

M^a José Fresnadillo-Martínez¹
Enrique García-Sánchez¹
Enrique García-Merino²
Ángel Martín-del-Rey³
Ángel Rodríguez-Encinas⁴
Gerardo Rodríguez-Sánchez⁵
José Elías García-Sánchez¹

Modelos matemáticos en el estudio de la resistencia a los antimicrobianos. Perspectivas a partir de un metaanálisis

¹Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

²Departamento de Sanidad, IES Politécnico de Soria.

³Departamento de Matemática Aplicada, E.P.S. de Ávila, Universidad de Salamanca.

⁴Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

⁵Departamento de Matemática Aplicada, E.P.S. de Zamora, Universidad de Salamanca.

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos es uno de los principales problemas a los que se enfrenta la comunidad sanitaria internacional. El estudio de la resistencia se debe realizar desde un enfoque pluridisciplinar y en este sentido se analiza el papel que puede jugar la Modelización Matemática en este escenario. Así se realiza un análisis tanto cuantitativo como cualitativo de los trabajos que han aparecido en la literatura científica mediante una búsqueda en las principales bases de datos: MEDLINE, SCOPUS e ISI Web of Science. Tras el análisis realizado en este estudio se observa que son pocos los trabajos relacionados con la temática objeto de estudio pero han sido publicados en revistas de un alto impacto; asimismo podemos afirmar que el desarrollo de modelos matemáticos puede jugar un papel muy importante a la hora de analizar y estudiar tanto los tratamientos para prevenir la aparición de las resistencias como el establecimiento y evaluación de estrategias de control en ambientes hospitalarios y la predicción del comportamiento de las infecciones por cepas resistentes.

Palabras Clave: Resistencia a los antimicrobianos; modelos matemáticos; enfermedades infecciosas; UCI; enfermedades nosocomiales.

Mathematical modeling of antibiotic resistance. Perspectives from a meta-analysis

ABSTRACT

The antibiotic resistance is one of the greatest challenges of the international health community. The study of antibiotic resistance must be a multidisciplinary task and, in this sense, the main goal of this work is to analyze the role that Mathematical Modeling can play in this scenario. A

qualitative and quantitative analysis of the works published in the scientific literature is done by means of a search in the most important databases: MEDLINE, SCOPUS and ISI Web of Science. Consequently, there are few papers related to our topic but the existing works have been published in high-quality and impact international journals. Moreover, we can state that mathematical models are a very important and useful tool to analyze and study both the treatments protocols for resistance prevention and the assesment of control strategies in hospital environment, or the prediction of the evolution of diseases due to resistant strains.

Key words: Antibiotic resistance; mathematical modeling; infectious diseases; ICU; nosocomial infection.

INTRODUCCIÓN

El uso generalizado de la penicilina a partir de la Segunda Guerra Mundial y el posterior desarrollo de un gran número de antibióticos hizo pensar que los procesos infecciosos causados por bacterias dejarían de ser un problema para la humanidad. Nada más lejos de la realidad pues, aunque la resistencia existe desde antes de la introducción de los antimicrobianos ya que es un mecanismo de autoprotección, su uso masivo e indiscriminado posterior ha tenido como consecuencia la aparición, cada vez con mayor frecuencia, de cepas bacterianas resistentes, multirresistentes e incluso extremadamente resistentes.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es en la actualidad un problema sanitario y social de primera índole¹ ya que es un fenómeno global y dinámico que causa cada año miles de muertes pues compromete dramáticamente la elección terapéutica por ineficacia de muchos antibióticos. Por otra parte supone un encarecimiento de la asistencia médica y complica los avances en la medicina ya que la imposibilidad de controlar la infección comprometería el éxito de muchas técnicas diagnósticas y terapéuticas (intervenciones quirúrgicas, trasplantes, tratamiento inmunosupresor, etc.). Consecuentemente la RAM es, posiblemente, el mayor desafío al que se enfrenta la quimioterapia antimicrobiana en la actualidad, y obliga no sólo al conocimiento profundo de su

Correspondencia:

José Elías García Sánchez
Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología,
Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca
E-mail: joegas@usal.es

epidemiología, mecanismos de producción y trascendencia clínica sino además a la realización de predicciones de la probabilidad de su aparición y simulación de la difusión con la finalidad de realizar una adecuada selección terapéutica tanto empírica como dirigida.

La RAM afecta a múltiples especies bacterianas tanto grampositivas como gramnegativas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, etc²⁻⁶ y es especialmente preocupante en el ámbito nosocomial fundamentalmente en las Unidades de Cuidados Intensivos, que constituyen un reservorio de primera magnitud de microorganismos resistentes⁵.

