Francisco Hervás Maldonado

JEFE DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA "GÓMEZ ULLA"

José Prieto Prieto

CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA - I
FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

MIDIENDO LA INFECCIÓN
Análisis de secuencias

Ilustraciones: R. Domínguez

DIAZ DE SANTOS

Madrid - Buenos Aires - México - Bogotá

© Francisco Hervás Maldonado, José Prieto Prieto, 2008

Reservados los derechos.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

Ediciones Díaz de Santos

www.diazdesantos.es/ediciones (España)
www.diazdesantos.com.ar (Argentina)

ISBN: 978-84-7978-881-0
Depósito legal: M. 36.079-2008

Fotocomposición: Estefanía Grimoldi
Diseño de Cubierta: Ángel Calvete
Impresión: Fernández Ciudad
Encuadernación: Rústica-Hilo, S.L.

Índice

Agradecimientos XI

Un poco de cine… XIII
Francisco Hervás Maldonado

¿Por qué? XVII
José Prieto Prieto

1. Aproximación histórica 1

Mitos y leyendas acerca de las infecciones 3
Los sanadores místicos y otros seres prodigiosos..... 8
Milagros infecciosos 11
Y se encendieron las luces: Fleming..... 13

2. Reparto 17

El elenco y sus quehaceres algebraicos 18

3. Escenografía y vestuario 33

Utillaje: microscopio, placas, asas... 34
Ambientación: semovientes diversos y otros decorados... 38
Vestuario: cápsulas, inyectables, jarabes, granulados... 41

4. Guión adaptado 51

Camino de la proporcionalidad. Tipos de proporciones y su expresión en las infecciones 51
Guiños asociativos. Modelos asociativos en fisiopatología infecciosa. 61
Triunfo final de la similaridad. Análisis de conglomerados y su interpretación básica. 77

5. Fotografía 83

Panorámica de la modelización del crecimiento y de sus interferencias 85
Plano medio del análisis de brotes epidémicos 90
Primer plano de la opción antimicrobiana racional 94
Gran primer plano de la opción antimicrobiana intuitiva 97

6. Maquillaje y peluquería 107

Peinado de los entornos caóticos 107
Sombras y brillos de la lógica borrosa 111
Perfilado de las tendencias y crisis evolutivas 117

7. Banda sonora 125

Melodías seductoras *in vitro* 126
Polifonías *in vivo* 128
Doblajes razonables 135

8. La crítica y el espectador 137

El antibiótico “inteligente” y la bacteria “tonta” 149
El antibiótico “tonto” y la bacteria “inteligente” 150
El antibiótico “inteligente” y la bacteria “inteligente” 152
El antibiótico “tonto” y la bacteria “tonta” 152

9. El trailer 155

Agradecimientos

A todos/as aquellos/as que con sus sugerencias, ayuda, paciencia y —como dicen en el cine— doblaje, han permitido que podamos disponer de tiempo e ilusión para poder escribir este libro y que son tantos/as que habría que escribir otro capítulo *ad hoc*, pero que podemos encontralos/as en los siguientes lugares:

- Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", de Madrid.
- Departamento de Microbiología I, en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.
- Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Carlos III, de Madrid.
- Departamento de Matemática Aplicada y Métodos Informáticos, de la Universidad Politécnica de Madrid.

Un poco de cine...

La idea de hacer un homenaje al cine en el mundo de las infecciones es antigua en mi caso. Se remonta a casi cuarenta años, cuando completaba mi formación en Edmonton, Canadá. En aquella ocasión, junto con otras personas, estaba viendo la película *MASH* —Palma de Oro de Cannes (1970)— en un *drive-in*, cuando alguien dijo que la película era poco realista, pues no contemplaba bien la posibilidad de infección en aquel equipo quirúrgico de campaña, donde se mezclaban sangre e ironía, con un toque antibelicista, tan propio de los últimos años de presencia norteamericana en Vietnam. Robert Altman, su recientemente fallecido director, era entonces un hombre cuestionado. De hecho, catorce directores se negaron a rodar la película previamente. Los actores también eran gentes en apuros, como el bueno de Donald Sutherland, un canadiense que no había hecho gran cosa hasta entonces y que se hallaba en situación económica precaria, sin apenas poderse pagar un café. Pero la mayoría de los actores eran novicios en el mundo del cine, pues procedían de un teatro de San Francisco. La película se rodó en dos meses y tuvo problemas para estrenarse, pues la 20th Century Fox tenía unos criterios éticos muy peculiares, en total sintonía con el poder, que no podía admitir una crítica tan brutal a la guerra. Otros actores de importancia fueron Elliot Gould, Tom Skerritt, Sally Kellerman y Robert Duvall. El *screenplay*, de Ring Lardner se basó en una novela de Richard Hooker. Por cierto, los dos acabaron seriamente disgustados con Robert Altman, un genial —pero visionario— director, que obtuvo un rotundo éxito de crítica y

público, recaudando una verdadera fortuna en taquilla. Yo creo que el éxito se debió más al montaje que a la historia. Un montaje brillantísimo y muy ágil. Otras películas de Altman famosas fueron: *Nashville* (1975) y *Prèt-à-porter* (1994).

