



**XIX CONFERENCIA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (CAEPIA 20/21)**

SEPTIEMBRE 22-24

MÁLAGA, ESPAÑA

E. Alba, F. Chicano, G. Luque, R. Gil-Merino, C. Cotta, D. Camacho,
M. Ojeda-Aciego, S. Montes, A. Troncoso, J. Riquelme, E. Onaindia,
M.J. del Jesús, J.A. Gámez, A. Bugarín, M. Marcos, A. Ledezma,
J.P. Llerena, J. Echanobe, J. Toutouh, S. Muiños (Eds.)



XIX Conferencia de la Asociación Española para la Inteligencia Artificial CAEPIA 20/21

22-24 de septiembre de 2021

Málaga, España

ENRIQUE ALBA, FRANCISCO CHICANO, GABRIEL LUQUE, RODRIGO
GIL-MERINO, CARLOS COTTA, DAVID CAMACHO, MANUEL OJEDA-ACIEGO,
SUSANA MONTES, ALICIA TRONCOSO, JOSÉ RIQUELME, EVA ONAINDIA,
MARÍA JOSÉ DEL JESÚS, JOSÉ ANTONIO GÁMEZ, ALBERTO BUGARÍN, MAR
MARCOS, AGAPITO LEDEZMA, JUAN PEDRO LLERENA, JAVIER ECHANOBE,
JAMAL TOUTOUH, SANTIAGO MUIÑOS



Editores

Enrique Alba
Universidad de Málaga
Málaga, España

Gabriel Luque
Universidad de Málaga
Málaga, España

Carlos Cotta
Universidad de Málaga
Málaga, España

Manuel Ojeda-Aciego
Universidad de Málaga
Málaga, España

Alicia Troncoso
Universidad Pablo de Olavide
Sevilla, España

Eva Onaindia
Universidad Politécnica de Valencia
Valencia, España

José Antonio Gámez
Universidad de Castilla La Mancha
Albacete, España

Mar Marcos
Universitat Jaume I
Castellón de la Plana, España

Juan Pedro Llerena
Universidad Carlos III de Madrid
Madrid, España

Jamal Toutouh
Universidad de Málaga
Málaga, España

Francisco Chicano
Universidad de Málaga
Málaga, España

Rodrigo Gil-Merino
Universidad de Málaga
Málaga, España

David Camacho
Universidad Politécnica de Madrid
Madrid, España

Susana Montes
Universidad de Oviedo
Oviedo, España

José Riquelme
Universidad de Sevilla
Sevilla, España

María José del Jesús
Universidad de Jaén
Jaén, España

Alberto Bugarín
Universidad de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela, España

Agapito Ledezma
Universidad Carlos III de Madrid
Madrid, España

Javier Echanobe
Universidad del País Vasco
Bilbao, España

Santiago Muiños
Centro Tecnológico AIMEN
Pontevedra, España

ISBN: 978-84-09-30514-8

© Los autores, 2021

Presentación de CAEPIA 20/21

Este volumen contiene un conjunto de artículos seleccionados y revisados por pares enviados a CAEPIA 20/21, la XIX Conferencia de la Asociación Española de Inteligencia Artificial, celebrada en Málaga, España, del 22 al 24 de septiembre de 2021. CAEPIA es un evento bienal español bien establecido sobre Inteligencia Artificial (IA) que comenzó en 1985. Ediciones anteriores tuvieron lugar en Alicante, Málaga, Murcia, Gijón, San Sebastián, Santiago de Compostela, Sevilla, La Laguna, Madrid, Albacete, Salamanca y Granada.

CAEPIA es un foro nacional abierto a investigadores de todo el mundo para presentar y discutir sus últimos avances científicos y tecnológicos en IA. Los autores podían optar por cinco tipos de contribuciones: trabajos inéditos de investigación para un volumen en la serie *Lecture Notes in Artificial Intelligence* de Springer, trabajos inéditos de investigación para estas actas, trabajos destacados ya publicados, proyectos de doctorado, desarrollos de aplicaciones móviles y vídeos divulgativos. La conferencia acogió tanto investigación teórica como metodológica, técnica y aplicada.

Dentro de CAEPIA se organizaron varios talleres y congresos federados relacionados con los temas más relevantes de la IA: XX Congreso Español Sobre Tecnologías y Lógica Fuzzy (ESTYLF); XIV Congreso Español de Metaheurísticas, Algoritmos Evolutivos y Bioinspirados (MAEB); X Simposio de Teoría y Aplicaciones de la Minería de Datos (TAMIDA); y seis talleres. También contamos con un Doctoral Consortium (DC). Este es un foro para que los estudiantes de doctorado interactúen con otros investigadores discutiendo sus planes de trabajo y avances en el doctorado. Como actividad adicional de IA, llevamos a cabo el 4º Concurso de Aplicaciones Móviles con Técnicas de IA, junto con una nueva edición del Concurso de Vídeos de Divulgación de IA.

