

REVISTA **CIENCIAS SOCIALES Y EDUCATIVAS**

Vol. X Nro. 2

COVID 19



EDICIÓN ESPECIAL "COVID19"



Universidad Nacional
Experimental
Francisco de Miranda
UNEFM



ISSN: 1690-7647

Depósito Legal: pp200302FA1634



RCSE

Revista Ciencias Sociales y Educativas Vol. X, Nro. 1
ISSN: 1690-7647

Depósito legal: pp200302FA1634

Indizada en REVENCYT bajo el nro. RVR043

Registro FONACIT bajo el nro. 2008000002

Indexada en LATINDEX bajo el folio nro. 14837

Código RNRC (ONCTI) 2RCSE247

rcseunefm@gmail.com

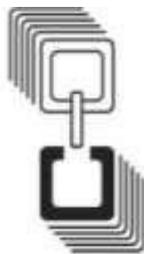
rcse@correo.unefm.edu.ve

cise@correo.unefm.edu.ve

Centro de Investigaciones Sociales y Educativas

UNIVERSIDAD NACIONAL EXPERIMENTAL "FRANCISCO DE MIRANDA" VICERRECTORADO
ACADÉMICO DECANATO DEL ÁREA DE INVESTIGACIÓN

CENTRO DE INVESTIGACIONES SOCIALES Y EDUCATIVAS



AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

Dra. Juogreidin Cerero
Rectora

Dr. Miguel Perozo
Vicerrector Académico

Lic. Javier Villafañe
Vicerrector Administrativo

Dra. Bismania García
Secretaria

Ing. Freddy Rodríguez. MSc.
Decano del Área de Investigación



ISSN: 1690-7647

Depósito legal: pp200302FA1634

Dra. Ángela Inciarte
Directora - Editora

COMITÉ EDITORIAL

MSc. Aurimar Rosendo
Dr. Linoel Leal
MSc. Miriam Colina

RESÚMENES Y ABSTRACT

MSc. Misael Castejón / MSc. Magdalena Arévalo

Edición, montaje y diagramación: Ing. Freddy Rodríguez. MSc / Ing. Marco Romero

La Revista Arbitrada e Indizada Ciencias Sociales y Educativas (RCSE), del Centro de Investigaciones Sociales y Educativas (CISE) de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM), es una publicación semestral y tiene como objetivo principal la difusión de la producción científica y humanística, generada por docentes e investigadores en las áreas del conocimiento social, educativo, humanidades, letras, artes y otras.

COMITÉ DE ÁRBITROS

Aimara Gutiérrez (UNEFM)
Alexander Lugo (UPTAG)
Ana Sierra (UNEFM)
Belitza Sierra (UNEFM)
Carla Pineda (UNEFM)
Carlos Chirinos (UNEFM)
Claudia Alastre (UNEFM)
Daliher Villasmil (UNEFM)
Devirmar Pernalete (UNEFM)
Marco Romero (UNEFM)
Franluzmary Acosta (UNEFM)
Lisbet Bracho (UNEFM)
Maryory Polanco (UNEFM)
José Wagner (UNEFM)
María Alejandra Lugo (UNEFM)
María Eugenia García (UNEFM)
María Luisa Mavares (UNEFM)
Nereyda Ferrer (UNEFM)
Noel Acacio (UNEFM)
Teresa Cubillán (UNEFM)
Triana Lares (UNEFM)
Yaritza Ferreira (UNEFM)
Ydelbys Pérez (UNEFA)
Yoneida Laguna (UNEFM)
Yosselys González (UNEFM)

CONTENIDO

Editorial	6
Bremo, Adolfo: ANTECEDENTES Y RESULTADOS PRELIMINARES DE LA APLICACIÓN DE LA VACUNA SPUTNIK V CONTRA COVID-19. UNA REVISIÓN DE LOS HALLAZGOS PUBLICADOS SOBRE LAS FASES PRECLÍNICAS 1 Y 2.	7
Lopez, Eugenio: UN MÉTODO PARA PREDECIR EL COMPORTAMIENTO DE UNA EPIDEMIA. CASO: COVID-19	23

EDITORIAL

La pandemia del segundo coronavirus productor de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y la enfermedad que induce (COVID-19), constituye un hecho biológico sin precedentes con marcadas consecuencias para el futuro, no solo individuales sino también sociales, estructurales y políticas. Cuando el homo sapiens tenía organizado todos los demás estilos de vida sobre la Tierra según sus intereses, de una forma explosiva, un microorganismo ha puesto en crisis todos esos esquemas con unas implicaciones para el futuro que todavía están pendientes de definir.

Limitándonos sólo a los aspectos biomédicos tampoco antes se había conocido nada igual. En el momento de escribir esta editorial se han confirmado 55 millones de infectados distribuidos en todo el mundo, colapsando todas las estructuras sanitarias disponibles en muchos entornos. Y es prácticamente seguro que ese conjunto de personas sean solo la porción visible del iceberg, ya que probablemente la población realmente infectada sea muchas veces superior a la señalada.

Estamos convencidos de que esta pandemia va a ser controlada más pronto que tarde, aunque muchas personas se van a quedar en el camino. Todo el potencial intelectual y tecnológico de todo el mundo se ha puesto en marcha para ello. Pero más allá de eso, esta crisis está ofreciendo muchos argumentos para la esperanza. Por tanto, han surgido acciones vecinales de solidaridad de muchos tipos. Y como de forma espontánea, todo un país expresa su admiración, agradecimiento y respeto a la entrega y profesionalidad de los trabajadores sanitarios y no sanitarios, que ahora se desviven en el cuidado de los pacientes con COVID-19 en todos los centros asistenciales de Venezuela.

En ese sentido, los productos de investigación que serán incluidos en este número pretenden dar respuesta a situaciones problemáticas relacionadas con esta enfermedad, se debe destacar que este será un volumen abierto donde se irán incorporando aportes de relevancia para la sociedad académica.

Juogreidin Coromoto Cerero Ramones
Rectora UNEFM

**ANTECEDENTES Y RESULTADOS PRELIMINARES DE LA APLICACIÓN DE LA VACUNA
SPUTNIK V CONTRA COVID-19. UNA REVISIÓN DE LOS HALLAZGOS PUBLICADOS SOBRE
LAS FASES PRECLÍNICAS 1 Y 2.**

Dr. Adolfo Brems

Adolfobremo@gmail.com

*Universidad Nacional Experimental
Francisco de Miranda,
Santa Ana de Coro, República Bolivariana de Venezuela.*

RESUMEN.

La presente revisión realiza una descripción y análisis de las características de la enfermedad COVID-19, su agente etiológico y la estrategia empleada para el desarrollo de una vacuna que contribuya a prevenir esta pandemia que afecta a la humanidad. Presenta igualmente los resultados de la aplicación de la vacuna identificada como Sputnik V, de fabricación Rusa, publicados en la revista The Lancet, en septiembre de 2020, como base para decidir ir a la fase 3 de evaluación de la misma y las expectativas de recibir la licencia que permita su incorporación como estrategia de inmunización de la población contra esta última pandemia que ha afectado a la humanidad.

ABSTRACT

This review provides a description and analysis of the characteristics of the COVID-19 disease, its etiological agent, and the strategy used to develop a vaccine to help prevent this pandemic that affects humanity. It also presents the results of the application of the vaccine identified as Sputnik V, of Russian manufacture, published in The Lancet magazine, in September 2020, as a basis for deciding to go to phase 3 of its evaluation and the expectations of receiving the license that allows its incorporation as a strategy to immunize the population against this latest pandemic that has affected humanity.

INTRODUCCIÓN.

