

Modelo computacional de la diseminación de *E. coli* O25b:H4/ST131

A. Talaminos Barroso¹, L.M. Roa Romero^{1,2}, J. Calvillo Arbizu³, L. López Cerero³, J. Rodríguez Baño³, A. Pascual Hernández^{3,4}, Mar Bellido³, Eva Torres³

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Sevilla

² Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

³ Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

⁴ Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla

Resumen

En este trabajo se presenta el diseño e implementación de un modelo computacional basado en los mecanismos que favorecen la diseminación de la bacteria Escherichia coli O25b:H4/ST131 entre la población. Se ha desarrollado un modelo compartimental ajustado con los datos suministrados por el personal clínico del departamento de Microbiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, identificándose diferentes estados clínicos y describiéndose factores que influyen en la exposición de la bacteria y el riesgo a desarrollar una infección. Una vez implementado y validado el modelo con datos, se han efectuado diferentes simulaciones que han ayudado a analizar las diferentes dinámicas poblacionales y de esta forma valorar posibles medidas de prevención encaminadas al control de la diseminación de la bacteria.

1. Introducción

Escherichia coli es una enterobacteria que forma parte de la flora intestinal comensal de muchos mamíferos, incluido el hombre. Recientemente se ha detectado la aparición de infecciones urinarias (ITU) originadas por brotes de esta bacteria en ambientes comunitarios [1], lo que ha motivado que su estudio haya alcanzado una mayor relevancia en la actualidad.

El complejo clonal de *E. coli* tratado en este documento pertenece al filogrupo B2 y corresponde a un solo serotipo, la variante b de O25:H4, y a un único clon identificado, el ST131. Lo más característico de los aislados de este clon es la multirresistencia y el gran número de factores de virulencia que expresan, tales como adhesinas, sideróforos, toxinas, protectinas y marcadores de islas de patogenicidad [2]. La mayoría de los aislados multirresistentes de este clon producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de la familia CTX-M, que se han convertido en el principal mecanismo de resistencia a betalactámicos en enterobacterias en nuestro medio [3].

Dada las características multirresistencia, su prevalencia [4] y la gran capacidad de propagación, la aparición de este clon supone un importante desafío sanitario. En ese sentido, el uso de modelos computacionales para estudiar este tipo de fenómenos de propagación de enfermedades infecciosas ha adquirido una importante trascendencia en los últimos años [5], llegando incluso a influir en políticas

sanitarias de diversos países con el objetivo de prevenir posibles epidemias y así evitar los altos costes sanitarios derivados [6].

Los modelos en epidemiología son descritos generalmente mediante modelos compartimentales que agrupan a la población en función de su estado (por ejemplo, susceptible, infeccioso y recuperado), especificando las transiciones entre estados por medio de ecuaciones diferenciales que dan lugar a modelos epidemiológicos deterministas. El modelo compartimental básico es el denominado SIR (de los estados Susceptible-Infeccioso-Recuperado) desarrollado por Kermack-McKendrick [7]. Atendiendo a modificaciones en estos estados básicos se obtienen otros modelos como el SIS, el SEIR o el SEIS. Existen numerosos trabajos que han desarrollado modelos para otras cepas, como por ejemplo la O157 [8] pero actualmente no existe ningún modelo para la O25.

En este trabajo se ha desarrollado un modelo computacional de la bacteria *E. coli* ST131 O25, tanto productora como no productora de BLEE, y agrupando a la población expuesta en diferentes estados clínicos. El modelo compartimental SEIS ha servido como base para este trabajo, donde los infectados que se recuperan no desarrollan ningún tipo de inmunidad y por tanto regresan de nuevo al estado de susceptibles [9], adquiriendo de nuevo el riesgo de contraer la infección.

El contagio comprende 3 principales componentes: biológico, conductual y de entorno [10]. Hay que tener en cuenta asimismo diferentes tipos de influencias en las interacciones entre los diferentes individuos tales como los factores genéticos, la edad, la actividad sexual, la localización o los movimientos migratorios. A diferentes escalas temporales y espaciales todos estos factores pueden influir de forma directa o indirecta [11], y el modelo debe modificar sus dinámicas para adaptarse a estas alteraciones.

Para el análisis y desarrollo del modelo se ha reunido un equipo multidisciplinar que comprende tanto expertos en microbiología como en modelado. El modelo se ha nutrido de la experiencia de este equipo así como de la información recogida tanto en la práctica clínica como en la experimentación de laboratorio.

