B.
- $\mathbf{e}_A$  es el vector de epítomos del antígeno.
- $A$  representa la afinidad (valor entre 0 y 1).

#### 2. Selección:

La selección de células B se realiza mediante un algoritmo tipo Boltzmann, que pondera probabilísticamente la supervivencia según su afinidad. Este proceso permite explorar soluciones subóptimas manteniendo diversidad genética.

#### 3. Diferenciación:

Según su afinidad, las células B pueden diferenciarse en:

- a) Células de memoria
- b) Células plasmáticas

#### 4. Mutación:

Las células B pueden mutar sus receptores con cierta probabilidad (`mutation_p`), aplicando variaciones gaussianas limitadas a cada componente del vector receptor. Esta mutación ocurre tanto dentro de los centros germinales como en el sistema inmune global.



Figura 3.1: Ciclo que ocurre dentro del Centro Germinal

Las células B entran al centro germinal una vez calculada su afinidad con el antígeno, mediante el proceso de selección se eligen las células que son candidatas a salir del centro germinal y son clasificadas por el proceso de selección como células de memoria o plasma y enviadas de vuelta al sistema inmune. Las células restantes pueden morir por pérdida de energía (apoptosis) o sobrevivir, dividirse y mutar. Posteriormente se recalcula su afinidad con el antígeno y el ciclo se repite hasta que mueren todas las células 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 (vacunación) estas células pueden pasar a formar parte de centros germinales.

Los centros germinales una vez terminan cada ciclo devuelven al sistema inmune las células que han evolucionado a células de memoria o plasma y estas son utilizadas para medir la concentración de anticuerpos que se utiliza

para medir la respuesta inmune del sujeto.

Las células que no pasan a formar parte de los centros germinales continúan en el mismo ciclo que se encontraban antes de la presencia del antígeno.

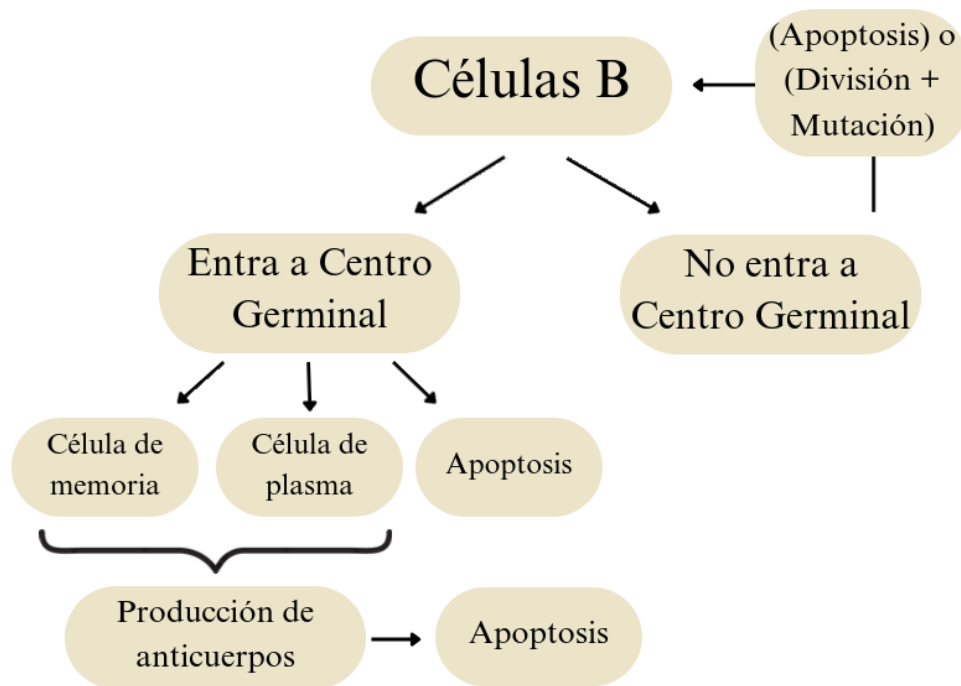


Figura 3.2: Células B dentro del sistema inmune



## 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 requerido un proceso de limpieza de los mismos.

### Datos Faltantes

Las gráficas siguientes muestran la cantidad de valores, por columna del *dataset* que son nulas o vacías.