Las principales líneas de investigación en RAM se han centrado en la vigilancia de la sensibilidad mediante valoraciones *in vitro* y en el estudio de los mecanismos de resistencia, su control genético y su propagación horizontal, en la dinámica de transmisión de las bacterias resistentes y en buscar medidas de control. Además, se ha confiado en que la industria farmacéutica pudiera dar respuesta a los desafíos planteados por la irrupción y diseminación de bacterias multirresistentes y con niveles de resistencia más elevados, desarrollando nuevos antibióticos, hecho que se ha ralentizado en las últimas décadas debido fundamentalmente a que el rendimiento económico de estos fármacos no satisface las expectativas de los laboratorios.

Teniendo en cuenta este escenario parece interesante abordar el problema de la RAM desde un punto de vista multidisciplinar, no sólo para interpretar de manera correcta los patrones de evolución y propagación sino para gestionar y controlar de manera eficaz y eficiente la terapia antimicrobiana. En este sentido, múltiples técnicas y conceptos provenientes de distintas ramas de la Ciencia (Microbiología, Quimioterapia, Farmacología, Genética, Epidemiología, Salud Pública, etc.) deben ser tenidas en cuenta, y ello se puede llevar a cabo a través del uso combinado de las mismas mediante la Modelización Matemática.

Se entiende por Modelización Matemática a la ciencia que se ocupa del diseño, desarrollo e implementación computacional de modelos basados en algoritmos matemáticos y que tratan de explicar diferentes fenómenos físicos, químicos, biológicos, etc. El proceso habitual del progreso científico está constituido por tres etapas básicas: la observación del fenómeno, la formulación de hipótesis y el desarrollo de experimentos para comprobar las hipótesis formuladas previamente. Un modelo matemático puede ser definido como la descripción científica mediante fórmulas matemáticas de un determinado fenómeno en el que se tienen en cuenta las hipótesis realizadas. La solución de dicho modelo proporciona conclusiones que pueden ser comparadas con los resultados experimentales, requiriendo habitualmente dicha comparación simulaciones numéricas que dan lugar a predicciones que pueden ser validadas con los datos empíricos. De esta manera los modelos matemáticos nos proporcionan mecanismos para explorar las relaciones (complejas, en

la mayor parte de los casos) entre las múltiples variables interrelacionadas en el fenómeno a modelizar. Necesariamente suponen una simplificación de lo que ocurre en la realidad ya que es muy difícil –y, en ocasiones, poco eficaz– incluir todos los detalles y parámetros que se ven involucrados en el fenómeno a modelizar. Por ejemplo, el número de factores que influyen en la adquisición de un patógeno resistente a los antimicrobianos en una UCI es enorme: demografía, tasas de ingresos y altas médicas, motivo del ingreso, características clínicas de los pacientes, tamaño y turnos de la plantilla de la UCI, tipo de enfermedad, protocolos de uso de antibióticos, medidas de higiene globales e individuales, etc. Tener en cuenta todos los factores en el modelo matemático es, muchas veces, innecesario ya que un estudio previo y cuidadoso puede cribar aquellos parámetros cuyo impacto en el resultado final sea poco significativo. La decisión sobre qué parámetros se han de tener en cuenta en el modelo y cómo se han de cuantificar es el nexo de unión y colaboración entre la Microbiología Clínica y las Matemáticas.

El objetivo fundamental de este trabajo es hacer una revisión, tanto cuantitativa como cualitativa, de los modelos matemáticos desarrollados para estudiar el fenómeno de la RAM, demostrando con ello la importancia creciente de esta colaboración interdisciplinar.

MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE PROCESOS INFECCIOSOS: EL CASO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Consideraciones generales

En la literatura científica se pueden encontrar infinidad de trabajos en los que se desarrollan modelos matemáticos para el estudio de la transmisión de las enfermedades infecciosas^{7,9,10}. Todos ellos son modelos denominados compartimentados en los que la población objeto del estudio se divide en diferentes clases o compartimentos atendiendo al estado en relación con la enfermedad; así en el caso del estudio de las enfermedades infecciosas en general los compartimentos usuales son los siguientes: susceptibles, expuestos o latentes (con o sin síntomas), infectados, recuperados, diagnosticados, en cuarentena, etc. Se tienen en cuenta unos u otros en función de la enfermedad considerada. En el caso particular del estudio de la RAM, los compartimentos se adaptan, considerándose fundamentalmente: individuos no colonizados, individuos colonizados por cepas resistentes al antibiótico, individuos colonizados por cepas sensibles al antibiótico, etc.