2. Materiales y métodos

2.1. Descripción de la estructura del modelo

La estructura interna del modelo se ha construido extendiendo el tipo compartimental SEIS, sustituyendo la denominación de los estados expuesto e infectado por el de colonizado y enfermo respectivamente. La elección de este tipo de modelo como referencia se debe a que existen estudios que afirman que existe riesgo de contraer de nuevo la cepa una vez que el individuo ya se ha recuperado, no existiendo datos que indiquen un estado clínico de inmunización [12].

Los colonizados descritos en este modelo son aquellos que han adquirido la bacteria pero no muestran síntomas evidentes de enfermedad, siendo su detección más difícil puesto que no se encuentran controlados. Los colonizados se han desdoblado en dos grupos: colonizados de alta densidad (HDC), con resultados positivos en el tacto rectal y con posibilidad de contagiar a otros individuos, y colonizados de baja densidad (LDC), con resultados negativos y sin posibilidad de contagio. Las muestras tomadas de estos colonizados de baja densidad no evidencian la presencia del clon dado el escaso tiempo transcurrido desde la entrada en el organismo. Por otra parte, la población de colonizados ST131 O25 productores de BLEE ha sido considerada únicamente de alta densidad dado su carácter virulento [13], y se han establecido nuevos flujos específicos a compartimentos exclusivos de esta cepa, tal y como se observa en la Figura 1.

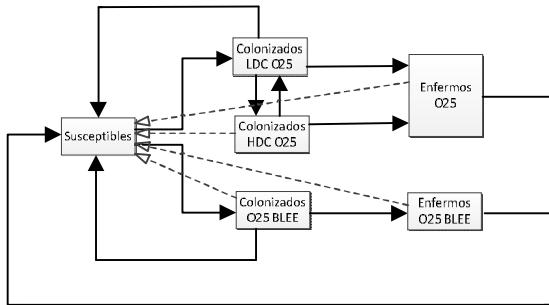


Figura 1. Modelo compartimental propuesto para la *E. Coli* O25:H4-ST131

Cada compartimento considerado es una variable de estado, por lo que cada uno de ellos viene representado matemáticamente por una ecuación diferencial. Las interacciones entre estos compartimentos han sido establecidas por medio de relaciones constitutivas entre las variables de estado. En general, la formulación base para todas las ecuaciones viene dada por:

$$\frac{dD_{pi}}{dt} = \alpha F_{ap} - \beta F_{dp} \quad (1)$$

donde D_{pi} representa la población total para un determinado compartimento i mientras que F_{ap} y F_{dp} expresan el flujo de entrada y de salida al compartimento respectivamente. Asimismo, los valores de los coeficientes α y β van a afectar a la evolución de estos flujos de entrada y salida. Para cada compartimento, estos

parámetros van a estar influenciados por factores de muy diversa índole. Por ejemplo, para el compartimento de susceptibles el parámetro α denota el índice de recuperación de los enfermos que hayan sido infectados, mientras que β se define para ese compartimento como el índice de contagio, cuyo valor es proporcional al número de individuos con capacidad de contagiar, es decir, al número de colonizados HDC O25, colonizados O25 BLEE, enfermos O25 y enfermos O25 BLEE.

Un aspecto original de este trabajo es que el factor de contagio está formado por distintos factores, tanto de exposición a la bacteria (contacto con centros sanitarios, higiene, convivencia con portadores, etc.) como de riesgo para desarrollar una infección (edad, patologías crónicas, utilización de antibióticos, etc.).

Para la relación entre compartimentos se han tomado las siguientes suposiciones a partir de la bibliografía existente y los datos de pacientes de los que se dispone:

- Los colonizados de baja densidad pueden regresar de nuevo al estado susceptible o convertirse en colonizados de alta densidad, dependiendo de los factores de riesgos asociados al individuo. Entre estos factores podemos encontrar: edad avanzada, reciente hospitalización, sexo masculino, factores medioambientales y otros [14].
- No existen indicios que demuestren la existencia de condicionantes genéticos que favorezcan el movimiento de un colonizado O25 a colonizado O25 productor de BLEE y por tanto dicha relación no ha sido considerada.
- Todos los susceptibles que hayan sido contagiados por colonizados y enfermos O25 BLEE pasan al estado de colonizado O25 BLEE. Igualmente sucede con los susceptibles contagiados por colonizados y enfermos O25, que son trasladados exclusivamente a colonizados O25 de baja densidad.