ANTECEDENTES.

En el año 2003 se identificó a un coronavirus como el agente causal del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), patología responsable de una serie de casos fatales de neumonía caracterizados por un infiltrado de células inflamatorias con daño alveolar difuso (Nicholls *et al*, 2003); comenzó en Hong Kong y se extendió rápidamente a otros países (Berger *et al*, 2004). Aproximadamente 8000 seres humanos se infectaron, pero logró ser controlado por medidas de cuarentena, con una mortalidad de hasta el 50% en los ancianos y una tasa global de letalidad de alrededor del 10% (Berger *et al*, 2004). Luego, en 2012, el coronavirus fue identificado como el causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) causó una serie de infecciones humanas graves, que aunque con menos infectados, tuvo una tasa de mortalidad cercana al 30% (Assiri *et al*, 2013).

Para ese momento, dado el riesgo de futuros brotes graves de coronavirus en humanos, se planteó la necesidad de desarrollar una plataforma de desarrollo de vacunas adecuadas para proteger contra tales virus a la humanidad. Estas vacunas presentarían varios desafíos, incluyendo la rapidez con la que se desarrollan estos brotes, que implicaba la

necesidad de un rápido desarrollo de tales vacunas.

De acuerdo con Wu *et al*, (2020), un nuevo coronavirus (CoV), denominado “coronavirus novel 2019” o “2019-nCoV” por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es responsable de un brote de neumonía que comenzó a principios de diciembre, 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (Huang *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020). Este brote, asociado con un gran mercado de mariscos y de animales, es objeto de investigaciones para determinar los orígenes de la infección. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, que provoca la enfermedad denominada COVID-19 (por sus siglas en inglés CoV disease 2019), continúa extendiéndose por el planeta y para el 16 de noviembre de 2020 ha infectado a más de 56,5 millones de personas, mientras que la cifra global de decesos supera los 1,3 millones y la de los recuperados suma más de 36,3 millones de personas. Como resultado de la expansión del virus, más de la mitad de la población mundial ha sido sometida a algún tipo de confinamiento; se ha impuesto el distanciamiento social y los desplazamientos han quedado paralizados, al igual que la actividad económica, generando

una grave recesión por todo el planeta (OMS, 2020).

El genoma de los coronavirus, cuyo tamaño varía entre aproximadamente 26.000 y 32.000 bases, incluye un número variable (de 6 a 14) de marcos de lectura abierto (ORF) (Song *et al.*, 2019). El primer ORF que representa aproximadamente el 67% de todo el genoma codifica 16 proteínas no estructurales (nsps), mientras que los ORF restantes codifican proteínas accesorias y proteínas estructurales (Cui *et al.*, 2019). Las cuatro proteínas estructurales principales son la glicoproteína espiga de superficie (S de su sigla en inglés Spike), proteína de envoltura pequeña (E), proteína de matriz (M) y proteína de nucleocápside (N).

La glicoproteína S de superficie juega un papel esencial en la unión a los receptores en la célula huésped y determina el tropismo del huésped (Li, 2016; Zhu *et al.*, 2018). Las proteínas de pico de SARS-CoV y MERS-CoV se unen a diferentes receptores del huésped a través de diferentes dominios de unión a receptor (RBD). El SARSCoV utiliza enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como uno de los principales receptores (Ge *et al.*, 2013) con CD209L como alternativa receptor (Jeffers *et al.*, 2004), mientras que MERS-CoV usa dipeptidil peptidasa 4 (DPP4, también

conocido como CD26) como el receptor primario. El análisis inicial sugirió que 2019-nCoV tiene una asociación evolutiva cercana con coronavirus de murciélago como el SARS (Zhou *et al.*, 2020). Sin embargo, basado en los tres primeros genomas determinados del nuevo coronavirus (2019-nCoV), a saber, Wuhan / IVDC-HB-01/2019 (ID de acceso a GISAID: EPI_ISL_402119) (HB01), Wuhan / IVDC-HB-04/2019 (EPI_ISL_402120) (HB04), y Wuhan / IVDC-HB-05/2019 (EPI_ISL_402121) (HB05), se realizó una comparación de secuencias genómicas con coronavirus relacionados, incluidos 1.008 SARSCoV humano, 338 CoV similar al SARS en murciélagos y 3.131 MERS-CoV humano, cuyos genomas fueron publicados antes del 12 de enero de 2020 (fecha de lanzamiento: 12 de septiembre de 2019), de acuerdo con la base de datos y recursos de análisis de virus patógenos (ViPR) (<http://www.viprbrc.org/>) y NCBI. La comparación de genomas de estas tres cepas mostró que son casi idénticos en el genoma de nucleótidos de ~ 29,8 kb (Figura S1). El genoma de 2019-nCoV posee 14 ORF que codifican 27 proteínas (Figura 1).

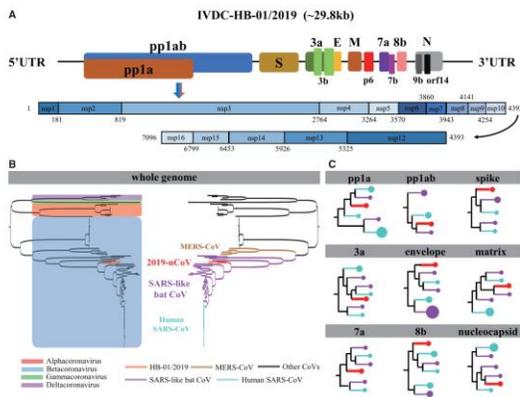


Figura 1. Composición del genoma y árbol filogenético para 2019-nCoV (A) Diagrama esquemático de la organización del genoma y las proteínas codificadas de pp1ab y pp1a para la cepa IVDC-HB-01/2019 (HB01). El gen más grande, a saber, el orf1ab, codifica la proteína pp1ab que contiene 15 nsps (nsp1-nsp10 y nsp12-nsp16). La proteína pp1a codificada por el gen orf1a también contiene 10 nsps (nsp1-nsp10). Las proteínas estructurales están codificadas por los cuatro genes estructurales, incluidos los genes de pico (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). Los genes accesorios se distribuyen entre los genes estructurales. Los genes que codifican proteínas del genoma de 2019-nCoV fueron predichos por los servidores en línea de GeneMarkS (<http://exon.gatech.edu/GeneMark/genemarks.cgi>) y ORFfinder (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/orffinder/>) con verificación manual. (B) Relación filogenética basada en el genoma completo de la cepa

HB01 y otros coronavirus. Todas las cepas virales se clasificaron por género y tipo, que se presentan en los árboles filogenéticos esquemáticos izquierdo y derecho, respectivamente. Los cuatro géneros de coronavirus, incluido el alfacoronavirus (rojo), Betacoronavirus (azul), Gammacoronavirus (verde) y Deltacoronavirus (violeta) están bloqueados en el árbol filogenético izquierdo. El coronavirus MERS (marrón), el coronavirus de murciélago similar al SARS (violeta), el coronavirus del SARS humano (azul claro) y la cepa HB01 (rojo) están resaltados por líneas de diferentes colores a la derecha. Árbol filogenético (C). Árboles filogenéticos esquemáticos de genes individuales para la cepa HB01. Las especies de coronavirus se colorearon de la misma manera que (B). La cantidad de tensiones en el clado filogenético se denota por el área de los círculos. (Tomado de Wu *et al*, 2020, Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China)

Por lo tanto, los intentos de desarrollo de la vacuna contra los coronavirus que afectan a humanos no son tan recientes. En el capítulo 14 del libro Vaccine design, methods and protocols (McPherson *et al*, 2016), se indica que inicialmente los candidatos a la vacuna contra el SARS fueron producidos a partir de

virus inactivados (Marra *et al*, 2003). Las vacunas de virus completo inactivado proporcionaron solo una protección modesta, induciendo una baja neutralización de títulos de anticuerpos que no protegen contra la infección pero que se asocian con una depuración pulmonar más rápida del virus (Darnell *et al*, 2007). Sin embargo, la inmunización de ratones con vacunas inactivadas solas o formuladas con adyuvante de alumbre resultó en una patología eosinofílica pulmonar grave en respuesta al desafío del virus (Bolles *et al*, 2011; See *et al*, 2007; Yasui *et al*, 2008; Tseng *et al*, 2012), similar a la patología observada en pulmón de pacientes mejorados reexpuestos al virus del SARS después de la infección primaria (Clay *et al*, 2012). Por lo tanto, un desafío importante al desarrollar una vacuna contra el SARS fue identificar estrategias para evitar la patología eosinofílica pulmonar.