Todas las actividades anteriores avalan la IA, y nos esforzamos por alcanzar una alta calidad en los artículos científicos, el DC y las competiciones. El programa científico de CAEPIA 20/21 también ofreció una vía para difundir trabajos destacados (Key Works: KW) publicados recientemente en revistas y foros de alto impacto científico. CAEPIA siempre ha tenido como objetivo ser reconocida como una conferencia insignia en IA y, por lo tanto, los artículos fueron revisados por pares. El número total de envíos a CAEPIA 20/21 fue de 186 (en este número no se incluyeron ni DC ni concursos ni presentaciones KW, que suman 83 contribuciones adicionales, y que pasaron por un proceso de evaluación diferente). Los revisores evaluaron la calidad general de los manuscritos presentados, junto con la calidad de la metodología empleada, la solidez de las conclusiones, la importancia del tema, la claridad de la redacción y su organización, entre otros criterios de evaluación. A partir de estas revisiones, los responsables de área, presidentes de congresos y organizadores de talleres y sesiones especiales propusieron un número final de artículos que fueron analizados y aprobados por los editores de este volumen.

CAEPIA 20/21 invitó a dos investigadores de renombre internacional a impartir una charla plenaria. Nuestros dos ponentes plenarios fueron Óscar Cordón (Inteligencia Artificial para Antropología Forense e Identificación Humana) y Yaochu Jin (Optimización Evolutiva Basada en Datos). Nuestra conferencia se celebró como un gran evento dentro de uno aún mayor: la Conferencia Española de Informática (CEDI), que también contó con charlas plenarias muy interesantes.

CAEPIA y los organizadores de CAEPIA 20/21 reconocieron las mejores tesis doctorales y artículos originales en eventos federados escritos tanto por investigadores consolidados como por estudiantes. CAEPIA 20/21 también tuvo como objetivo promover la presencia de mujeres en la investigación de IA. Como en ediciones anteriores, el premio Frances Allen reconoció las dos mejores tesis doctorales defendidas por una mujer durante los dos últimos años.

Los editores de este volumen quieren agradecer a las numerosas personas que contribuyeron al éxito de CAEPIA 20/21: autores, miembros de los comités científicos y los comités de programa, ponentes invitados, organizadores de eventos, gestores de medios electrónicos, etc. También, agradecer el trabajo incansable del comité organizador, nuestros patrocinadores (como VRAIN en Valencia), el equipo de Springer y CAEPIA por su apoyo.

Por último, pero no menos importante, en nombre de los participantes de CAEPIA 20/21, Enrique Alba (presidente) y Francisco Chicano (responsable de este volumen) dan las gracias a la organización de CEDI, la Universidad de Málaga (sede local de la conferencia) y a toda la comunidad española que trabaja en IA (y sus numerosos colaboradores extranjeros) por hacer de este evento un verdadero éxito.

Enrique Alba
Presidente de CAEPIA 20/21

Calibración de un modelo basado en agentes que describe la evolución de la resistencia del *Acinetobacter baumannii* a la colistina en la ciudad de Valencia

Juan A. Aledo

Departamento de Matemáticas
Universidad de Castilla-La Mancha
Albacete, España
juanangel.aledo@uclm.es

Carlos Andreu-Villarraig

Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar
Universitat Politècnica de València
Valencia, España
caranvil@upv.es

Juan-C. Cortés

Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar
Universitat Politècnica de València
Valencia, España
jccortes@imm.upv.es

Juan C. Orengo

Public Health Program
Ponce Health Sciences University and Merck & Co, Inc.
Ponce, Puerto Rico
juan_orengo@merck.com

Rafael-J. Villanueva

Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar
Universitat Politècnica de València
Valencia, España
rjvillan@imm.upv.es

Abstract—Uno de los retos más complejos en el mundo de la sanidad es la resistencia a los tratamientos con antibióticos (AMR). El uso a nivel mundial de los fármacos antibióticos ha sido un factor clave en la lucha contra las enfermedades infecciosas, pero a su vez ha provocado que cada vez más microorganismos desarrollen, mediante adaptaciones genéticas, resistencia o incluso inmunidad frente a los fármacos. Ante esta amenaza de salud pública, los modelos matemáticos van a resultar fundamentales en la predicción de la evolución de la AMR y en la toma de decisiones objetivas en materia de salud pública. Por ello, en este trabajo proponemos un modelo basado en agentes que describe la evolución de la bacteria *Acinetobacter baumannii* resistente al antibiótico colistina en una población sintética con las características demográficas de la ciudad de Valencia. Para hallar los parámetros del modelo y simular un escenario realista, se ha llevado a cabo un proceso de calibrado, utilizado para ello datos epidemiológicos de la ciudad de Valencia y de España. Para la exploración del espacio de parámetros, se ha empleado el algoritmo de optimización *Particle Swarm Optimization* (PSO) y una función de *fitness* que mide el error entre los resultados del modelo y los datos epidemiológicos reales.

Palabras clave—Resistencia antimicrobiana (AMR), *Acinetobacter baumannii*, Colistina, Modelo basado en agentes, Calibración, Optimización

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO), la Agencia Estatal de Investigación (AEI) y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER UE) MTM2017-89664-PI, y el Instituto Universitario de Matemática Multidisciplinar de la Universitat Politècnica de València.

I. INTRODUCCIÓN

Uno de los retos emergentes en el mundo de la salud es la resistencia antimicrobiana (*antimicrobial resistance* o AMR, por sus siglas) a los tratamientos antibióticos. Los tratamientos antibióticos son aquellos agentes que actúan sobre microorganismos bacterianos. Sin embargo, dichos microorganismos son capaces de desarrollar resistencia al medicamento mediante adaptaciones genéticas, y generar variantes resistentes o incluso inmunes al tratamiento.