Los modelos matemáticos desarrollados para simular la propagación de enfermedades infecciosas se pueden clasificar, en general, de tres formas distintas: atendiendo a su naturaleza, atendiendo a la unidad poblacional de estudio, o teniendo en cuenta el tipo de herramientas matemáticas utilizadas.

De acuerdo a su naturaleza los modelos matemáticos pueden ser deterministas y estocásticos. Cuando las condiciones iniciales del sistema marcan de manera unívoca

su comportamiento posterior el modelo se dice que es determinista; si, por el contrario, la evolución del sistema a simular no es siempre la misma -aún partiendo de las mismas condiciones iniciales-, el modelo se denomina estocástico (esto es, se hace uso en el modelo de parámetros probabilísticos).

Atendiendo a la unidad básica de estudio los modelos se dividen en globales e individuales. En los modelos globales se simula la dinámica del proceso infeccioso en su conjunto siendo la unidad fundamental de estudio cada uno de los compartimentos en que se clasifican los individuos. Por otra parte, en los modelos individuales se estudia el comportamiento de cada uno de los individuos que forman la población teniendo en cuenta las interacciones entre ellos.

Finalmente, considerando las herramientas matemáticas utilizadas en el diseño del algoritmo matemático, se puede hacer una clasificación de los modelos matemáticos en continuos, discretos o mixtos. Los modelos continuos son aquellos en los que las variables involucradas en el mismo (estados, espacio, tiempo, etc.) pueden tomar infinitos valores dentro de un rango previamente establecido; entre ellos los más característicos son los basados en ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales. Si las variables que intervienen en el modelo sólo pueden tomar un número finito de valores entonces nos encontramos ante los modelos discretos: modelos basados en autómatas celulares, máquinas de estados finitos, etc. Finalmente los modelos mixtos son aquellos en los que algunas variables son continuas y otras discretas: modelos basados en ecuaciones en recurrencias, ecuaciones booleanas con retardo, etc.

Modelos matemáticos y resistencia a los antimicrobianos

Tanto los modelos deterministas (dotados de ciertos parámetros de naturaleza probabilística) como los estocásticos se muestran eficaces a la hora de ser utilizados en la simulación de los procesos infecciosos en general y en el estudio de la resistencia a los antibióticos en particular. En estos modelos es fundamental el uso de parámetros de naturaleza probabilística (cosa que en los modelos deterministas no tendría por qué suceder); ello es debido a que el azar en este tipo de procesos juega un papel muy importante: no se puede predecir de manera inequívoca si un determinado paciente va a contraer una infección en un periodo de tiempo puesto que ello dependerá de una cierta probabilidad que, a su vez, depende de múltiples factores: contacto con infectados, sistema inmunológico, etc. La forma de introducir los factores probabilísticos en el modelo determina si éste es determinista o estocástico. No obstante, es necesario puntualizar que, aunque el modelo utilizado sea de naturaleza estocástica y, consecuentemente, ante las mismas condiciones iniciales el comportamiento final difiera, estas discrepancias no suelen ser muy significativas y las tendencias generales son muy parecidas.

Considerando la unidad básica de estudio, lo más adecuado para la simulación matemática de la RAM son los modelos individuales. Los modelos globales puede ser

adecuados para obtener tendencias generales sobre la evolución de los diferentes tipos de población o si el tamaño de la población es muy grande (cosa que no ocurre en una UCI), no siendo apropiados cuando se quisiera simular el comportamiento individual de los diferentes individuos que forman la población. Además presentan ciertas deficiencias pues no tienen en cuenta la heterogeneidad de la población (los sistemas inmunitarios de los individuos son diferentes, los estilos de vida, etc.) ni las interacciones locales tanto de carácter temporal como espacial de dichos individuos.

Finalmente, de acuerdo a las técnicas matemáticas utilizadas, lo más conveniente es decantarse por las herramientas discretas o las mixtas debido, básicamente a tres factores: 1) son técnicas matemáticas muy simples capaces de simular sistemas complejos; 2) son fácilmente implementables tanto en software como en hardware; y 3) son extremadamente eficientes cuando se utilizan en modelos de carácter individual -que, como hemos indicado anteriormente son los más adecuados para el estudio matemático de la RAM-. No obstante, si el tamaño de la población es lo suficientemente grande y estuviéramos interesados en conocer las tendencias genéricas de los diferentes grupos de población se podrían usar modelos basados en ecuaciones diferenciales ya que las diferencias en el comportamiento final de la evolución general de los diferentes compartimentos serán poco significativas.

