

Modelado matemático sobre resistencia a los antibióticos de la bacteria *E. coli* que se presenta en infecciones urinarias



Maria Alejandra Marmol Martinez, Eduardo Ibarguen, Edith Mariela Burbano, Lorena Ceballos.

Licenciatura en Matemáticas
Universidad de Nariño
Pasto - Colombia

mariaalejandramarmolmartinez@gmail.com

1. Introducción

En el año 2014 la OMS, basado en datos de 114 países, presenta un informe, el primero de carácter mundial en referencia a la resistencia bacteriana a los antibióticos, en dicho informe se comunica la crítica situación que puede ocasionar este fenómeno debido a que lesiones o enfermedades tratadas con antimicrobianos (particularmente antibióticos) pueden volverse potencialmente mortales para el ser humano [1]. El problema de la resistencia bacteriana es un tema de interés público y no solo médico, esto se ve reflejado en titulares como «The rise of antimicrobial resistance» (The New York Times, 10 de mayo de 2014); «Fleming tenía razón» (El País, 30 de abril de 2014) [2]. Previamente durante el año 2011 la OMS incluye dentro de sus políticas fomentar innovaciones e investigación y menciona que uno de los desafíos a superar es la insuficiente investigación operativa, es decir, investigación para identificar los principales factores que contribuyen a la aparición y propagación de la resistencia antimicrobiana (RAM), la cual es deficiente en la mayoría de los países. Es este último hecho el que suscita la pregunta que guía la presente investigación ¿Qué tan eficiente es la transformación vía plasmídica como mecanismo de adquisición de resistencia bacteriana?

2. Obtención de datos

Se realizó una cinética de crecimiento para un aislado resistente y uno sensible, con el fin de determinar el comportamiento individual que presentan las poblaciones, cabe resaltar que se realizaron tres replicas biológicas y tres replicas técnicas. La poblaciones bacterianas resistentes y sensibles, se inocularon en caldo M.H. suplementado con cantidades mínimas de tres antibióticos a los cuales presentan resistencia, como controles se empleó las poblaciones bacterianas resistentes y sensibles sin la presencia de antibióticos. La medida de crecimiento poblacional se evaluó cada 3 horas durante 24 horas, para lo cual se empleó inóculos iniciales de aproximadamente 10^8 bacterias sobre mililitro respecto al estándar Mc Farland; para la cuantificación se empleó la técnica spread plate, empleando 100 μ L de tres diluciones seriadas (10-1, 10-3 y 10-5) del inóculo final, los cuales se sembraron en cajas Petri con agar M.H.

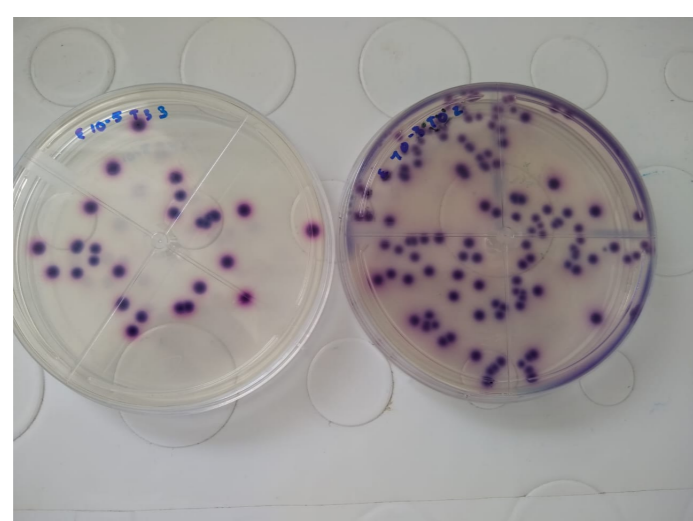


Figura 1: Formación UFC en Placa de Petri

3. Formulación del Modelo

Se formularon cuatro modelos tipo logístico, dos de ellos describen la cinética de crecimiento de *Escherichia Coli* resistente en presencia y ausencia de antibiótico y dos más para describir la cinética de crecimiento de *Salmonella enterica* sensible en presencia y ausencia de antibiótico.

$$\begin{aligned} \frac{dB_r}{dt} &= k_{11} \left(1 - \alpha_1 \frac{B_r}{S}\right) B_r - \mu_r B_r - \beta_r B_r A \\ \frac{dS}{dt} &= -k_{21} B_r S \\ \frac{dA}{dt} &= -k_{31} B_r A \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dB_r}{dt} &= k_{12} \left(1 - \alpha_2 \frac{B_r}{S}\right) B_r - \mu_r B_r \\ \frac{dS}{dt} &= -k_{22} B_r S \end{aligned} \quad (2)$$