Aunque en los últimos años la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asamblea General de Naciones Unidas y otras organizaciones han declarado a la AMR como una de las diez principales amenazas globales de salud pública contra la humanidad [1], lo cierto es que las advertencias sobre la AMR y las consecuencias de la inacción ante este problema se han sucedido durante los últimos cincuenta años. En numerosos estudios científicos de impacto, los investigadores alertan de que la prescripción de medicamentos antibióticos sin control, el exceso en el consumo de antibióticos en el sector agroalimentario y la falta de políticas regulatorias generan una enorme presión selectiva que contribuye a aumentar la AMR rápidamente [2]–[4].

Por otro lado, dentro del campo de la epidemiología, el modelado matemático ha resultado ser un gran avance para la predicción y control de la dinámica de las enfermedades en

grandes poblaciones, la toma de decisiones de salud pública (como los programas de vacunación) o su impacto económico, entre otros. Sin embargo, son pocos los modelos matemáticos que incorporan el factor de la AMR, debido a limitaciones como la falta de datos clínicos, su incompletitud, o la gran heterogeneidad de las fuentes. Además, debido a su complejidad, los modelos que estudian la AMR se suelen focalizar en una serie de patógenos concretos y en la transmisión de las enfermedades que provocan.

En este trabajo se propone el calibrado de un modelo basado en agentes para estudiar el comportamiento resistente de la bacteria *A. baumannii* con respecto al antibiótico colistina (generalmente empleado como último recurso por sus nocivos efectos secundarios) y estimar el tiempo que se va a poder utilizar este antibiótico hasta que la bacteria se vuelva mayoritariamente resistente en la población.

II. CONSTRUCCIÓN DEL MODELO

Un modelo basado en agentes es un tipo de modelo computacional que presenta dos elementos fundamentales: (i) una *población sintética* constituida por individuos con unas características y (ii) unas reglas de comportamiento o *dinámica* poblacional que rige la evolución de los individuos.

A. Población sintética

Para generar la lista de individuos o agentes que conforman la población sintética de la ciudad de Valencia, tomamos los datos demográficos del número de habitantes y la distribución de la población por grupos quinquenales de edad de la ciudad durante los años 2012-2020, disponibles en el Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana (GVA) [5]

En referencia a la población total (en número de habitantes), se observa que la distribución temporal de la población durante los años 2012-2020, sigue una distribución uniforme discreta (test χ^2 , p -valor ≈ 1). Por lo tanto, tomamos la población media de la ciudad de Valencia durante dicho periodo - $N = 782\ 750$ - como el tamaño fijo de la población sintética. Una vez establecido el tamaño de la población, se le asigna a cada individuo un grupo quinquenal de edad aleatorio $G \sim \hat{p}_G$, que sigue la distribución empírica \hat{p}_G reflejada en la Fig. 1. La asignación de la edad E de los individuos, dado un grupo de edad G , se realiza de forma aleatoria uniforme: $E|G \sim \text{Unif}([e_i^G, e_s^G])$, donde e_i^G y e_s^G son las edades inferior y superior que acotan al grupo de edad G , respectivamente.

B. Dinámica

Para la definición de la dinámica del modelo, además de la edad, es necesario definir en cada individuo de la población una serie de estados adicionales:

- 1) *Entorno* en el que se encuentra el individuo: comunidad (C) u hospital (H).
- 2) *Estado de salud* del individuo con respecto a la enfermedad por *A. baumannii*: susceptibles (X), sensibles (S) y resistentes (R).
- 3) *Origen de infección*: no presentan infección ($-$), infección comunitaria (IC) o infección nosocomial (IN).

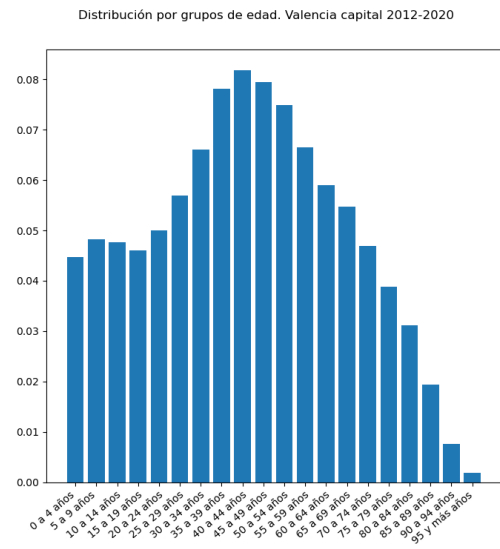


Fig. 1. Distribución por grupos de edad de la población de la ciudad de Valencia en el periodo promedio 2012-2020.

- 4) *Tiempo de hospitalización* T_h . En caso de encontrarse en la comunidad, establecemos que el tiempo de hospitalización sea $T_h = 0$.

De este modo, un individuo de la población sintética queda caracterizado por un vector de cinco estados.