Estudio cuantitativo y cualitativo de los modelos matemáticos propuestos

Se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de aquellos trabajos relacionados con el diseño de modelos matemáticos para el estudio de la RAM en tres bases de datos: ISI Web of Knowledge, MEDLINE y SCOPUS. Dicha búsqueda se articuló entorno a tres cadenas de texto, a saber:

- Cadena 1: "antibiotic resistance" AND "mathematical model".
- Cadena 2: "antibiotic resistance" AND "mathematical modeling".
- Cadena 3: "antibiotic resistance" AND "stochastic model".
- Cadena 4: "antibiotic resistance" and "differential equations".

El periodo de la búsqueda comprende desde el inicio de las publicaciones hasta febrero de 2012.

MEDLINE® es la base de datos bibliográfica de la U.S. National Library of Medicine y la más importante de su ámbito. Contiene más de 11 millones de artículos publicados en cerca de 4.800 publicaciones a partir de 1950. Por su parte es la base de datos más extensa de literatura científica y ha sido desarrollada por Elsevier. Contiene cerca de 45 millones de registros (21 millones de los cuales son anteriores al año 1996 y se remontan hasta 1823), aparecidos en unas 18.500 publicaciones diferentes. Finalmente, ISI Web of Science ha sido desarrollada por Thomson Reuters y se trata de una de las bases de datos científicas más importantes en la que se puede encontrar información sobre Ciencias, Ciencias Sociales, Artes y Humanidades. Incluye las siguientes bases de datos: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) desde 1899; Social Sciences Citation Index (SSCI) desde 1956; Arts & Humanities Citation Index (A&HCI) desde 1975; Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S) desde 1990; y Conference Proceedings Citation Index- Social Science & Humanities (CPCI-SSH) desde 1990.

Tabla 1 Distribución por revistas de los artículos encontrados en las diferentes búsquedas realizadas de las cuatro cadenas de texto en la base de datos ISI Web of Science

Revista	ISI Web of Science				Revista	ISI Web of Science			
	Cadena 1	Cadena 2	Cadena 3	Cadena 4		Cadena 1	Cadena 2	Cadena 3	Cadena 4
P. Natl Acad Sci USA	8	2	1		Math Biosci	1			
J Theor Biol	7		1	1	Theor Popul Biol	1			1
P Roy Soc B-Biol Sci	3				B Math Biol	1		1	
J Antimicrob Chemother	2				Aquat Microb Ecol	1	1		
Antimicrob Agents Chemother	2	1			Ecol Lett	1			
Biosystems	2	2			J Food Protect	1			
BMC Syst Biol	2			1	Mol Biol Evol	1			
Microbiol-SGM	2				Soil Biol Biochem	1			
Nat Rev Microbiol	2				PLOS ONE	1			
J R Soc Interface	2				J Contam Hidrol	1			
Genetics	2	1			Discrete Cont Dyn-B	1			1
PLOS Pathog	2				Epidemiol Infect			2	
Curr Opin Infect Dis	1	1			BMC Infect Dis			1	
PLOS Comput Biol	1				J Math Biol			1	1
Emerg Infect Dis	1				J Infect Dis				1
Crit Care Med	1				Nonlinear Anal-Real				1
Clin Infect Dis	1				IEEE T Inf Technol B		1		
Math Biosci Eng	1				FEMS Microbiol Rev		1		
Infect Cont Hosp Ep	1	1			Foodborne Pathog Dis		1		
SIAM J Appl Math	1				Chemosphere		1		
Math Model Nat Pheno	1	1			Annu Rev Genet		1		
J Hosp Infect	1				PLOS Biol		1		
					Resp Med		1		

La búsqueda de la cadena 1 en ISI Web of Science dio como resultado 57 artículos y 5 trabajos publicados en actas de congresos. En lo que respecta a la cadena 2 se obtuvieron 18 artículos un 1 trabajo publicado en actas de congresos. Cuando se redefinió un poco más el análisis y se hizo una búsqueda de la cadena 3 y de la cadena 4 se obtuvieron 7 artículos publicados referentes a cada una de ellas. En la tabla 1 se encuentra detallada la distribución por revistas de los todos estos trabajos publicados.

La búsqueda de la cadena 1 en la base de datos MEDLINE dio como fruto 21 artículos, la cadena 2 tuvo como resultado 6 trabajos, mientras que la búsqueda de las cadenas 3 y 4 dieron lugar a 2 trabajos cada una (véase la tabla 2).

Finalmente se realizó una búsqueda similar en la base de datos SCOPUS obteniéndose 12 artículos para la cadena 1, 22 artículos referentes a la cadena 2 y 3 artículos para las cadenas 3 y 4. Su distribución en revistas se puede ver en la tabla 3.