2.2. Cuantificación

Considerando la estructura del modelo anterior, los diferentes factores involucrados para cada una de las interacciones entre poblaciones van a determinar la cantidad de individuos que se desplaza de un compartimento a otro. Para el proceso de cuantificación de estos parámetros se han empleado datos relativos de pacientes infectados por *Escherichia Coli* O25:H4-ST131 en Sevilla durante el año 2010.

El número de enfermos totales en ese año es de 537, de los cuales el 93% son enfermos O25 y el 7% enfermos O25 productores de BLEE. El estudio también recoge información sobre datos de miembros de familias que habitan en una misma residencia donde al menos uno de sus convivientes ha enfermado por O25. Las conclusiones obtenidas es que el porcentaje de convivientes colonizados O25 de alta densidad alcanza el 18% respecto al total de convivientes totales mientras que el 6% son colonizados O25 BLEE y el resto sumarían las poblaciones de los susceptibles y los colonizados O25 de baja densidad. Como se comentó con anterioridad, estos colonizados de baja densidad se encuentran en una fase

muy temprana en la adquisición del clon y por tanto no pueden ser detectados en las pruebas de electroforesis en campo pulsante (PFGE), por lo que este factor representa una incertidumbre en el modelo y su cuantificación está basada en datos referentes a los colonizados de alta densidad.

Para estimar el número total de colonizados de alta densidad se ha tomado como referencia valores aleatorios de individuos sanos. Se ha concluido que el porcentaje de colonizados O25 de alta densidad alcanzaría un porcentaje aproximado del 2%. Asimismo, no se han encontrado evidencias de colonizados O25 BLEE a partir de estos controles sobre individuos sanos, por lo que de cara al modelo el porcentaje considerado es menor del 1%.

Los resultados obtenidos del estudio realizado han permitido establecer las poblaciones iniciales del modelo considerando una población total de 800000 habitantes.

2.3. Validación

En la validación se ha comprobado que la estructura del modelo se encuentra bien construida, verificando que las diferentes dinámicas poblacionales presentan resultados coherentes con los datos suministrados del estudio. Por tanto, se han realizado simulaciones con el total de enfermos O25 y O25 productores de BLEE, y con los colonizados O25 de baja y alta densidad, considerando un tiempo de simulación de dos años. Las condiciones iniciales del modelo para cada una de las variables de estado han sido establecidas a partir de datos promedio recogidos por la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología en el año 2010.

Respecto a los enfermos, el modelo computacional trata de validar la dinámica de los enfermos totales durante todo el año considerado. En las Figuras 2 y 3 se observa una tendencia creciente conforme a los datos de pacientes para los enfermos O25 y O25 productores de BLEE respectivamente. Los datos recopilados durante este periodo comprenden dos intervalos de tiempo en los que no pudieron obtenerse muestras, concretamente entre febrero y marzo y entre septiembre y octubre. Con el objetivo de validar el modelo con los datos totales para todo el año, las posibles muestras no recogidas durante estos periodos de tiempo no han sido consideradas en el modelo.

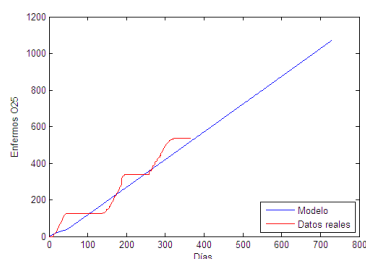


Figura 2. Validación de los enfermos O25 para un periodo de tiempo de dos años.

Respecto al número de colonizados, no se dispone de información relativa a la evolución temporal de los mismos como sí sucedía con el número de enfermos. En

la Figura 4 se muestra los colonizados acumulativos totales durante todo el año de validación, realizada respecto a los datos supuestos en el núcleo familiar. Se han empleado diferentes escalas dadas las diferencias de magnitudes entre los colonizados O25 (de baja y alta densidad) y los colonizados O25 productores de BLEE.