La dinámica del modelo sigue el esquema del proceso representado en la Fig. 2, y toma como paso temporal 1 día. Para la explicación de la dinámica en el esquema tan solo se consideran el *estado de salud* y *origen de la infección* para mayor claridad. La dinámica para cualquier individuo de la población es la siguiente:

- I) Un individuo $(X, -)$ situado en la comunidad C ingresa en el hospital H en un instante t con una probabilidad $\hat{p}_{H|G}$ y se le asigna un tiempo de estancia hospitalaria $T_h|G$ en función de su grupo de edad G . Allí, tras las pruebas pertinentes, se le puede diagnosticar que:
 - a) $(X, -) \rightarrow (S, IC)$ ingresa por una infección comunitaria por *A. baumannii* sensible a colistina con una probabilidad $\alpha_1 = \pi_{IC|CH} \pi_{IAB|IC} (1 - \hat{p}_{R|IAB})$, donde $\pi_{IC|CH}$, $\pi_{IAB|IC}$ y $\hat{p}_{R|IAB}$ son las probabilidades estimadas de infección comunitaria dado un ingreso hospitalario, de infección por *A. baumannii* dada una infección comunitaria, y de infección por una cepa resistente a colistina dada una infección por *A. Baumannii*, respectivamente,
 - b) $(X, -) \rightarrow (R, IC)$ ingresa por una infección comunitaria por *A. baumannii* resistente a colistina con una probabilidad $\alpha_2 = \pi_{IC|CH} \pi_{IAB|IC} \hat{p}_{R|IAB}$,
 - c) $(X, -) \rightarrow (X, IC)$ ingresa por una infección comunitaria no provocada por *A. baumannii* con una probabilidad $\alpha_3 = \pi_{IC|CH} (1 - \pi_{IAB|IC}) = \pi_{IC|CH} - \alpha_1 - \alpha_2$,
 - d) $(X, -) \rightarrow (X, -)$ ingresa por otras causas no infecciosas con una probabilidad $\alpha_4 = 1 - \pi_{IC|H} =$

$$1 - \alpha_1 - \alpha_2 - \alpha_3.$$

II) Un individuo ingresado en el hospital H en el instante t por causas no infecciosas $(X, -)$, durante su estancia hospitalaria puede:

- $(X, -) \rightarrow (S, IN)$ contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* sensible a colistina con una probabilidad $\beta_1 = \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN} (1 - \hat{p}_{R|IAB})$, donde $\pi_{IN|H}$ es un estimador de la probabilidad de contraer una infección nosocomial dada una estancia hospitalaria, $\pi_{IAB|IN}$ es un estimador de la probabilidad de infección por *A. baumannii* dada una infección nosocomial,
- $(X, -) \rightarrow (R, IN)$ contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* resistente a colistina con una probabilidad $\beta_2 = \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN} \hat{p}_{R|IAB}$,
- $(X, -) \rightarrow (X, IN)$ contraer una infección nosocomial no provocada por *A. baumannii* con una probabilidad $\beta_3 = \pi_{IN|H} (1 - \pi_{IAB|IN}) = \pi_{IN|H} - \beta_1 - \beta_2$,
- $(X, -) \rightarrow (X, -)$ mantenerse susceptible sin ningún tipo de infección con una probabilidad $\beta_4 = 1 - \pi_{IN|H} = 1 - \beta_1 - \beta_2 - \beta_3$.

III) Un individuo ingresado en el hospital H ha ingresado en el instante t y ha contraído durante su estancia hospitalaria una infección nosocomial (X, IN) , durante el resto de su estancia puede:

- $(X, IN) \rightarrow (S, IN)$ contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* sensible a colistina con una probabilidad $\gamma_1 = \beta_1 = \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN} (1 - \hat{p}_{R|IAB})$,
- $(X, IN) \rightarrow (R, IN)$ contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* resistente a colistina con una probabilidad $\gamma_2 = \beta_2 = \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN} \hat{p}_{R|IAB}$,
- $(X, IN) \rightarrow (X, IN)$ mantenerse susceptible con una infección nosocomial no provocada por *A. baumannii* con una probabilidad $\gamma_3 = 1 - \beta_1 - \beta_2 = 1 - \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN}$.

IV) Cualquier individuo situado en el entorno hospitalario H sale de nuevo a la comunidad C al finalizar su estancia hospitalaria, es decir, cuando se cumplen T_h días de estancia.

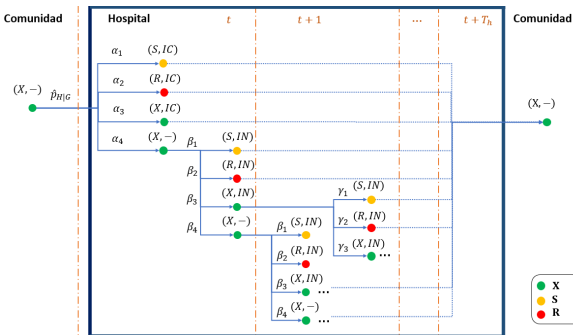


Fig. 2. Esquema de la dinámica del modelo basado en agentes.

C. Parámetros

De los parámetros descritos en la dinámica, la distribución empírica de probabilidad de ingreso dado el grupo de edad $\hat{p}_{H|G} \simeq \mathbb{P}(H|G)$ (Fig. 3) se ha deducido a partir de los datos de la provincia de Valencia entre los años 2016-2019, disponibles en el Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad [6].