Otro desafío al desarrollar vacunas basadas en el virus del SARS inactivado fue la necesidad de un alto nivel de bioseguridad de contención (Roper y Rehm, 2009). Esto hace que la fabricación de vacunas sea más compleja y costosa y restringe el número de dosis de vacunas que pueden fabricarse rápidamente. Para contrarrestar estos desafíos, comentan los autores, sería preferible producir una

vacuna de subunidad que, al igual que el virus inactivado, pudiese inducir anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV, pero en lugar de requerir la fabricación de BSL3, pueda producirse en una proteína recombinante regular.

La posible solución a este problema radica en el coronavirus proteína spike (proteína S), que en el caso del virus del SARS se une a enzima convertidora de angiotensina 2 y D209L e induce endocitosis viral mediada por receptores, por lo que es fundamental para la entrada en las células diana (Li *et al*, 2003; Jeffers *et al*, 2004). La proteína S podría así proporcionar un antígeno ideal con el cual inducir anticuerpos neutralizantes contra Virus del SARS (He *et al*, 2004 y 2005). Sin embargo, para evitar que los animales inmunizados con proteína S, desarrollaran inmunopatología eosinofílica pulmonar severa cuando posteriormente se enfrentaran a virus vivos, requería el uso de adyuvantes que no induzca un exceso de Th2, denominada inmunopolarización, observada por ejemplo al emplear adyuvantes de sal de aluminio (Bolles *et al*, 2011, Tseng *et al*, 2012). Por lo tanto, mientras que la proteína S parecería ser un antígeno ideal para la vacuna contra el SARS, prioritariamente existía la necesidad de reducir

el riesgo de que la vacuna induzca inmunopatología eosinofílica pulmonar.

Cooper *et al*, (2013), y Cooper y Petrovsky (2011), describen el desarrollo de un adyuvante seguro y eficaz basado en delta inulina, que había mostrado previamente en modelos animales, mejorar la inmunogenicidad de una amplia gama de antígenos virales y bacteriano, pero también que es seguro y eficaz en ensayos clínicos preliminares en humanos (Gordon *et al*, 2012; 2014). De manera notable, recientemente se demostró que el adyuvante Advax mejora la inmunogenicidad y la protección conferida tanto por los medicamentos inactivados como por los recombinantes. Vacunas contra el SARS, sin el sesgo excesivo de Th2 de los adyuvantes de alumbre y por tanto, sin el riesgo de inducir inmunopatología eosinofílica pulmonar mostraban un significativo avance (Honda *et al*, 2015).

LA VACUNA SPUTNIK V.

En el volumen 396 de la revista The Lancet, publicada el 26 de septiembre de 2020, Logunov y colaboradores publicaron un trabajo titulado “Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised

phase 1/2 studies from Russia” cuya traducción es “Seguridad e inmunogenicidad de una Vacuna heteróloga recombinante contra COVID-19, basada en dos formulaciones vectoriales (rAd26 y rAd5): resultados de estudios de Rusia de dos fases 1 y 2, abiertas no aleatorias,”.

Esta publicación plantea que se podría lograr la prevención de la infección por SARS-CoV-2 dirigiéndose una respuesta inmune contra la glicoproteína S, que interactúa con el receptor ACE2 y permite la entrada de SARS-CoV-2 en la célula del hospedador. El bloqueo de esta interacción debe disminuir la internalización y replicación viral. La mayoría de las vacunas que se encuentran actualmente en desarrollo tienen como objetivo glicoproteína S como antígeno principal. La estructura y La función de la glicoproteína S del SARS-CoV-2 es similar a la de otros betacoronavirus altamente patógenos, como el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y síndrome respiratorio agudo severo coronavirus (SARS-CoV).(Astuti e Ysrafil, 2020).

La glicoproteína S consta de dos subunidades: S1 contiene un dominio de unión al receptor (RBD), que interactúa con el receptor ACE2 en el superficie celular; S2 media la fusión de virus y células membranas mediante la formación de una fusión de haz de seis hélices núcleo (Xia *et*

al, 2019; Othman *et al*, 2020). Para protegerse contra la infección por SARS-CoV-2, es importante para formar anticuerpos neutralizantes dirigidos S1 RBD, dominio N-terminal de S1 o la región S2; estos anticuerpos bloquean la unión del RBD al receptor ACE2 y previenen la fusión de la membrana mediada por S2 o la entrada en la célula huésped, inhibiendo así la infección viral (Jiang *et al*, 2020; Wang *et al*, 2020).

Ensayos previos muestran que tanto la respuesta inmune humoral como celular (citotóxicas) son importantes para inducir una respuesta inmune protectora. Para lograr estos objetivos, una de las opciones más atractivas es que las vacunas se basen en vectores virales recombinantes, que pueden inducir respuestas inmunitarias humoral y celular y forman inmunidad protectora después de una o dos dosis (Rauch *et al*, 2018; Dolzhikova *et al*, 2027).

Los autores emplearon vectores de adenovirus recombinante, que se han utilizado durante mucho tiempo, con seguridad confirmada en muchos estudios clínicos de diversos tratamientos preventivos y drogas terapéuticas (Wold y Toth, 2013). Además, los efectos a largo plazo de los vectores basados sobre adenovirus (Zhang *et al*, 2018) contrastan con métodos más nuevos que requieren estudios a

largo plazo. Para alcanzar una respuesta inmune robusta y duradera, se recomienda la vacunación y refuerzo primario, que se usa ampliamente con vacunas registradas para enfermedades como la hepatitis B 24 y enfermedad por el virus del Ébola. Cuando se utilizan vacunas basadas en vectores, las respuestas inmunes se forman no solo contra el antígeno diana, sino también al componente del vector. Como resultado, el mejor esquema de vacunación es la vacunación heteróloga, empleando diferentes vectores virales para superar cualquier efecto negativo de la respuesta inmune a componentes vectoriales (Dolzhikova *et al*, 2017). Este enfoque fue exitoso utilizado con una vacuna contra la enfermedad del virus del Ébola desarrollada en Rusia y con licencia en 2015.

En tal sentido, diseñaron una nueva vacuna basada en vectores adenovirales heterólogos contra el SARS-CoV-2 adecuada para la vacunación de primer impulso. La vacuna fue diseñada con dos vectores de adenovirus recombinantes y se desarrolló como dos formulaciones (congelada [Gam-COVID-Vac] y liofilizada [Gam-COVID-Vac-Lyo]). El objetivo era evaluar seguridad e inmunogenicidad de ambas formulaciones de vacunas y comparar la respuesta inmune humoral con el registrado en personas que se han recuperado de COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES.