El sistema (1) describe la interacción de *E. coli* resistente-sustrato-antibiótico, las variables que intervienen son B_r que representa la población de *E. coli* resistente, S que corresponde al concentración de sustrato y A representa la concentración de antibiótico en el medio, por otro lado los parámetros son: k_{11} es la tasa de crecimiento poblacional, α_1 un parámetro de ajuste, β_r tasa de inhibición de crecimiento bacteriano por efecto del antibiótico, μ_r tasa de muerte natural de *E. coli* resistente, k_{21} tasa de degradación de sustrato y k_{31} tasa de degradación de antibiótico.

El sistema (2) describe la interacción de *E. coli* resistente-sustrato, las variables que intervienen son B_r que representa la población de *E. coli* resistente y S que corresponde al concentración de sustrato, los parámetros propuestos para este modelo son: k_{12} es la tasa de crecimiento poblacional, α_2 un parámetro de ajuste, μ_r tasa de muerte natural de *E. coli* resistente y k_{22} tasa de degradación de sustrato.

$$\begin{aligned} \frac{dB_s}{dt} &= k_{13} \left(1 - \alpha_3 \frac{B_s + B_r}{S}\right) B_s - \mu_s B_s - \beta_s B_s A - \theta B_s A \\ \frac{dB_r}{dt} &= k_{23} \left(1 - \alpha_3 \frac{B_s + B_r}{S}\right) B_r - \mu_r B_r + \theta B_s A \\ \frac{dS}{dt} &= -k_{33} (B_s + B_r) S \\ \frac{dA}{dt} &= -k_{43} (B_s + B_r) A \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dB_s}{dt} &= k_{14} \left(1 - \alpha_4 \frac{B_s}{S}\right) B_s - \mu_s B_s \\ \frac{dS}{dt} &= -k_{24} B_s S \end{aligned} \quad (4)$$

El sistema (3) describe la interacción de *Salmonella* sensible-*Salmonella* resistente-sustrato-antibiótico, las variables que intervienen son B_s que representa la población de *Salmonella* sensible, B_r que representa la población de *Salmonella* resistente, S que corresponde a la concentración de sustrato y A representa la concentración de antibiótico en el medio, por otro lado los parámetros son: k_{13} es la tasa de crecimiento poblacional de *Salmonella* sensible, α_3 un parámetro de ajuste, β_s tasa de inhibición de crecimiento bacteriano por efecto del antibiótico, μ_r tasa de muerte natural de *Salmonella* resistente, μ_s tasa de muerte natural de *Salmonella* sensible, k_{23} es la tasa de crecimiento poblacional de *Salmonella* resistente, θ tasa de transformación de *Salmonella* sensible en *Salmonella* resistente por contacto con el antibiótico, k_{33} tasa de degradación de sustrato y k_{43} tasa de degradación de antibiótico.

El sistema (4) describe la interacción de *salmonella* sensible-sustrato, las variables que intervienen son B_s que representa la población de *Salmonella* sensible y S que corresponde al concentración de sustrato, los parámetros propuestos para este modelo son: k_{14} es la tasa de crecimiento poblacional, α_4 un parámetro de ajuste, μ_s tasa de muerte natural de *Salmonella* sensible y k_{22} tasa de degradación de sustrato.

4. Simulación numérica

Se realizó la simulación y procedimientos de ajuste de curvas mediante la resolución numérica de las ecuaciones empleando el método de algoritmo genético.