Si se tiene en cuenta el índice de impacto de las revistas en las que han aparecido las publicaciones se puede observar (véanse las tablas 4, 5, y 6) como la mayor parte de los artículos encontrados han sido publicados en revistas situadas en los cuartiles 1 y 2 del 2010, lo cual es un claro indicador de la importancia de los citados modelos matemáticos. Otro hecho a tener muy en cuenta (y que muestra el interés de la comunidad sanitaria) es que la mayor parte de los trabajos han aparecido en revistas de temática eminentemente biosanitaria y pocos lo han hecho en revistas indexadas en categorías relacionadas con las Matemáticas.

Aunque se han propuesto muchos modelos matemáticos para tratar de simular la propagación de enfermedades infecciosas en muy pocos se aborda el estudio de las infecciones provocadas por cepas resistentes a los antimicrobianos^{11,12}. En los trabajos encontrados en nuestra búsqueda los objetivos fundamentales que se abordan son el análisis de los tratamientos para prevenir la aparición de las resistencias,

Tabla 2 Distribución por revistas de los artículos encontrados en las diferentes búsquedas realizadas de las cuatro cadenas de texto en la base de datos MEDLINE

Revista	MEDLINE			
	Cadena 1	Cadena 2	Cadena 3	Cadena 4
P Natl Acad Sci USA	6	2		
BMC Syst Biol	2			1
P Roy Soc. B-Biol Sci	2			
J Theor Biol	1			1
J Antimicrob Chemother	1			
Antimicrob Agents Chemother	1	1		
Biosystems	1			
Microbiol-SGM	1			
PLOS Pathog	1			
Sex Transm Infect	1			
Mol Biol Evol	1			
J Food Protect	1			
Nat Rev Microbiol	1			
Theor Popul Biol	1			
Genetics		1		
Curr Opin Infect Dis		1		
FEMS Microbiol Rev		1		
Epidemiol Infect			1	
BMC Infect Dis			1	

el establecimiento y evaluación de estrategias de control en ambientes hospitalarios y la predicción del comportamiento de las infecciones resistentes en la comunidad. Estos objetivos se articulan en torno a dos líneas de investigación básicas, a saber: 1) Simulación de la propagación de enfermedades infecciosas causadas por cepas resistentes a los antimicrobianos entre los pacientes ingresados en un hospital (o, más concretamente, en una Unidad de Cuidados Intensivos), y 2) Simulación de la adquisición de la resistencia a un determinado antimicrobiano por una cepa bacteriana. La mayor parte de los trabajos siguen la primera línea de investigación y entre ellos podemos destacar, por ejemplo, los realizados por Cooper et al.¹³, Forrester et al.¹⁴, Raboud et al.¹⁵, Austin et al.¹⁶, Austin et al.¹⁷, Torella et al.¹⁸, Levin et al.¹⁹, Smith et al.²⁰ o Lipsitch et al.²¹. Mucho menos numeroso es el número de trabajos dedicados al estudio de la adquisición y desarrollo de resistencia por parte de cepas bacterianas; entre ellos podemos destacar los realizados por Rodrigues et al.²², Bonten et al.²³ y Stewart et al.²⁴.

En los trabajos que proponen modelos matemáticos para simular la propagación de una infección por cepas bacterianas resistentes entre una determinada población,

Tabla 3 Distribución por revistas de los artículos encontrados en las diferentes búsquedas realizadas de las cuatro cadenas de texto en la base de datos SCOPUS

Revista	SCOPUS			
	Cadena 1	Cadena 2	Cadena 3	Cadena 4
J Theor Biol	7	1	1	4
Int J Antimicrob Agent	5	1		1
Value in Health	3	1		1
Biosystems	2	1		1
Lancet Infect Dis	2	1		
J Hosp Infect	2	2		
Theor Popul Biol	2		1	2
Curr Opin Microbiol	2	1	1	
Int J Food Microbiol	2	1		
Vet Microbiol	2			
Drug Resist Update	2	1		
Soil Biol Biochem	1	1		1
Math Biosci	1	1		1
Infect Dis Clin North Am	1			
J Biotechnol	1			
Biosens Bioelectron	1			
Anal Biochem	1			
Environ Pollut	1			
Trends Anal Chem	1			
J Crit Care	1			
J Dent	1			
Mol Cell Probes	1			
The Lancet	1			
Biochem Pharmacol	1	1		
Int J Med Microbiol	1	1		
J Microbiol Meth	1			
J Pediatr Surg	1			
Environ Int	1			
Comput Chem Eng	1	1		
EAU Update Series	1			
Dis Mon	1			
Am J Med	1			
Trends Microbiol	1			
Microbes Infect	1			
Comp Immunol Microbiol Infect Dis	1			

Tabla 3 Distribución por revistas de los artículos encontrados en las diferentes búsquedas realizadas de las cuatro cadenas de texto en la base de datos SCOPUS (cont.)