Se realizaron dos estudios abiertos, fase 1/2 no aleatorios en hospitales en Rusia (Hospital Burdenko y Sechenov Universidad, Moscú, Rusia). Para cada estudio, 120 sanos voluntarios adultos (de 18 a 60 años) fueron preseleccionados para estar incluido en el registro de voluntarios; todos los adultos proporcionaron consentimiento firmado para ser incluidos en esta base de datos para la participación en el estudio. Los voluntarios fueron evaluados por datos demográficos, se les realizó un examen físico y midió su peso corporal. Fueron evaluados en sus funciones vitales (p. ej., presión arterial, pulso y temperatura), se les tomó muestras de sangre para análisis clínicos y bioquímicos, fueron descartadas infecciones como el VIH, la hepatitis y la sífilis, se les sometió a PCR para SARS-CoV-2 y se le hizo una prueba para anticuerpos contra el SARS-CoV-2. También se realizó un análisis de orina para detectar drogas, alcohol y embarazo (en mujeres). Se seleccionaron adultos voluntarios de ambos sexos con un índice de masa corporal de 18,5–30,0 kg / m², cuyas PCR y las IgG e IgM resultaran negativas al SARS-CoV-2, y que no tuviesen antecedentes de COVID-19 o contacto con pacientes con COVID-19.

Los voluntarios no presentaron enfermedades infecciosas en el momento de vacunación y durante 14 días antes de la vacunación, y no recibieron ninguna otra vacuna dentro de los 30 días de participación en el estudio. Basado en los resultados de selección preliminar, se seleccionaron 100 voluntarios (50 por cada ensayo clínico) para su inclusión en el registro de voluntarios que decidieron participar en el estudio de las vacunas contra COVID-19. Tan pronto como los voluntarios fueron incluidos en el registro comenzaron a autoaislarse. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito. Los dos estudios fueron revisados y aprobados por autoridades competentes nacionales y locales apropiadas, incluido el regulador (Departamento de Regulación del Estado para distribución de medicamentos, aprobaciones n. ° 241 y 242) y el comité de ética del Ministerio de Salud de la Federación Rusa.

PROCEDIMIENTOS.

La vacuna Sputnik V consta de dos componentes vectoriales, adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5), ambos portan el gen de la glucoproteína S de longitud completa del SARS-CoV-2 (rAd26-S y rAd5-S). Ambos componentes fueron desarrollados, fabricados y almacenados por N F Gamaleya National

Research Centro de Epidemiología y Microbiología (Moscú, Rusia) de acuerdo con las apropiadas prácticas de fabricación. Una dosis completa de la vacuna fue de 10^{11} partículas virales por dosis. Todos los participantes recibieron dosis completas. La dosis se estableció en base a los hallazgos de estudios preclínicos (datos no publicados). La vacuna fue fabricada en dos formulaciones, congelada (Gam-COVIDVac) y liofilizada (Gam-COVID-Vac-Lyo). La vacuna congelada tiene un volumen de 0,5 ml (por dosis) y la vacuna liofilizada debe reconstituirse en 1,0 ml de agua estéril para inyección (por dosis). El estudio de Gam-COVID-Vac se realizó en una sucursal de Hospital Burdenko, una agencia del Ministerio de Defensa. Tanto los voluntarios civiles como militares participaron en ese estudio. El personal militar eran empleados contratados (que recibieron un salario por su trabajo) y no individuos reclutados para el servicio militar obligatorio. El estudio de Gam-COVID-Vac-Lyo tuvo lugar en la Universidad Sechenov y todos los voluntarios en ese estudio eran civiles. En todos los casos, las vacunas se administraron por vía intramuscular en el músculo deltoides. Durante la fase 1 de ambos estudios, los participantes recibieron una dosis intramuscular de cualquiera rAd26-S o rAd5-S y se evaluó la seguridad sobre 28 días. La fase 2 de ambos estudios no comenzó antes

de 5 días después de la vacunación de fase 1, después de una seguridad provisional. Durante la fase 2, los participantes recibieron la vacuna de refuerzo primario, con una dosis de rAd26-S administrada por vía intramuscular el día 0 y una dosis de rAd5-S administrada por vía intramuscular el día 21. Se evaluó reacciones en el lugar de la inyección, reactogenicidad sistémica, y el uso de medicamentos para aliviar tales síntomas fueron monitoreado durante 28 días después de la primera inyección (en las fases 1 y 2) y en el día 42 (solo fase 2).

No se realizó asignación al azar ni selección especial para fases 1 y 2. Los participantes se incluyeron tan pronto como se firmó el consentimiento informado. Los participantes se sometieron a evaluaciones clínicas y de laboratorio en los días 0, 2 y 14 en la fase 1 y los días 0, 14, 28 y 42 en la fase 2.

Los análisis de laboratorio incluyeron sangre y orina completas recuentos, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteína, bilirrubina, colesterol total, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, protrombina, glucosa, urea y creatinina. El estado inmunológico fue analizado los días 0 y 28 de la fase 1 y los días 0, 28, y 42 en la fase 2. Los voluntarios estuvieron en el hospital durante 28 días desde el inicio de la

vacunación. Información sobre efectos adversos se registraron diariamente.

La determinación de la inmunogenicidad específico de antígeno de las respuestas inmunes humorales se analizaron los días 0, 14, 21 y 28 en la fase 1 y los días 0, 14, 21, 28 y 42 en fase 2. El título de anticuerpos específicos contra la glicoproteína S en el suero se determinó mediante ELISA. Para probar IgG anti-SARSCoV-2, se realizó un ELISA que se desarrolló en Centro Nacional de Investigaciones Epidemiológicas N F Gamaleya y microbiología y registrado para uso clínico en Rusia (P3H 2020/10393 18/05/2020), que permitieron determinar las IgG específicas del RBD de la glucoproteína S del SARS-CoV-2.

El título de anticuerpos neutralizantes se midió los días 0, 14 y 28 en la fase 1 y los días 0, 14, 28 y 42 en la fase 2 y se determinó mediante un ensayo de microneutralización utilizando SARS-CoV-2 (hCoV-19 / Rusia /Moscow_PMVL-1/2020) en una placa de 96 pocillos y un 50% dosis infectiva de cultivo de tejidos (DICT50) de 100. Las respuestas inmunitarias mediadas por células se midieron en los días 0, 14 y 28 después de la primera inyección por determinación proliferación específica de células CD4 + y CD8+ contra antígeno mediante citometría de flujo y por cuantificación de interferón- γ .

Se comparó además la inmunidad posvacunación con la inmunidad natural que se forma durante la infección por SARS-CoV-2, para lo cual obtuvo plasma de convalecencia a partir de muestras de sangre de 4817 personas de Moscú que se habían recuperado después de padecer COVID-19 (entre el 29 de marzo y el 11 de agosto de 2020). Se obtuvo plasma de convalecencia de personas que habían tenido un diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio, recuperados al menos 2 semanas previas, y que habían resultado negativas por PCR dos veces. El tiempo medio desde la recuperación a la recolección de plasma convaleciente fue de aproximadamente 1 mes.

Se extrajo plasma de convalecencia de personas con fiebre leve (fiebre ≤ 39 ° C sin neumonía) y moderada (fiebre > 39 ° C con neumonía) gravedad de la enfermedad.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en esta etapa de la evaluación realizada entre el 18 de junio y el 3 de agosto de 2020, con los voluntarios que recibieron rAd26-S y rAd5-S en la fase 1 y 2, indican que ambas formulaciones de vacunas fueron seguras y bien toleradas. Los eventos adversos más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección (44 [58%]), hipertermia (38 [50%]), dolor de cabeza (32 [42%]), astenia (21 [28%]) y dolor muscular y articular (18 [24%]).