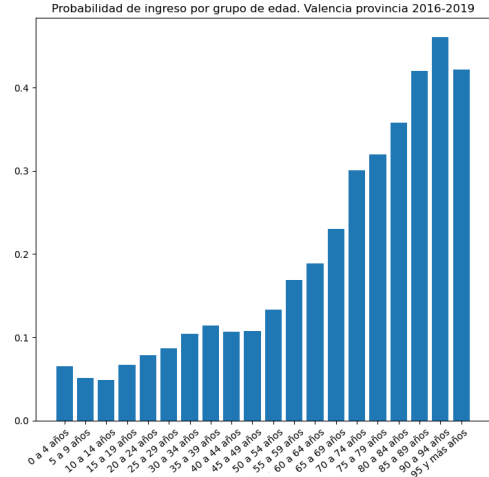


Fig. 3. Distribución empírica de la probabilidad $\hat{p}_{G|H}$ anual de ingreso dado el grupo de edad de Valencia provincia en el periodo promedio 2016-2019. Observamos que la probabilidad de ingreso es más elevada en los grupos de mayor edad.

De la misma fuente y en el mismo periodo se han obtenido los tiempos de estancia media hospitalaria por grupo de edad $\bar{T}_h|G$ para la provincia de Valencia y los años 2016-2019 (Fig. 4), y que son un estimador del valor esperado del tiempo de estancia aleatorio $T_h|G$. Al no existir variaciones estadísticamente significativas entre años, se ha tomado el promedio para cada grupo de edad. En este modelo, establecemos que $T_h|G = \bar{T}_h|G + \delta \bar{T}_h|G = (1 + \delta) \bar{T}_h|G$, donde el factor δ representa un incremento porcentual en el tiempo de hospitalización en función del estado de salud. Según [7], los pacientes con cepa sensible S incrementan la estancia media en un 6.45% ($\delta = 0.0645$), mientras que los pacientes con cepa resistente R incrementan la estancia media en un 38.89% ($\delta = 0.3889$). Los pacientes susceptibles X no incrementan su estancia media ($\delta = 0$).

Por otro lado, el estimador $\hat{p}_{R|IAB}$ de la probabilidad de resistencia a la colistina dada una infección por *A. baumannii* se ha extraído de los informes anuales de la Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (REDMIVA) entre los años 2015 y 2018 [8]. En los datos reflejados en la Tabla I, observamos una tendencia creciente en la proporción de pacientes resistentes, que es coherente con el proceso de adaptación de las bacterias a los tratamientos antibióticos.

Para modelar el crecimiento de la resistencia a antibiótico se propone una función sigmoide $\sigma(t)$, con rango en el intervalo $[0, 1]$ [9]:

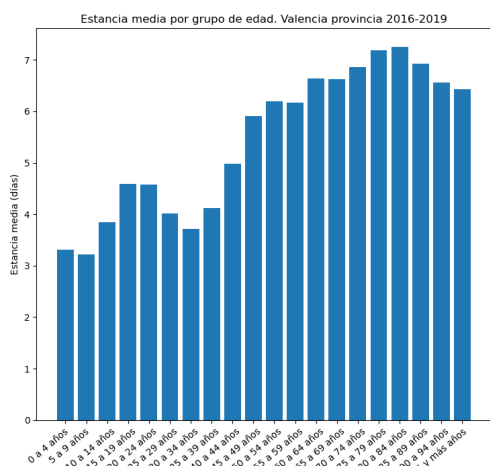


Fig. 4. Tiempo de estancia media hospitalaria $\bar{T}_h|E$ por grupo de edad en el periodo promedio 2016-2019 en la provincia de Valencia.

TABLA I
TAMAÑOS MUESTRALES Y PROPORCIONES DE RESISTENCIA DEL *A. baumannii* A LA COLISTINA. COMUNIDAD VALENCIANA, PERIODO 2015-2018.

Año	Tamaño muestral n_{IAB}	$\hat{p}_{R IAB}$
2015	505	0.0139
2016	376	0.0426
2017	406	0.0911
2018	594	0.0976

$$\hat{p}_{R|IAB} = \sigma(t) = \frac{1}{1 + e^{-K(t-t_0)}}, \tag{1}$$

$$\hat{p}_{S|IAB} = 1 - \sigma(t), \tag{2}$$

donde K es la tasa de crecimiento exponencial de la resistencia a antibiótico y t_0 es el tiempo en el que la probabilidad de resistencia alcanza el 50%. Para hallar los parámetros óptimos K y t_0 , se ha aplicado un ajuste con los datos anuales de los informes REDMIVA. El resultado gráfico del ajuste se muestra en la Fig. 5, y los parámetros óptimos, en la Tabla II. Tal y como se observa en la gráfica, actualmente la resistencia a la colistina se encontraría en las primeras fases.

TABLA II
PARÁMETROS ÓPTIMOS DE LA FUNCIÓN DE PROBABILIDAD SIGMOIDE $\sigma(t)$ AJUSTADA A LOS DATOS.