Plant Sci	1	
Trends Ecol Evol	1	
Syst Appl Microbiol	1	
Resp Med	1	
Vaccine	1	
Chemosphere	1	
FEMS Microbiol Lett	1	
Food Chem Toxicol	1	
Otolaryng Head Neck	1	
Anal Chim Acta	1	
Water Res		1
Res Microbiol		1
J Mol Biol		1
Trends Parasitol		1
J Environ Econ Management		1

Tabla 4 Número y porcentaje de artículos (encontrados en ISI Web of Science) distribuidos entre los diferentes cuartiles del ISI Journal of Citation Reports 2010

	Primer cuartil	Segundo cuartil	Tercer cuartil	Total
Cadena 1	37 (64'91%)	17 (29'82%)	3 (5'27%)	57 (100%)
Cadena 2	11 (61'11%)	5 (27'78%)	2 (11'11%)	18 (100%)
Cadena 3	2 (28'57%)	5 (71'43 %)	0 (0%)	7 (100%)
Cadena 4	4 (57'14)	2 (28'57%)	1 (14'28%)	7 (100%)

Tabla 5 Número y porcentaje de artículos (encontrados en MEDLINE) distribuidos entre los diferentes cuartiles del ISI Journal of Citation Reports 2010

	Primer cuartil	Segundo cuartil	Tercer cuartil	Total
Cadena 1	15 (71'43%)	4 (19'05%)	2 (9'52%)	21 (100%)
Cadena 2	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
Cadena 3	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
Cadena 4	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (100%)

se valora el tratamiento por uno o varios antibióticos. Además, la población se divide en diferentes clases o compartimentos (que se repiten con pocas diferencias en todos los trabajos), siendo los principales compartimentos considerados: pacientes susceptibles, pacientes colonizados, personal sanitario susceptible y personal sanitario colonizado^{14,15,18,25}. Dentro de los compartimentos relativos a individuos colonizados se pueden apreciar subdivisiones: pacientes aislados o no aislados, pacientes o personal sanitario colonizados por cepas bacterianas susceptibles a todos los antibióticos utilizados o colonizados por cepas bacterianas resistentes a algunos y susceptibles a otros antimicrobianos^{21,26-28}, etc. Incluso en algunos trabajos, al explorar la posibilidad de la extensión de la infección nosocomial al ámbito extrahospitalario, se consideran las siguientes clases: individuos colonizados ubicados en un hospital, individuos colonizados distribuidos por otros hospitales e individuos colonizados no ingresados en un hospital.

La distribución de los modelos propuestos entre deterministas y estocásticos es prácticamente similar. Entre los primeros la gran mayoría (por no decir todos) están basados en el uso de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias^{13,16,18,19,21,22,26,27,29,30}. Los modelos estocásticos basados en ecuaciones diferenciales son la minoría^{17,26} ya que la mayor parte de ellos están basados en herramientas puramente estadísticas^{14,15,28,31-33}. En algún caso (véanse los trabajos de Stilianakis et al.²⁷ y Xu et al.³⁴) se ha propuesto el mismo modelo desde el doble punto de vista: determinista estocástico. Todos los modelos analizados son de naturaleza global y sólo en uno de ellos (el debido a D'Agata et al.³¹) se aborda el problema desde la perspectiva individual.

La mayor parte de los trabajos se centran en el estudio de *S. aureus* resistente a meticilina, de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina y de *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas. Entre los que estudian la resistencia antimicrobiana de *S. aureus* podemos destacar el modelo basado en ecuaciones diferenciales de Cooper et al.¹³, o diferentes modelos basados en procesos estocásticos^{14,15,25,35}. También son múltiples los trabajos que hacen referencia a *Enterococcus* spp.^{16,26,31,36,37}. Finalmente, entre los trabajos en los que se proponen modelos para estudiar la resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas podemos destacar el desarrollado por Durham et al.³⁸. Además, se han publicado propuestas de modelos aplicadas a tuberculosis o gripe: así podemos destacar el modelo determinista basado en ecuaciones diferenciales debido a Stilianakis et al.²⁷, y los modelos estocásticos basados en cadenas de Markov propuestos por Handel et al.²⁸ y Xu et al.³⁴. También se han desarrollado modelos matemáticos sobre el uso y gestión de la administración de antimicrobianos de carácter genérico; en este sentido podemos destacar los trabajos basados en el uso de sistemas de ecuaciones diferenciales de Austin et al.¹⁷, Massad et al.²⁹, Torella et al.¹⁸, Stewart et al.²⁴, Levin y Udekwu¹⁹, Sun et al.²⁶, Smith et al.²⁰, Lipsitch et al.²¹ o los trabajos basados en modelos estocásticos discretos debidos a Garber³², Sébille y Valleron³³, Cooper y Lipsitch³⁹, y Milazzo et al.⁴⁰.