La mayoría de los eventos adversos fueron leves y no se detectaron eventos adversos graves. Todos los participantes produjeron anticuerpos contra la glicoproteína S del SARS-CoV-2. En el día 42, los títulos de IgG específicos contra el dominio de unión al receptor de la proteína S fue de 14.703 con la formulación congelada, y 11.143 con la formulación liofilizada, y los anticuerpos neutralizantes fueron 49.25 con la formulación congelada y 45,95 con la formulación liofilizada, con una tasa de seroconversión del 100%. Respecto a la respuesta celular, se detectaron respuestas en todos los participantes el día 28, con una proliferación celular media de 2,5% de CD4+ y 1,3% CD8+ con la formulación congelada, y una proliferación celular media de 1,3% CD4 + y 1,1% CD8+ con la formulación liofilizada.

La vacuna COVID-19 heteróloga basada en vectores rAd26 y rAd5 tiene un buen perfil de seguridad e induce fuertes respuestas inmunes humorales y celulares en los participantes. Aunque se requiere más investigación sobre la eficacia de esta vacuna para la prevención de COVID-19, los resultados de esta etapa indican que se tienen elementos de base para proceder a su evaluación en la etapa 3. La vacuna Sputnik V, así como cualquier otra que se sume a su evaluación de acuerdo a los

protocolos establecidos por los comités de expertos y la OMS, deben estar fuera de el asedio de los medios, práctica desafortunadamente evidente en estos tiempos de pandemia, porque representan una esperanza de control de esta enfermedad que ha afectado a la humanidad sometiéndola a algún tipo de confinamiento, al distanciamiento social, afectado la actividad económica, generando una grave recesión por todo el planeta (OMS, 2020).

En conclusión, estos datos muestran colectivamente que la vacuna heteróloga basada en rAd26-S y rAd5-S es segura, bien tolerada y no causa efectos adversos graves en voluntarios adultos sanos. La vacuna es altamente inmunogénica e induce una fuerte respuesta inmune humoral y celular en el 100% de los voluntarios adultos sanos, con títulos de anticuerpos en participantes vacunados superiores al de plasma de convalecientes.

La licencia provisional requiere un estudio y permite la vacunación en una población general consentida en el contexto de un ensayo de fase 3, para ser puesta en uso en una población bajo estricta fármaco vigilancia, y para proporcionar vacunación a grupos de riesgo. El ensayo clínico de fase 3 fue aprobado por autoridades competentes del Gobierno

Ruso (nacionales y locales, incluido el regulador del Departamento de Regulación del Estado para la Distribución de Medicamentos) y el comité de ética del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, el 26 de agosto de 2020 (aprobación 450). El ensayo clínico de fase 3 es planeado con la participación de 40.000 voluntarios (ya en curso) de diferentes edades y grupos de riesgo. El ensayo clínico de fase 3 se lleva a cabo con un seguimiento constante de la condición de los voluntarios a través de una solicitud en línea, y cada dosis de vacuna tiene su propio código QR, que es asignado al voluntario.

Estas razones permiten al gobierno de Venezuela sumarse a esta cruzada sanitaria, que va en pro de los ciudadanos del mundo y de nuestro país.

REFERENCIAS

Assiri A, McGeer A, Perl TM *et al* (2013) Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 369:407–416.

Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:407–12.

Berger A, Drosten C, Doerr HW *et al* (2004) Severe acute respiratory syndrome (SARS)—paradigm of an emerging viral infection. *J Clin Virol* 29:13–22.

Bolles M, Deming D, Long K *et al* (2011) A double-inactivated severe acute respiratory

syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol* 85: 12201–12215

Clay C, Donart N, Fomukong N *et al* (2012) Primary severe acute respiratory syndrome coronavirus infection limits replication but not lung inflammation upon homologous rechallenge. *J Virol* 86:4234–4244.

Clifton McPherson , Richard Chubet , Kathy Holtz , Yoshikazu Honda- Okubo , Dale Barnard , Manon Cox , and Nikolai Petrovsky (2016): Development of a SARS coronavirus Vaccine from Recombinant Spike Protein Plus Delta Inulin Adjuvant Vaccine Design Methods and Protocols Volume 1: Vaccines for Human Diseases. Sunil Thomas Editor.

Cooper PD, Barclay TG, Ginic-Markovic M *et al* (2013) The polysaccharide inulin is characterized by an extensive series of periodic isoforms with varying biological actions. *Glycobiology* 23:1164–1174.

Cooper PD, Petrovsky N (2011) Delta inulin: a novel, immunologically active, stable packing structure comprising beta-D-[2 -> 1] poly(fructo-furanosyl) alpha-D-glucose polymers. *Glycobiology* 21:595–606.

Darnell ME, Plant EP, Watanabe H *et al* (2007) Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vaccinated ferrets. *J Infect Dis* 196:1329–1338.

Denis Y Logunov*, Inna V Dolzhikova*, Olga V Zubkova, Amir I Tukhvatullin, Dmitry V Shcheblyakov, Alina S Dzharullaeva, Daria M Grousova, Alina S Erokhova, Anna V Kovyreshina, Andrei G Botikov, Fatima M Izhaeva, Olga Popova, Tatiana A Ozharovskaya, Ilias B Esmagambetov, Irina A Favorskaya, Denis I Zrelkin, Daria V Voronina, Dmitry N Shcherbinin, Alexander S Semikhin, Yana V Simakova, Elizaveta A Tokarskaya, Nadezhda L

Lubenets, Daria A Egorova, Maksim M Shmarov, Natalia A Nikitenko, Lola F Morozova, Elena A Smolyarchuk, Evgeny V Kryukov, Vladimir F Babira, Sergei V Borisevich, Boris S Naroditsky, Alexander L Gintsburg. (2020): Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet.com* Vol 396: 887-897.

Dolzhikova IV, Tokarskaya EA, Dzharullaeva AS, *et al.* Virus-vectored Ebola vaccines. *Acta Naturae*2017; 9: 4–11.

Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tuhvatulin AI, *et al.* Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother*2017; 13:613–20.

Gordon D, Kelley P, Heinzl S *et al* (2014) Immunogenicity and safety of Advax, a novel polysaccharide adjuvant based on delta inulin, when formulated with hepatitis B surface antigen: a randomized controlled Phase 1 study. *Vaccine* 32(48):6469–6477.

Gordon DL, Sajkov D, Woodman RJ *et al* (2012) Randomized clinical trial of immunogenicity and safety of a recombinant H1N1/2009 pandemic influenza vaccine containing Advax polysaccharide adjuvant. *Vaccine* 30:5407–5416.

He Y, Lu H, Siddiqui P *et al* (2005) Receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein contains multiple conformation-dependent epitopes that induce highly potent neutralizing antibodies. *J Immunol* 174:4908–4915.

He Y, Zhou Y, Wu H *et al* (2004) Identification of immunodominant sites on the spike protein of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus: implication for developing SARS

diagnostics and vaccines. *J Immunol* 173:4050–4057.

Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH *et al* (2015) Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol* 89:2995–3007.

Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L *et al* (2004) CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:15748–15753.

Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol*2020; 41:355–59.

Li W, Moore MJ, Vasilieva N *et al* (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426:450–454

Marra MA, Jones SJ, Astell CR *et al* (2003) The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 300:1399–1404.

Nicholls J, Dong XP, Jiang G *et al* (2003) SARS: clinical virology and pathogenesis. *Respirology* 8 Suppl:S6–S8.