5. Resultados

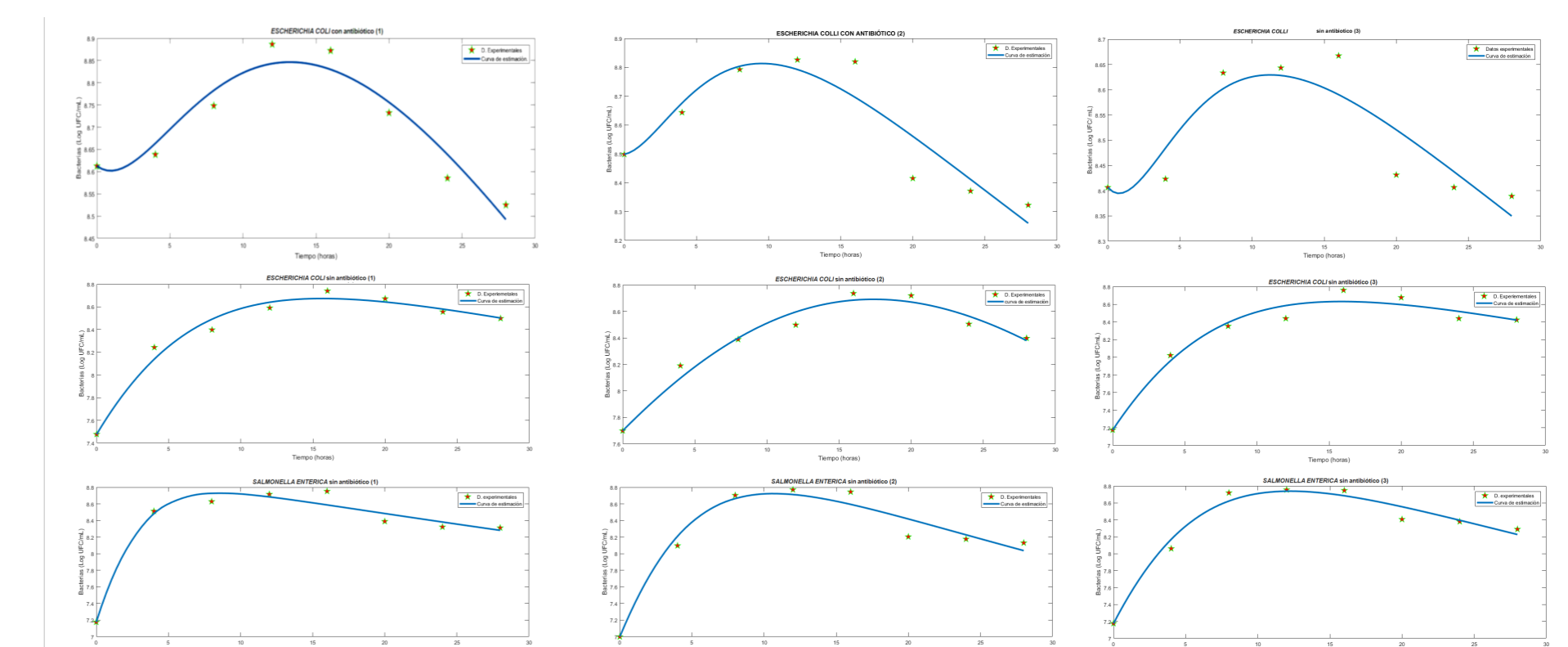


Figura 2: Cinética de crecimiento poblacional

6. Conclusiones

Tanto las gráficas de crecimiento como las gráficas de ajuste de curvas presentan el comportamiento esperado biológicamente, en el caso de *Salmonella* sensible debido a la efectividad del antibiótico la población de la misma prácticamente desaparece al momento en el que esta entra en contacto con el, por este motivo para la estimación de dichos parámetros se empleó como población inicial el inóculo, es decir, 10^8 Bacterias/mL. Una vez se realizaron las simulaciones numéricas y se obtuvieron los parámetros (un conjunto de parámetros para cada una de las replicas técnicas y biológicas) se observó que los parámetros obtenidos no presentaban gran diferencia entre cada una de las tres replicas técnicas, es decir bajo las mismas condiciones la dinámica poblacional tanto de *E. coli* resistente como de *Salmonella* sensible es muy similar. Como se esperaba la tasa de inhibición de crecimiento poblacional por efecto del antibiótico en *E. coli* resistente fué mínima.

Referencias

- [1] O.M.S. *El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo* (2014).
- [2] ALOS, J. *Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global* Enferm. Infecc. Microbiol. Clin., vol. 33, n.º. 10, pp. 692–699. (2015).
- [3] OPATOWSKI, L.; GUILLEMOT, D.; BOËLLE, P. Y. TEMIME, L. *Contribution of mathematical modeling to the fight against bacterial antibiotic resistance*, Curr. Opin. Infect. Dis., vol. 24, no. 3, pp. 279–287, (2011).
- [4] IBARGUEN, E.; MOSQUERA, S.; CERON, M.; BURBANO, E. HIDALGO, S.; ESTEVA, L. ROMERO, J. *Mathematical modeling on bacterial resistance to multiple antibiotics caused by spontaneous mutations* Biosystems 117, 60-67 (2014).
- [5] IBARGUEN, E.; ROMERO, J.; CERON, M.; ESTEVA, L. BURBANO, E. *Mathematical modeling of bacterial resistance to antibiotics by mutations and plasmids* Journal of biological systems 24 (01), 129-146 (2016)