Tabla 6 Número y porcentaje de artículos (encontrados en SCOPUS) distribuidos entre los diferentes cuartiles del ISI Journal of Citation Reports 2010

	Primer cuartil	Segundo cuartil	Tercer cuartil	Sin impacto	Total
Cadena 1	21 (36'21%)	22 (37'93%)	8 (13'79%)	7 (12'07%)	58 (100%)
Cadena 2	9 (40'91%)	10 (45'45%)	2 (9'09%)	1 (4'55%)	22 (100%)
Cadena 3	1 (20%)	3 (60 %)	1 (20%)	0 (0%)	5 (100%)
Cadena 4	3 (21'43%)	7 (50%)	2 (14'29%)	2 (14'29%)	14 (100%)

CONCLUSIONES

Desde mediados del siglo XVIII, cuando D. Bernoulli propuso el primer modelo matemático para tratar de explicar la propagación de una infección por viruela en Londres, hasta nuestros días se han desarrollado una gran cantidad de modelos matemáticos para estudiar la evolución de las enfermedades infecciosas. A pesar de ello pocos han sido los desarrollados para tratar de explicar la dinámica que siguen las infecciones por cepas resistentes a los antimicrobianos.

A pesar de ello, los modelos propuestos han sido de interés para la comunidad sanitaria internacional ya que han aparecido publicados en revistas de temática fundamentalmente médica y con un alto impacto. Se han propuesto tanto modelos deterministas como estocásticos; la mayoría son de carácter global y es por ello por lo que fundamentalmente hacen uso de ecuaciones diferenciales. Aunque hay muchos modelos que son generales (no se centran en la infección por una cepa bacteriana en concreto) hay que destacar los desarrollados para el estudio de resistente a la meticilina, de resistente a la vancomicina y de estudio de *S. aureus* resistente a la meticilina, de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina y de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas.

A la luz de los resultados obtenidos se observan una serie de carencias en lo que es el marco general de la investigación llevada a cabo hasta el momento. Entre ellas podemos destacar las siguientes, que pueden ser consideradas como líneas futuras de investigación:

1) Uso de modelos individuales para el estudio de la propagación de infecciones por bacterias resistentes. Ello está plenamente justificado dado lo limitado de la población que normalmente se ve involucrada en este fenómeno: UCIs, plantas hospitalarias e incluso hospitales. El uso de estos modelos tendría en cuenta parámetros clínicos individualizados de cada paciente, sus interacciones con el resto de los miembros de la comunidad, etc., elementos no sencillos de ser modelizados en términos matemáticos.

2) Hay un renovado y creciente interés por *A. baumannii* multirresistente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y a fluoroquinolonas, lo cual es debido fundamentalmente al aumento de casos en hospitales españoles desde 2004. Es por ello por lo que es necesario desarrollar modelos matemáticos específicos para el estudio de la diseminación de cepas de multirresistentes.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido subvencionado por la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León.

BIBLIOGRAFÍA

- Granizo JJ. El consumo de antimicrobianos en España: ¿un problema sin solución? Rev Esp Quimioter 2001; 14:317-8.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, Bouza E. Evolution of the Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: Five Nationwide Prevalence Studies, 1986 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4240-5.
- Iglesias de Sena H, Mirón Canelo JA, Fresnadillo Martínez MJ, Sáenz González MC. Estudio epidemiológico y efecto sobre la utilización de antimicrobianos en el género *Acinetobacter* en un hospital universitario. Rev Esp Quimioter 2004; 17:177-83.
- Mera R. Predicting the future resistance landscape. Curr Opin Pharmacol 2005; 5:459-64.
- Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF. Relationship between Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Antimicrobial Use in a French University Hospital. Clin Infect Dis 2003; 36: 971-8.
- Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las enfermedades nosocomiales. Med Intensiva 2010; 34:256-67.
- Diekmann O, Heesterbeek JAP. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation. Nueva York: Wiley; 2000.
- Hethcote HW. The Mathematics of Infectious Diseases. SIAM Rev 2000; 42: 599-653.
- Keeling MJ, Danon L. Mathematical modelling of infectious diseases. Br Med Bull 2009; 92:33-42.
- Vynnycky E, White RG. An Introduction to Infectious Disease Modelling. Nueva York: Oxford University Press, 2010.
- Coen PG. How mathematical models have helped to improve understanding the epidemiology of infection. Early Hum Dev 2007; 83:141-8.
- Temime L, Hejblum G, Setbon M, Valleron AJ. The rising impact of mathematical modelling in epidemiology: antibiotic resistance research as a case study. Epidemiol Infect 2008; 136:289-98.
- Cooper BS, Medley GF, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community: Stealth dynamics and control catastrophes. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:10223-8.