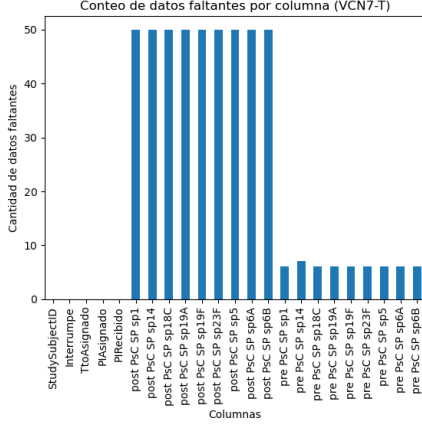


Figura 4.1

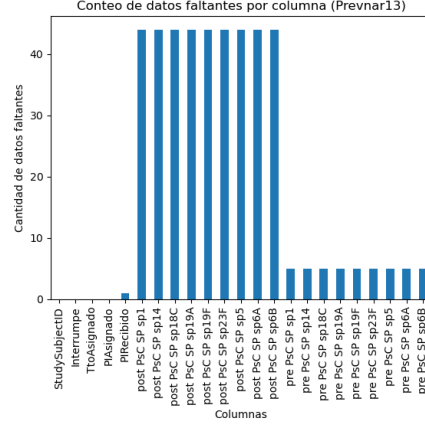


Figura 4.2

Los altos valores en las columnas 'post PsC SP [serotipo]' se deben a que el estudio utiliza dos esquemas de vacunación.

- esquema (2p + 1):
- esquema (3p + 0):

Se puede asumir 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 nos centramos 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 consistente en dividir por 1000 los valores afectados. Esta normalización facilitó una presentación más coherente y uniforme de los datos.

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

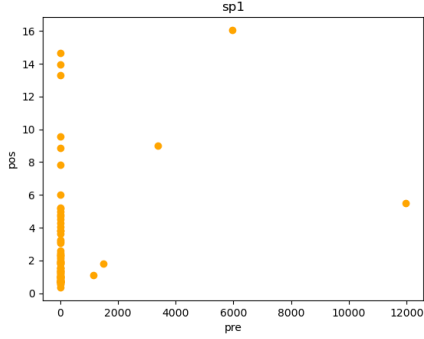


Figura 4.3: Serotipo 1 antes de la corrección

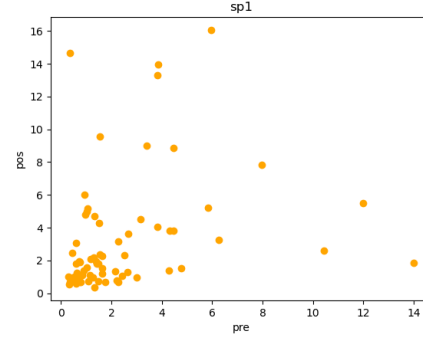


Figura 4.4: Serotipo 1 después de la corrección

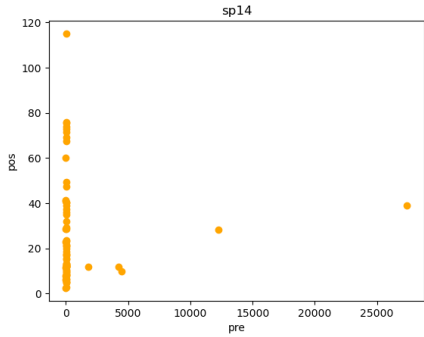


Figura 4.5: Serotipo 14 antes de la corrección

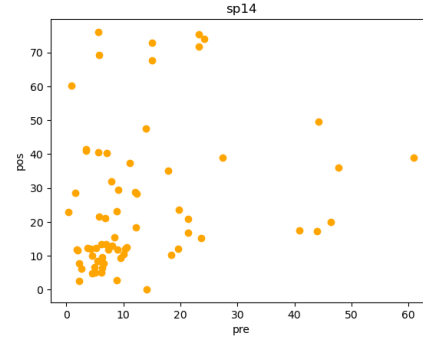


Figura 4.6: Serotipo 14 después de la corrección

## 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*)

*ling*), 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. Esta métrica es especialmente adecuada para comparar nubes de puntos, ya que evalúa la proximidad bidireccional entre cada punto de un conjunto y su vecino más cercano en el otro conjunto, capturando así diferencias en forma y distribución.

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 geométrica 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 la distribución y forma de los datos observados.