Othman H, Bouslama Z, Brandenburg JT, *et al.* Interaction of the spike protein RBD from SARS-CoV-2 with ACE2: similarity with SARS-CoV, hot-spot analysis and effect of the receptor polymorphism. *Biochem Biophys Res Commun*2020; 527:702–08.

Petrovsky N, Aguilar JC (2004) Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol Cell Biol* 82:488–496.

Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol*2018; 9: 1963.

Roper RL, Rehm KE (2009) SARS vaccines: where are we? *Expert Rev Vaccines* 8:887–89812.

See RH, Zakhartchouk AN, Petric M *et al* (2006) Comparative evaluation of two severe acute respiratory syndrome (SARS) vaccine candidates in mice challenged with SARS coronavirus. *J Gen Virol* 87:641–650

Tatsis N, Ertl HC. Adenoviruses as vaccine vectors *Mol Ther*2004; 10:616–29.

Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N *et al* (2012) Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 7, e35421.

Volpers C, Kochanek S. Adenoviral vectors for gene transfer and therapy. *J Gene Med*2004; 6:S164–71.

Wang D, Mai J, Zhou W, *et al*. Immunoinformatic analysis of T- and B-cell epitopes for SARS-CoV-2 vaccine design. *Vaccines*2020; 8:355.

Wold WS, Toth K. Adenovirus vectors for gene therapy, vaccination and cancer gene therapy. *Curr Gene Ther*2013; 13:421–33.

Aiping Wu, Yousong Peng, Baoying Huang, Xiao Ding, Xianyue Wang, Peihua Niu, Jing Meng, Zhaozhong Zhu, Zheng Zhang, Jiangyuan Wang, Jie Sheng, Lijun Quan, Zanxian Xia, Wenjie Tan,

Genhong Cheng, and Taijiao Jiang, Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. (2020). *Cell Host & Microbe*: 27, 325-328.

Xia S, Liu M, Wang C, *et al*. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res*2020; 30:343–55.

Yasui F, Kai C, Kitabatake M *et al* (2008) Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS- CoV. *J Immunol* 181:6337–6348 .

Zhang WW, Li L, Li D, *et al*. The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. *Hum Gene Ther*2018; 29:160–79.

Autor

Dr. Adolfo Brems, Profesor Titular e investigador - Laboratorio de Bioquímica del Programa de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional Experimental “Francisco de Miranda”

UN MÉTODO PARA PREDECIR EL COMPORTAMIENTO DE UNA EPIDEMIA. CASO: COVID-19

Eugenio Antonio López Azuaje

lopez.azuaje@gmail.com

Centro de Investigaciones en Ciencias Básicas Decanato de Investigación,

Universidad Nacional Experimental

Francisco de Miranda,

Santa Ana de Coro, República Bolivariana de Venezuela.

RESUMEN

Se plantea estudiar el comportamiento de la propagación de una epidemia usando el modelo de propagación de susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R) para predecir el número máximo de infectados. Se crea y se valida el método con datos sintéticos que siguen el modelo de propagación SIR para después aplicarlos a datos reales de la pandemia del COVID-19. Los resultados sugieren que pueden evaluar políticas sanitarias así como el impacto en el peor de los escenarios.

Palabras clave: Modelado Matemático, Simulación Numérica, Modelo SIR, Predicción

ABSTRACT

It is proposed to study the behavior of the spread of an epidemic using the propagation model of susceptible (S), infected (I) and recovered (R) to predict the maximum number of infected. The method is created and validated with synthetic data that follow the SIR propagation model and then applied to real data from the COVID-19 pandemic. The results suggest that they can evaluate health policies as well as the impact in the worst case scenario.

Keywords: Mathematical Modeling, Numerical Simulation, SIR Model, Prediction

INTRODUCCIÓN

A finales del 2019 e inicio del 2020, el mundo se paralizó con la llegada de una enfermedad causada por un tipo de coronavirus, el COVID 19,

que es la enfermedad infecciosa por el coronavirus que se ha descubierto recientemente a esta fecha (SARCoV 2). Tanto el nuevo virus como la enfermedad eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en

diciembre de 2019, declarándose como pandemia el 11 de Marzo del 2020.

Como medida preventiva para el control del avance de la pandemia, los gobiernos y autoridades sanitarias además de las recomendaciones de higiene y distanciamiento social se encuentra la cuarentena [1]. Si bien es cierto la cuarentena reduce considerablemente los contactos entre individuos de una población y ayuda a disminuir el tamaño máximo de la pandemia, trae como consecuencia otros problemas que preocupan a la población como son la pérdida de puestos de trabajo, cierre de escuelas, lugares de entretenimiento, etc. Por lo tanto es de mucha importancia tanto para las políticas de salud pública como económicas conocer el impacto de la evolución de una enfermedad en el número máximo de infectados en una población n en un tiempo determinado.

Este trabajo pretende predecir usando el modelo de compartimentos SIR de Kermack & McKendrick de 1927 [2], el número máximo de infectados que puede tener una población teniendo en cuenta datos actuales de cómo avanza la enfermedad respecto al número de infectados, fallecidos y recuperados.

En las secciones siguientes abordaremos aspectos generales

de propagación de enfermedades del modelo SIR, el procedimiento de cómo obtener dichas predicciones mediante datos sintéticos de poblaciones susceptibles a enfermarse e infectados y por último aplicaremos estos procedimientos a datos aportados de la Universidad Johns Hopkins [3] donde reportan el avance de la enfermedad en el mundo.

EL MODELO SIR

Este modelo de propagación de enfermedades propuesto inicialmente por [2], debe de cumplir con estas premisas:

- La población permanece constante, por lo tanto la tasa de natalidad y mortalidad deben ser despreciable respecto al avance de la enfermedad.
- No debe de haber migraciones.
- Una vez recuperado el paciente este adquiere inmunidad y no vuelve a enfermarse.

El modelo de compartimentos SIR consiste en que un integrante de la población tiene que estar en uno de los tres compartimientos, que son:

- Susceptibles (S), que es la población que puede enfermarse.
- Infectados (I), que son los individuos que tienen la infección y no se han recuperado, y

- Recuperados (R) que son los sujetos que una vez infectados, se recuperaron y adquirieron inmunidad.

La dinámica de la población de estos compartimentos se rigen con las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I(1) \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}$$

Donde β es un número positivo que tiene que ver con la probabilidad de contagio, γ es la tasa de recuperación y t el tiempo.

Por razones de índole teórico-numérico, las variables S , I y R se normalizan al tamaño de la población, es decir, cero expresa ningún integrante de la población y 1 la población total. Si tenemos un tamaño total de la población N , entonces: $S + I + R = 1$ y las condiciones iniciales para resolver las ecuaciones diferenciales (1) son: $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$ y $R(0) = 0$.

OBTENCIÓN DE DATOS SINTÉTICOS:

Los datos sintéticos son aquellos generados de manera artificial siguiendo la regla del modelo SIR, esto es para después tener un control acerca de los parámetros introducidos en el modelo y

verificar posteriormente el ajuste que en principio con datos reales no los tenemos.