Parámetros	
K (días ⁻¹)	t_0 (días)
1.287×10^{-3}	3.109×10^3

En cuanto a las probabilidades de infección intrahospitalarias, $\pi = \{\pi_{IC|CH}, \pi_{IN|H}, \pi_{IAB|IC}, \pi_{IAB|IN}\}$, son probabilidades desconocidas de las cuales no se tienen estimadores. Sin embargo, dado el modelo, es posible estimarlas indirectamente con datos de prevalencias. El Estudio de Prevalencias de

Probabilidad de *A. Baumannii* resistente a colistina. Comunidad Valenciana.

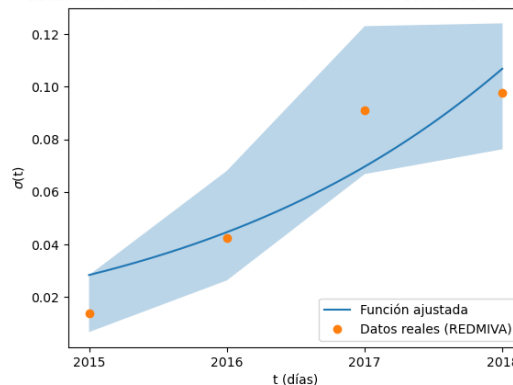


Fig. 5. Probabilidad $\sigma(t)$ de infección por cepa resistente dada una infección por *A. baumannii* resistente a colistina.

las Infecciones Nosocomiales de España (EPINE) [10]. En términos epidemiológicos, la prevalencia es la proporción de individuos de una población que presentan un determinado microorganismo o enfermedad infecciosa. Para este modelo se ha tomado el conjunto de prevalencias diarias $\rho = \{\rho_{IC}, \rho_{IN}, \rho_{IAB|IC}, \rho_{IAB|IN}\}$ de pacientes hospitalizados por infección de origen comunitario, de origen nosocomial, por infección causada por *A. baumannii* de origen comunitario y de origen nosocomial, respectivamente. También son de interés los tamaños muestrales de los infectados hospitalizados n_I , de los análisis microbiológicos realizados a pacientes con infección comunitaria n_{IC} y con infección nosocomial n_{IN} . Los valores de las prevalencias y los tamaños muestrales de los estudios EPINE se muestran en las Tablas III y IV. Como las prevalencias se aproximan a una distribución uniforme (test χ^2 , p -valor $\simeq 1$), asumimos que las probabilidades de infección π son constantes en el tiempo.

TABLA III
PREVALENCIAS DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS. ESPAÑA, PERIODO 2015-2018 [10].

Año	ρ_{IC}	ρ_{IN}	$\rho_{IAB IC}$	$\rho_{IAB IN}$
2015	0.1828	0.0806	0.0042	0.0153
2016	0.1891	0.0792	0.0046	0.0155
2017	0.1853	0.0774	0.0046	0.0180
2018	0.1797	0.0715	0.0046	0.0114

TABLA IV
TAMAÑOS MUESTRALES DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS. ESPAÑA, PERIODO 2015-2018 [10].

Año	n_I	n_{IC}	n_{IN}
2015	15 052	5 512	4 302
2016	15 833	6 077	4 383
2017	16 201	6 124	4 512
2018	15 182	6 065	4 229

III. CALIBRADO DEL MODELO

Con el calibrado se pretende estimar las probabilidades constantes π de infección intrahospitalaria desconocidas tales que den lugar en el entorno hospitalario a las prevalencias diarias $\hat{\rho}$ lo más aproximadas posibles a las prevalencias ρ conocidas. Al disponer de un modelo basado en agentes y controlar la dinámica de la población al completo, es posible identificar en cada instante temporal t el número de individuos con determinados estados y estimar fácilmente las prevalencias $\hat{\rho} = \{\hat{\rho}_{IC}, \hat{\rho}_{IN}, \hat{\rho}_{IAB|IC}, \hat{\rho}_{IAB|IN}\}$ como la fracción entre los casos de que presentan una determinada infección con respecto a los casos totales del estado de interés. Nótese que cualquiera de las prevalencias estimadas por el modelo $\hat{\rho}_x \in \hat{\rho}$ depende de las probabilidades π que se pretenden optimizar, así como del instante temporal t en el que se estiman.

Para calcular el error asociado a una simulación del modelo, definimos en primer lugar la función de distancia como

$$d(\hat{\rho}_x, \rho_x) = d(\hat{\rho}_x, [\rho_x^i, \rho_x^s]) = \begin{cases} 0 & \hat{\rho}_x \in [\rho_x^i, \rho_x^s], \\ \min\{|\rho_x^i - \hat{\rho}_x|, |\rho_x^s - \hat{\rho}_x|\} & \hat{\rho}_x \notin [\rho_x^i, \rho_x^s]. \end{cases} \quad (3)$$

donde $\hat{\rho}_x \in \hat{\rho}$ es la prevalencia estimada por el modelo y $[\rho_x^i, \rho_x^s]$ es el intervalo de confianza binomial al 95% [11] asociado a la prevalencia ρ_x conocida.

Una vez definida la distancia, definimos la función de error o *fitness* como

$$\varepsilon(\hat{\rho}, \rho) = \sum_{(\rho_x, \hat{\rho}_x) \in (\rho, \hat{\rho})} \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T d(\hat{\rho}_x, \rho_x), \quad (4)$$

donde $T = \frac{365 \text{ días}}{1 \text{ año}} \times 4 \text{ años} = 1460$ días, el número de instantes temporales que se simulan en el periodo temporal de calibrado.