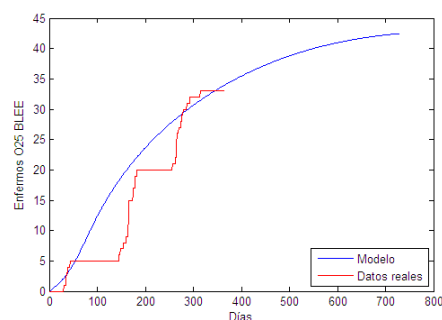


Figura 3. Validación de los enfermos O25 productores de BLEE para un periodo de tiempo de dos años.

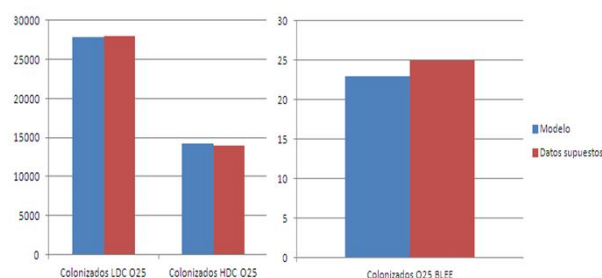


Figura 4. Validación de los colonizados O25 de baja y alta densidad y colonizados O25 productores de BLEE para un periodo de tiempo de un año

3. Resultados

Una vez validado el modelo se ejecuta la etapa de simulación en la que se analizan los efectos de la evolución de la población en los distintos compartimentos a partir de cambios en los parámetros del modelo.

En la primera simulación se ha considerado efectuar una mejora en las condiciones de higiene durante todo el tiempo de simulación, reduciendo un 10% la magnitud de los factores de contagio que influyen en la adquisición de la cepa. En la Figura 5 se observa una reducción drástica desde el primer mes en el total de enfermos O25 y O25 BLEE respecto a los datos reales empleados en el estudio.

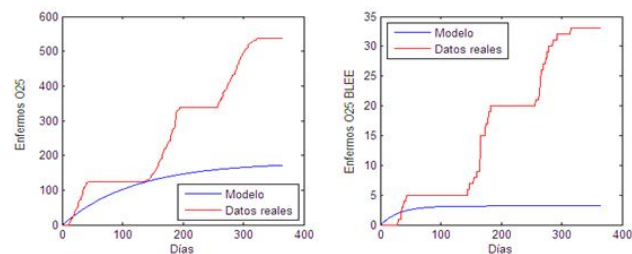


Figura 5. Primera simulación con campaña de higiene durante todo el año. Representación de los colonizados O25 y O25 productores de BLEE.

En la segunda simulación se ha analizado el comportamiento de los enfermos totales, disminuyendo un 20% los factores de contagio correspondientes. Como

puede observarse en la Figura 6, este cambio influye decisivamente sobre todo en los enfermos O25 BLEE, reduciendo prácticamente a cero el número de nuevos casos, de forma similar a como sucedía en la simulación anterior.

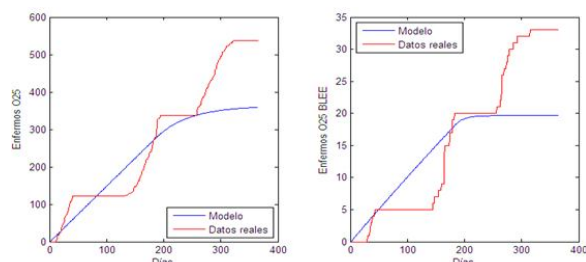


Figura 6. Segunda simulación con campaña de higiene a partir del sexto mes. Representación de los colonizados O25 y O25 productores de BLEE

4. Conclusiones

Se ha investigado y desarrollado un modelo computacional de la bacteria E.coli ST131 O25, de gran relevancia en los últimos años debido a su alta prevalencia y diseminación entre la población. El modelo se ha validado a partir de datos de pacientes y posteriormente se han realizado diversas simulaciones, demostrando su fiabilidad con la aplicación de distintas campañas de promoción de higiene sobre la población considerada.

Actualmente se está trabajando para extender el modelo con características que aporten nuevas funcionalidades. Entre ellas se encuentra el diseño de una interfaz amigable para que el clínico pueda introducir los parámetros del modelo de forma sencilla y visual, así como la implementación del modelo en otros lenguajes de programación y la realización de Benchmarks que analicen el rendimiento bajo distintos escenarios.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la Dirección General de Investigación Tecnología y Empresa de la Junta de Andalucía (P08-TIC-040699, TIC-6214), por el Instituto de Salud Carlos III (PI082023, PI10/01955 y PI11/00111), y por el CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) con el proyecto intramural PERSONA. El CIBER-BBN es una iniciativa enmarcada en el VI Plan Nacional I+D+i 2008-2011, Iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, Acciones CIBER y financiada por el Instituto de Salud Carlos III con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Los autores agradecen a G. Barbarov su apoyo en este trabajo.