Las soluciones a las ecuaciones (1) con las condiciones iniciales $S(0) = 0.999$, $I(0) = 0.001$ y $R(0) = 0$, con $\beta = 20$ y $\gamma = 10$ se muestra en la Fig. 1:

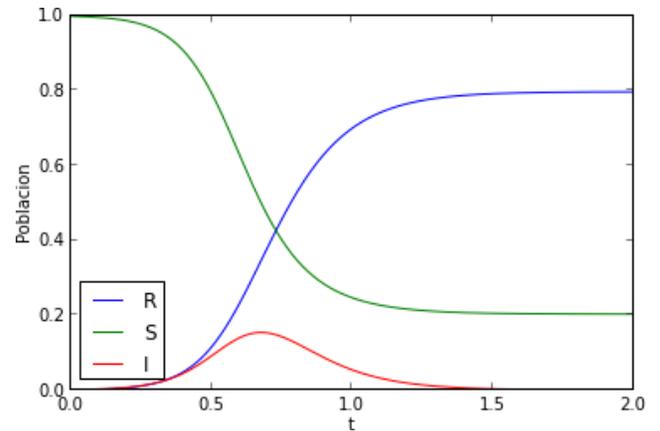


Figura 1: Soluciones a las ecuaciones diferenciales (1) con $S_0 = 0.999$, $I_0 = 0.001$ y $R(0) = 0$, con $\beta = 20$ y $\gamma = 10$

Teniendo en cuenta que para políticas de prevención es necesario conocer el punto donde es máxima la infección (I_{max}), para $\beta = 20$, $\gamma = 10$ el tiempo en alcanzar I_{max} es en aproximadamente en $t = 0.66$, por lo tanto para nuestra prueba tomaremos 20 datos sintéticos desde el inicio del brote hasta $t = 0.25$ donde no se ha logrado el máximo punto del brote. Estos puntos se muestran en la Fig. 2.

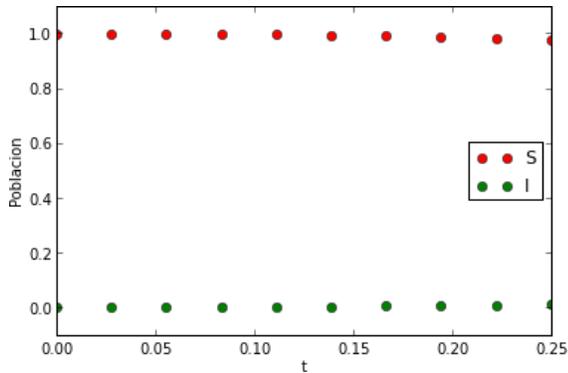


Figura 2: Datos generados sintéticamente con $\beta = 20$ y $\gamma = 10$.

OBTENCIÓN DEL AJUSTE:

En esta sección mostraremos el método para obtener β y γ a partir de datos obtenidos acerca de la evolución de una epidemia (población de susceptibles, infectados y recuperados).

Una vez obtenidos estos valores se puede predecir la evolución de una epidemia resolviendo las ecuaciones diferenciales (1).

Cabe destacar que en un entorno real, existen muchos sesgos en la información aportada por las autoridades en salud, esto es porque es imposible reconocer y detectar el número exacto de los individuos enfermos en un determinado tiempo, mas sin embargo, si las autoridades de un país tienen registradas y le hacen un seguimiento a sus pacientes enfermos, la tasa de recuperación γ , se pudiese obtener de manera precisa con el menor sesgo posible.

Para obtener dicha tasa de recuperación tenemos que de la ecuaciones (1):

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

Si poseemos la cantidad de recuperados, infectados y recuperados en función del tiempo, podemos calcular $\frac{dR}{dt}$ numéricamente y con los datos de I, haciendo un ajuste lineal, se obtiene γ . La Figura 3, muestra $\frac{dR}{dt}$ en función de I, de los datos sintéticos con su ajuste.

Para obtener β , sencillamente se resuelve computacionalmente las ecuaciones diferenciales 1 con el γ obtenido en el ajuste en un rango de valores de β (entre 10 y 100 con un paso de 0.1) y se toma como válido aquel que tenga el menor error en comparación a los datos sintéticos. En este caso, la calibración arrojó como resultado un $\gamma = 10.35$ y un $\beta = 20.68$, para un error de desviación porcentual de: 3.5% y 3.4% respectivamente, que son buenos a pesar de contar con muy pocos datos sintéticos.

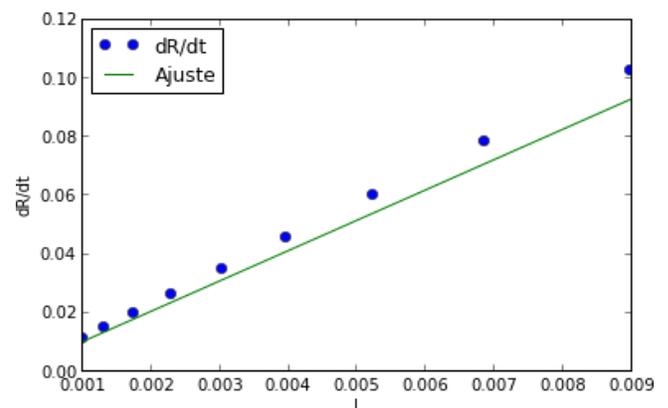


Figura 3: dR/dt en función de I con su ajuste

Se observa que usando este método, se recupera fácilmente los valores de β y γ que nos

permitirá analizar el modelo de propagación para predecir el número máximo de propagación de una enfermedad.

Una manera de reconocer que dichos valores son aceptables para poder predecir el comportamiento de una epidemia mostramos la Figura. 4, donde mostramos los valores sintéticos de los susceptibles mostrados en puntos rojos, los puntos amarillos son los infectados, esto junto con las soluciones aportadas con los ajustes, así como las demás soluciones sintéticas representadas con líneas.

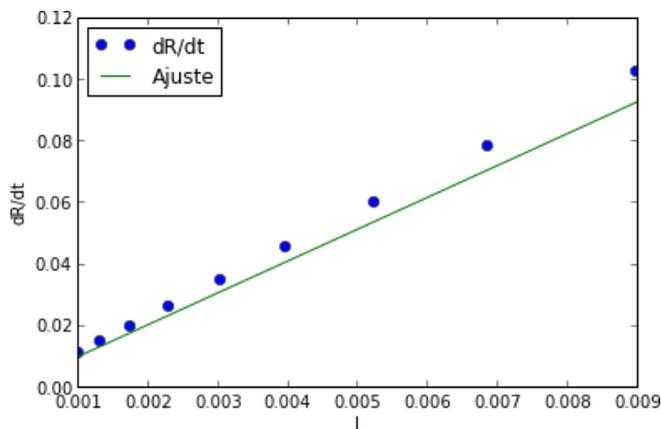


Figura 4: Se muestran los puntos generados sintéticamente, junto con las soluciones a las ecuaciones diferenciales (1), con $\beta = 20$ y $\gamma = 10$, con las soluciones recuperadas con el ajuste

Para aplicar este método a entornos reales hay que tener datos donde se evidencie una evolución del número de infectados, la población de susceptibles, recuperados y fallecidos. En principio este método servirá para todo tipo de

propagación de enfermedades que sigan las reglas de propagación SIR.

UNA APLICACIÓN AL COVID-19:

Muchos de los pacientes enfermos con COVID-19, necesitan de cuidados hospitalarios siguiendo un protocolo de tratamiento [1]. Según reportes de la Organización mundial de la salud, una vez que el paciente infectado se recupera, este adquiere inmunidad, y si se supone además que la tasa de crecimiento de la población es mas lenta que la propagación de la enfermedad, es aplicable el modelo de propagación y nuestro método predictivo SIR al COVID-19.

Cabe destacar que este método predictivo a pesar que en los datos hay muchos sesgos, esto nos puede dar información para políticas de gestión pública y tomar decisiones, puesto que esta predicción se da de acuerdo a los datos reportados por los autoridades y se calibran a medida que se aportan más datos.

Los datos recopilados de pacientes reportados, recuperados y fallecidos son tomados del Center for Systems Science and Engineering (CSSE) de la Universidad de Johns Hopkins de Estados Unidos [3], este método planteado en principio puede ser aplicado en cualquier país que se encuentre en esa base de datos.