### 4.3. Validación

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

**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

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

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

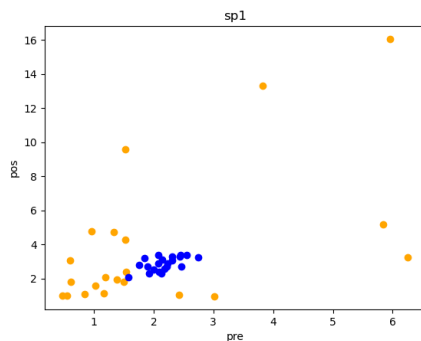


Figura 4.7: Serotipo 1

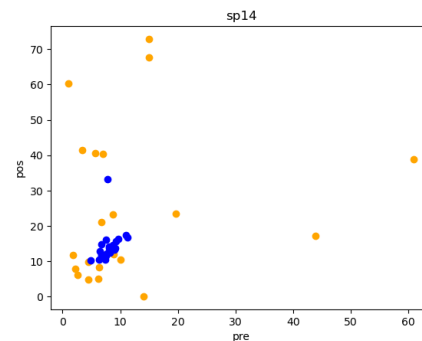


Figura 4.8: Serotipo 14

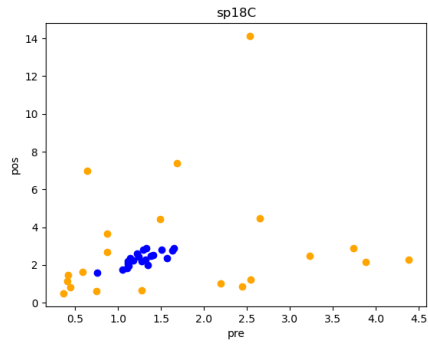


Figura 4.9: Serotipo 18C

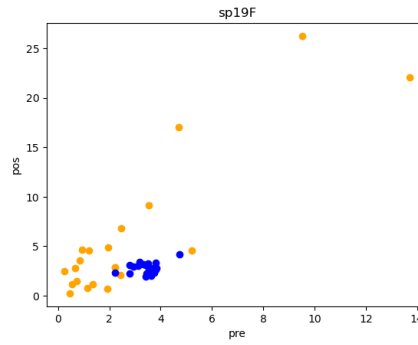


Figura 4.10: Serotipo 19F

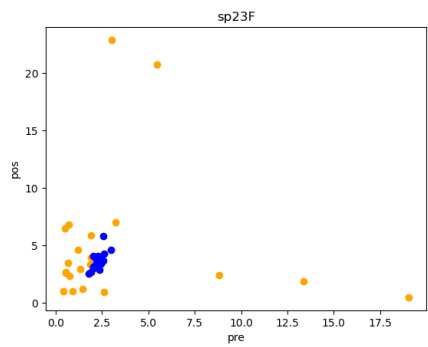


Figura 4.11: Serotipo 23F

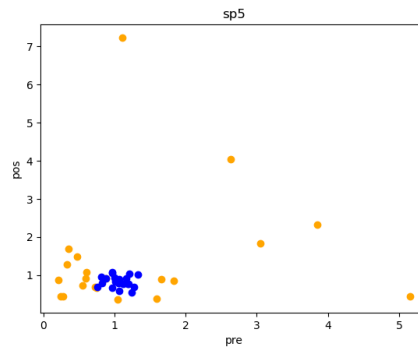


Figura 4.12: Serotipo 5

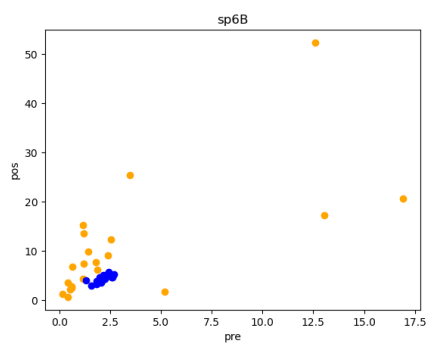


Figura 4.13: Serotipo 6B

# Conclusiones

- Se desarrolló con éxito un simulador computacional 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).
- El enfoque basado en agentes permitió capturar la complejidad no lineal de las interacciones inmunológicas, superando las limitaciones de los modelos tradicionales basados en ecuaciones diferenciales. La implementación de algoritmos de optimización como Recocido Simulado resultó efectiva para el ajuste de parámetros.
- 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 más sofisticadas 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 (TLRs, NLRs) 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] 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, 17 y 19).
- [11] S. Snedecor. Pin59 17-year disease reduction predicted by a transmission dynamic model after pneumococcal conjugate vaccine introduction in the united states, 2020. (Citado en las páginas 11, 13 y 17).
- [12] 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 12, 13 y 14).
- [13] VALERIA PREADO J. Conceptos microbiológicos de Streptococcus pneumoniae: BASIC MICROBIOLOGICAL ASPECTS. *Revista chilena de infectología*, 2001. (Citado en la página 17).
- [14] 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 18).
- [15] R. M. Lequin. Enzyme immunoassay (eia)/enzyme-linked immunosorbent assay (elisa). *Clinical Chemistry*, 2005. (Citado en la página 20).
- [16] J. R. Crowther. *The ELISA Guidebook*. Humana Press, New York, 2nd edition, 2009. (Citado en la página 20).