Formalmente, el problema de optimización que se resuelve en el calibrado se define del siguiente modo:

$$\pi^* = \arg \min_{\pi} \{\varepsilon(\hat{\rho}, \rho) : \hat{\rho} = \hat{\rho}(t; \pi), \rho = \rho(t)\} \quad (5)$$

Para ello, el proceso se ha llevado a cabo mediante dos subprocesos o módulos claramente diferenciados pero complementarios: el *simulador* y el *optimizador*. El simulador genera una población sintética aleatoria y simula el modelo basado en agentes con un conjunto de parámetros π dados por el optimizador, y calcula las prevalencias $\hat{\rho}$ estimadas en cada instante t y la función de error $\varepsilon(\hat{\rho}, \rho)$. El optimizador recibe los errores del simulador y genera nuevos valores de parámetros π en base a una versión del algoritmo de optimización Particle Swarm Optimization (PSO) [12]. La versión empleada del algoritmo PSO se ha programado con las siguientes especificaciones: (i) una probabilidad de desechar una partícula actualizada y sustituirla por otra obtenida aleatoriamente del 10% (ii) una probabilidad de mutación (intercambio de parámetros) del 10% (iii) si uno de los parámetros

se encuentra muy cerca de los extremos del intervalo de búsqueda, se desecha y se reemplaza por un valor aleatorio dentro del intervalo. La implementación del simulador se ha realizado en el lenguaje de programación compilado Julia [13] de forma distribuida, y el optimizador se ha programado en lenguaje interpretado Python [14].

Se han llevado a cabo dos procesos completos de calibración, fijando un número máximo de 3000 simulaciones del modelo con diferentes parámetros generados por el algoritmo PSO. En el primer proceso se ha explorado el intervalo $[0, 1]$ para todas las probabilidades π , con la finalidad de localizar las zonas del espacio de parámetros con menor error. En el segundo, se han acotado los intervalos de búsqueda de parámetros en base a los resultados del primer proceso. Para garantizar la reproducibilidad de los resultados sin renunciar a la aleatoriedad del modelo, se ha incorporado en cada simulación una semilla para la generación de valores aleatorios en el modelo.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras el proceso de calibrado del modelo, se han obtenido los parámetros óptimos de la Tabla V, que arrojan el mejor error del calibrado. Observamos que para mantener la prevalencia de infecciones de origen comunitario y nosocomial en el entorno hospitalario, la probabilidad diaria de nuevo ingreso por infección comunitaria es de aproximadamente el 18.37%, mientras que la probabilidad diaria de infección nosocomial es del 2.57%. Esta gran diferencia se explica debido a que un paciente tan solo puede presentar infección comunitaria en el momento del ingreso, mientras que la infección nosocomial la puede contraer cada día, durante toda la estancia. Por lo tanto, la probabilidad de sufrir una infección nosocomial del paciente se “distribuye” en los instantes temporales de su estancia, y es más baja. Por otro lado, observamos que la probabilidad de infección por *A. baumannii* nosocomial es ligeramente más alta que probabilidad de infección por *A. baumannii* comunitaria, lo que se corresponde con los datos de prevalencia y la evidencia de la preferencia de esta bacteria por el entorno hospitalario. En estos dos últimos casos, la probabilidad de infección diaria es muy baja, del orden de 10^{-3} , lo que demuestra la capacidad del modelo para capturar la evolución de la bacteria a pesar de que las infecciones son eventos aleatorios muy poco probables.

TABLA V
PARÁMETROS ÓPTIMOS π^* DEL MODELO BASADO EN AGENTES.

Parámetro	Valor
$\pi_{IC CH}^*$	0.183745
$\pi_{IN H}^*$	0.025784
$\pi_{IAB IC}^*$	0.003065
$\pi_{IAB IN}^*$	0.009559
Error $\varepsilon(\hat{\rho}, \rho)$	0.010502

La Fig. 6 muestra el resultado del calibrado. En todas las curvas se observa el efecto de la aleatoriedad del modelo, y cómo el algoritmo de optimización ha logrado estimar

las probabilidades π^* del modelo para conseguir ajustar las prevalencias $\hat{\rho}_x \in \hat{\rho}$ a los intervalos de confianza anuales $[\rho_x^i, \rho_x^s]$. En todas las prevalencias calibradas se observa cómo el modelo ha capturado la probabilidad que mejor se ajusta a todos los tramos del intervalo de confianza.

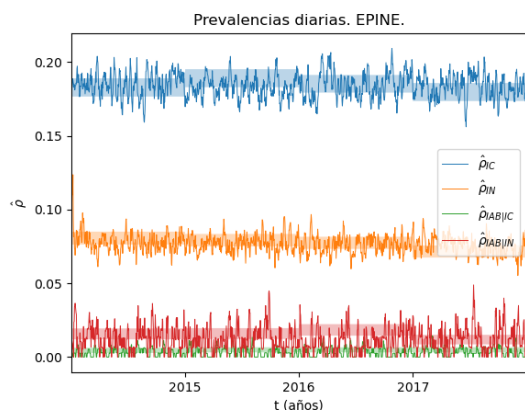


Fig. 6. Prevalencias diarias estimadas $\hat{\rho}_x \in \hat{\rho}$ frente a los intervalos de confianza $[\rho_x^i, \rho_x^s]$.