Referencias

- [1] G. Prats, F. Navarro, B. Mirelis, D. Dalmau, N. Margall, P. Coll, A. Stell, y J. R. Johnson, «Escherichia coli Serotype O15:K52:H1 as a Uropathogenic Clone», *J Clin Microbiol*, vol. 38, n.º. 1, pp. 201–209, ene. 2000.
- [2] M.-H. Nicolas-Chanoine, J. Blanco, V. Leflon-Guibout, R. Demarty, M. P. Alonso, M. M. Caniça, Y.-J. Park, J.-P. Lavigne, J. Pitout, y J. R. Johnson, «Intercontinental emergence of Escherichia coli clone O25:H4-ST131

- producing CTX-M-15», *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 61, n.º. 2, pp. 273–281, feb. 2008.
- [3] L. Romero, L. López, J. Rodríguez-Baño, J. Ramón Hernández, L. Martínez-Martínez, y A. Pascual, «Long-term study of the frequency of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates producing extended-spectrum beta-lactamases», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 11, n.º. 8, pp. 625–631, ago. 2005.
- [4] Bellido M, Lopez-Cerero L, Navarro MD, Rodríguez-Baño J, y Pascual A, «Trends on annual prevalence of Escherichia coli O25b/ST131 (ESBL producer and non-producer) in a 6-year period in southern Spain», presented at the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milán, 2011.
- [5] E. Vynnycky y R. White, *An Introduction to Infectious Disease Modelling*, 1.ª ed. Oxford University Press, USA, 2010.
- [6] J. R. Johnson, B. Johnston, C. Clabots, M. A. Kuskowski, y M. Castanheira, «Escherichia coli Sequence Type ST131 as the Major Cause of Serious Multidrug-Resistant E. coli Infections in the United States», *Clin Infect Dis.*, vol. 51, n.º. 3, pp. 286–294, ene. 2010.
- [7] W. O. Kermack, A. G. McKendrick, W. O. Kermack, y A. G. McKendrick, «A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics», *Proc. R. Soc. Lond. A*, vol. 115, n.º. 772, pp. 700–721, ene. 1927.
- [8] J. C. Wood, I. J. McKendrick, y G. Gettinby, «A simulation model to assess herd-level intervention strategies against E. coli O157», *Epidemiol Infect.*, vol. 135, n.º. 5, pp. 749–764, jul. 2007.
- [9] R. Xu, «Global dynamics of an SEIS epidemic model with saturation incidence and latent period», *Applied Mathematics and Computation*, vol. 218, n.º. 15, pp. 7927–7938, abr. 2012.
- [10] N. C. Grassly y C. Fraser, «Mathematical models of infectious disease transmission», *Nature Reviews Microbiology*, vol. 6, n.º. 6, pp. 477–487, may 2008.
- [11] S. Riley, «Large-Scale Spatial-Transmission Models of Infectious Disease», *Science*, vol. 316, n.º. 5829, pp. 1298–1301, ene. 2007.
- [12] A. Pallett y K. Hand, «Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 65, n.º. Supplement 3, pp. iii25–iii33, sep. 2010.
- [13] V. Leflon-Guibout, C. Jurand, S. Bonacorsi, F. Espinasse, M. C. Guelfi, F. Duportail, B. Heym, E. Bingen, y M.-H. Nicolas-Chanoine, «Emergence and Spread of Three Clonally Related Virulent Isolates of CTX-M-15-Producing Escherichia coli with Variable Resistance to Aminoglycosides and Tetracycline in a French Geriatric Hospital», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 48, n.º. 10, pp. 3736–3742, oct. 2004.
- [14] A. L. Leal, J. A. Cortés, G. Arias, M. V. Ovalle, S. Y. Saavedra, G. Buitrago, J. A. Escobar, y B. E. Castro, «[Emergence of resistance to third generation cephalosporins by Enterobacteriaceae causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia.]», *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, jun. 2012.