Para la estimación de la población de susceptibles e infectados se tomó en cuenta lo siguiente:

$$S = \frac{P - C - R_s - F}{P}$$

$$I = \frac{C - R_s - F}{P} \quad (2)$$

$$R = 1 - S - I$$

Donde P es la población del país a realizar la predicción C el número de datos confirmados, Re el número de datos de personas que superaron la enfermedad y no fallecieron (o no han fallecido) y F la cifra de fallecidos (esto porque en el modelo SIR quienes se encuentran en el compartimento R superaron la enfermedad o fallecieron). Los datos de la población son tomados de [4].

A manera de ejemplo se muestran los casos confirmados, muertos, recuperados y activos en Chile a la fecha del 28 de mayo de 2020, representado en la Figura 5 cuya población es de aproximadamente 18.729.166 habitantes.

Figura 5: Evolución de los casos confirmados, muertos, recuperados y casos activos en Chile a la fecha del 28 de mayo del 2020.

Al calibrar los datos al modelo SIR, podremos realizar la predicción, donde la mejor estimación se muestra en la Figura 6.

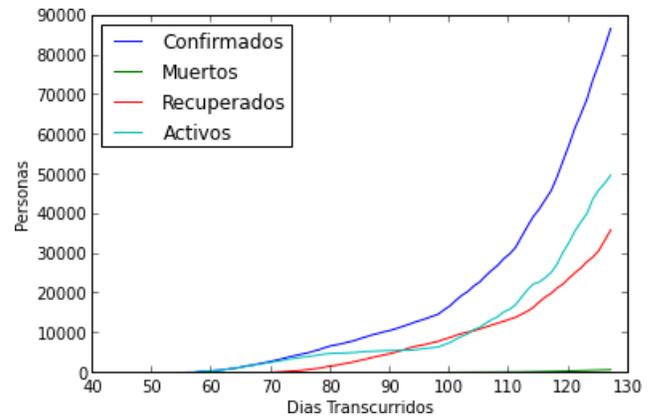


Figura 6: Evolución de los susceptibles e infectados en función del tiempo, los puntos representan los datos reales reportados y las líneas es el resultado del método predictivo.

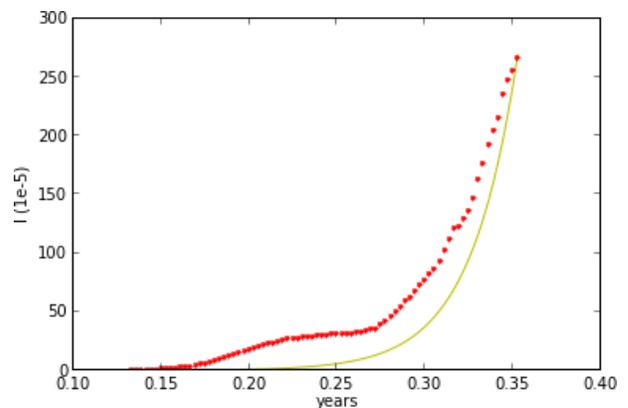
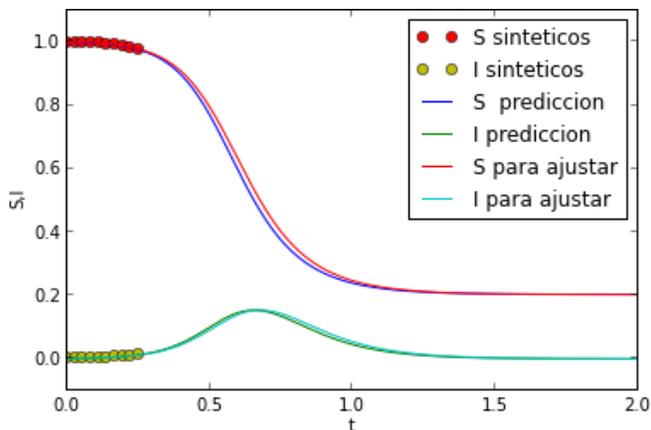


Figura 7: evolución de I, en función del tiempo, con el mejor ajuste de predicción a la fecha del 28 de mayo del 2020.

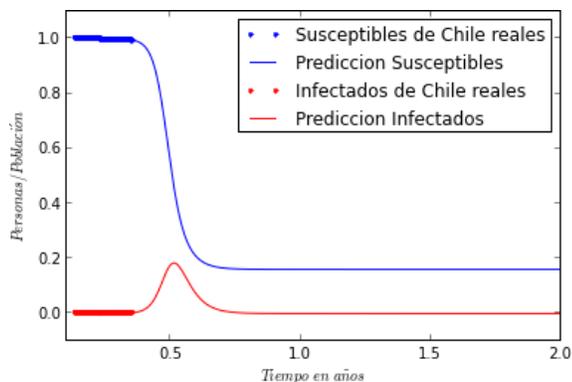


Figura 8: Evolución de los susceptibles e infectados en función del tiempo, los puntos, representan los datos reales reportados y las líneas es el resultado del método predictivo

Ya obtenido el mejor ajuste, podremos estimar la evolución completa de la propagación de la enfermedad. En este caso podemos observar que el colapso máximo que tendría Chile sería para el 24 de Julio del 2020 afectando el 18% de la población.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES:

En este trabajo se obtuvo un método para predecir el comportamiento de una epidemia siguiendo las reglas del

modelo SIR, y se aplicó datos reales de propagación de la pandemia COVID-19. Se concluye y se recomienda que:

- El método para predecir la evolución de una epidemia planteada en este trabajo funciona perfectamente para datos sintéticos que siguen las reglas de propagación del modelo SIR.

- El modelo SIR plantea que gran parte de la población se enfermará lo que se busca con la cuarentena y el distanciamiento social es reducir la cadena de contagio para hacer que el máximo valor de infectados no colapse el sistema de salud instalado en el país, por lo tanto el método de predicción propuesto en este trabajo puede evaluar las medidas de contención de la enfermedad ya que el resultado muestra el peor escenario posible si sigue la tendencia natural del desarrollo de la enfermedad.

- Cabe destacar que este método de predicción depende fuertemente de los datos aportados por las distintas autoridades sanitarias de cada país y existen muchos sesgos en la obtención de los datos ya que depende de los casos reportados ya que muchos de los infectados no presentan síntomas.

- Este modelo es sencillo donde permite evaluar la evolución de propagación de una enfermedad, usando los principios básicos de propagación también se pudiese predecir el número de camas disponibles, unidades de cuidados intensivos entre otros, pero se necesitan datos a detalle de las condiciones presentadas por los infectados.

- El programa diseñado que resuelve y ajusta los datos para realizar la predicción en principio sirve para cualquier país, que se reporten datos de casos confirmados, personas recuperadas y fallecidas.

investigaciones en Ciencias Básicas, Variante Sur Sector los Perozo, Phone +584140683216, Santa Ana de Coro Estado Falcón, República Bolivariana de Venezuela

REFERENCIAS

[1] T. Liang, Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 2020.

[2] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, "A contribution to the mathematical theory of epidemics," Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character, vol. 115, no. 772, pp. 700–721, 1927.

[3] L. G. Ensheng Dong, Hongru Du, "An interactive web-based dashboard to track covid-19 in real time," Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character, 2020.

[4] L. S. Raftery A and G. H. P Gerland, "Bayesian probabilistic population projections for all countries," Proceedings of the National Academy of Sciences., 2012.

Autor

Eugenio Antonio López Azuaje, Licenciado en Física, Docente asistente del departamento de física y Matemática del área de Tecnología de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, actual Jefe del Centro de

COPYRIGHT 2020