El proceso de búsqueda de los parámetros óptimos y la minimización del error del algoritmo PSO se muestra en la Fig. 7. En la función observamos cómo el algoritmo alcanza el mejor error sobre la iteración $k = 1700$.

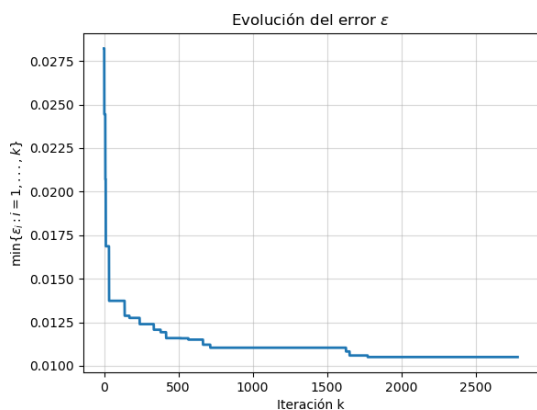


Fig. 7. Evolución del error en el algoritmo PSO.

V. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha propuesto un modelo basado en agentes de la evolución de la resistencia a la colistina en la bacteria *A. baumannii*. El modelo se ha aplicado sobre una población sintética de individuos generada a partir de los datos demográficos de la ciudad de Valencia, cuyos estados evolucionan aleatoriamente en función de un conjunto de probabilidades.

Para estimar los parámetros desconocidos, se ha llevado a cabo un proceso de calibrado, tomando como referencia datos

epidemiológicos de prevalencias. Al tratarse de un modelo basado en agentes, se ha podido acceder a la información de todos los individuos en cada paso temporal y calcular las prevalencias a partir del conteo de individuos con determinados estados. Se ha definido una función de *fitness* que calcula el error en función de la aproximación de las prevalencias estimadas por el modelo con los intervalos de confianza de las prevalencias reales. La optimización de la función de *fitness* se ha realizado mediante una versión del algoritmo de optimización PSO.

De los resultados se concluye que prevalencias estimadas por el modelo tras el proceso de calibrado se ajustan correctamente a los intervalos de confianza de las prevalencias reales. Por lo tanto, conocidos todos los parámetros del modelo, y como línea futura, es posible realizar un estudio completo de la evolución de la bacteria *A. baumannii* a futuro, deduciendo en cada periodo temporal los casos resistentes, las características demográficas de los individuos afectados, los costes sanitarios, etc. Con ello, se espera disponer de una previsión de la evolución de la AMR en *A. baumannii* que apoye a la toma de decisiones clave ante este problema de salud pública.

REFERENCIAS

- [1] W. H. Organization. (2020, Oct.) Antimicrobial resistance. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- [2] R. Wise, "Antimicrobial resistance: priorities for action," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 49, no. 4, pp. 585–586, 04 2002. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/jac/49.4.585>
- [3] F. D. Lowy, "Antimicrobial resistance: the example of staphylococcus aureus," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 111, no. 9, pp. 1265–1273, May 2003. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1172/jci18535>
- [4] J. O'Neill. (2016, May) Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. [Online]. Available: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final paper_with cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
- [5] G. Valenciana. Portal estadístico. estimaciones de población. [Online]. Available: <https://pegv.gva.es/es/estimaciones-de-poblacion-de-la-comunitat-valenciana>
- [6] M. de Sanidad. Portal estadístico. área de inteligencia de gestión. [Online]. Available: <https://pestadistico.inteligienciadegestion.msrebs.es/publicoSNS/N/siae>
- [7] R. H. Sunenshine, M.-O. Wright, L. L. Maragakis, A. D. Harris, X. Song, J. Hebden, S. E. Cosgrove, A. Anderson, J. Carnell, D. B. Jernigan *et al.*, "Multidrug-resistant acinetobacter infection mortality rate and length of hospitalization," *Emerging infectious diseases*, vol. 13, no. 1, p. 97, 2007.
- [8] G. Valenciana. Red de vigilancia microbiológica de la comunitat valenciana. [Online]. Available: <http://www.sp.san.gva.es/sscc/>
- [9] N. Fallach, Y. Dickstein, E. Silberschein, J. Turnidge, E. Temkin, J. Almagor, Y. Carmeli, D.-A. Consortium *et al.*, "Utilising sigmoid models to predict the spread of antimicrobial resistance at the country level," *Eurosurveillance*, vol. 25, no. 23, p. 1900387, 2020.
- [10] I. de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Segovia de Arana. Estudio de prevalencia de las enfermedades nosocomiales en españa (epine). [Online]. Available: <https://epine.es/resultados/espania>
- [11] L. D. Brown, T. T. Cai, and A. DasGupta, "Interval estimation for a binomial proportion," *Statistical science*, pp. 101–117, 2001.
- [12] F. Marini and B. Walczak, "Particle swarm optimization (PSO). a tutorial," *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, vol. 149, pp. 153–165, Dec. 2015. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2015.08.020>
- [13] The julia programming language. [Online]. Available: <https://julialang.org/>
- [14] Python. [Online]. Available: <https://www.python.org/>