14. Forrester M, Pettit N. Use of Stochastic Epidemic Modeling to Quantify Transmission Rates of Colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:598-606.
15. Raboud J, Saskin R, Simor A, Loeb M, Green K, Low DE. Modeling Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Among Patients Admitted to a Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:607-15.
16. Austin DJ, Bonten MJ, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: Transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:6908-13.
17. Austin DJ, Anderson RM. Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:721-38.
18. Torella JP, Chait R, Kishony R. Optimal Drug Synergy in Antimicrobial Treatments. *PLOS Comput Biol* 2010; 6; e1000796.
19. Levin BR, Udekwu KI. Population dynamics of antibiotic treatment: a mathematical model and hypotheses for time-kill and continuous-culture experiments. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3414-26.
20. Smith DL, Levin SA, Laxminarayan R. Strategic interactions in multi-institutional epidemics of antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:3153-8.
21. Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: Paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:1938-43.
22. Rodrigues P, Gabriela M, Gomes M, Rebelo C. Drug resistance in tuberculosis – a reinfection model. *Theor Popul Biol* 2007; 71:196-212.
23. Bonten MJM, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the Spread of Antibiotic Resistant Pathogens in Hospitals: Mathematical Models as Tools for Control. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1739-46.
24. Stewart FM, Antia R, Levin BR, Lipsitch M, Mittler JE. The Population Genetics of Antibiotic Resistance II: Analytic Theory for Sustained Populations of Bacteria in a Community of Hosts. *Theor Popul Biol* 1998; 53:152-65.
25. McBryde ES, Pettit AN, McElwain DLS. A stochastic mathematical model of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* transmission in an intensive care unit: Predicting the impact of interventions. *J Theor Biol* 2007; 245:470-81.
26. Sun HR, Lu X, Ruan S. Qualitative analysis of models with different treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Math Biosci* 2010; 227:56-67.
27. Stilianakis NI, Perelson AS, Hayden FG. Emergence of Drug Resistance during an Influenza Epidemic: Insights from a Mathematical Model. *J Infect Dis* 1998; 177:863-73.
28. Handel A, Longini IM Jr., Antia R. Antiviral resistance and the control of pandemic influenza: The roles of stochasticity, evolution and model details. *J Theor Biol* 2009; 256:117-25.
29. Massad E, Nascimento M, Bezerra FA. An optimization model for antibiotic use. *Appl Math Comput* 2008; 201:161-7.
30. Boldin B, Bonten MJM, Diekmann O. Relative Effects of Barrier Precautions and Topical Antibiotics on Nosocomial Bacterial Transmission: Results of Multi-compartment Models. *Bull Math Biol* 2007; 69:2227-48.
31. D'Agata EMC, Magal P, Olivier D, Ruan S, Webb GF. Modeling antibiotic resistance in hospitals: The impact of minimizing treatment duration. *J Theor Biol* 2007; 249:487-99.
32. Garber AM. A Discrete-Time Model of the Acquisition of Antibiotic-Resistant Infections in Hospitalized Patients. *Biometrics* 1989; 45:797-816.
33. Sébille V, Valleron AJ. A Computer Simulation Model for the Spread of Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens. *Comput Biomed Res* 1997; 30:307-22.
34. Xu Y, Allen LJS, Perelson AS. Stochastic model of an influenza epidemic with drug resistance. *J Theor Biol* 2007; 248:179-93.
35. Drovandi CC, Pettitt AN. Multivariate Markov Process Models for the Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Hospital Ward. *Biometrics* 2008; 64:851-9.
36. Bonten M, Slaughter S, Ambergen A, Hayden M, Voorhis VJ, Nathan C. The role of colonization pressure in the spread of vancomycin-resistant enterococci. An important infection control variable. *Arch Intern Med* 1998; 158:1127-32.
37. Byers K, Anglim A, Anneski C, Farr B. Duration of colonization with vancomycin-resistant enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:207-11.
38. Durham LK, Ge M, Cuccia AJ, Quinn JP. Modeling antibiotic resistance to project future rates: quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29:353-6.
39. Cooper B, Lipsitch M. The analysis of hospital infection data using hidden Markov models. *Biostatistics* 2004; 5:223-37.
40. Milazzo L, Bown JL, Eberst A, Phillips G, Crawford JW. Modelling of Healthcare Associated Infections: A study on the dynamics of pathogen transmission by using an individual-based approach. *Comput Methods Programs Biomed* 2011; 104:260-5.