Por otra parte, son ya muchos años dedicados también al mundo de las matemáticas en la Medicina. Especialmente, en el mundo de la inteligencia artificial. Sin embargo, la infectología y la microbiología son disciplinas en las que no existe una cultura de envergadura al respecto. Sin duda hay expertos en diversos lugares (algunos de ellos, viejos amigos ya), pero eso de poco sirve sin una concienciación general de la utilidad del método. Estoy seguro, sin duda, de que el problema es el miedo a las matemáticas. Y no es por falta de capacidad (puedo afirmar que he conocido verdaderos incompetentes en ese mundo matemático y grandes genios en el mundo de las infecciones, y viceversa), sino por falta de base. Tal vez la docencia de la infancia no posea buenos profesores en el terreno de la motivación matemática. Estoy convencido de que saben mucho, pero da la impresión de que no logran transmitir esa afición, ese interés, ese cariño por el mundo de los números. Las lecciones de matemáticas nos las han hecho —posiblemente sin querer— muy desagradables, atemorizadoras, opresivas. A un niño se le enseña jugando, con ejemplos agradables, llenos de encanto. Y la enseñanza de las matemáticas, para ser coronada por el éxito, hay que iniciarla en primer lugar, en las guarderías, al empezar a hablar, pues el concepto de proporcionalidad de la vida (distancias, tamaños, similitudes, etc.) es tal vez lo que se forma en primer lugar en la mente del niño. Si nosotros le motivamos en ese momento, además de facilitarse un aprendizaje posterior, promovemos en buena medida su desarrollo intelectual.

La clínica española se va transformando a una velocidad mayor que la microbiología, pues la necesidad inminente hace que te acoples mejor y más pronto a los medios. La microbiología resulta más reacia ante las nuevas tecnologías, pero también se transforma poco a poco. Bueno, todo hay que decirlo: la transformación de la microbiología clásica en una microbiología moderna cuesta dinero y no siempre los gestores comprenden la necesidad de hacer esa inversión (ni se lo explicamos siempre correctamente). Vuelve a suceder lo que al principio del siglo XX (la historia se repite machaconamente), en que los clínicos exportaron las matemáticas a los microbiólogos, más reticentes en su mundo microscópico contemplativo.

El clínico exige calidad, sobre la base de cuatro hechos fundamentales (y por este orden):

1. Rapidez en la entrega de resultados.
2. Consejo terapéutico personalizado.
3. Agente etiológico y riesgo de transmisibilidad.
4. Respuesta del organismo a la infección (anticuerpos y su evolución).

Si no se le da lo que pide, la función del laboratorio se ve sometida a interrogaciones por parte del solicitante. Eso es obvio. Bien, pues estas cuatro cosas se agilizan extraordinariamente con la informática y tecnologías adyacentes. Todas estas tecnologías son hijas de las matemáticas, en cuyas fuentes beben. Así es que poco a poco se impone la necesidad de un reciclado a todos los niveles, como ya están haciendo en otros países.

En cualquier caso, el verdadero objetivo de este libro era unir tres pasiones: las infecciones, el cine y las matemáticas. Esperemos que el producto sea entretenido y… ¿por qué no?, motivador.

No quiero terminar sin agradecer su ayuda inestimable al profesor Don José Prieto, mi buen amigo *Pepe*, que siempre me aconseja e ilustra en el mundo de las infecciones y de quien no paro de aprender cosas (y espero seguir aprendiéndolas muchos años), pero sobre todas ellas una: el espléndido valor de la amistad, un activo siempre al alza en este nuestro mundo tan complejo y lleno de tensiones. Igualmente, a mi gran amigo Fernando Ros, con quien compartí en Barcelona momentos difíciles hace más de veinte años y que siempre ha sabido estar a mi lado. Pero sobre todo, a mis excelentes antiguas alumnas, las que confío sean capaces de encontrar ese camino de la nueva microbiología: Vicky Buezas, Sara Férriz, Pilar Puente y María Mateo. Todo esto es pensando en vosotras y en vuestro futuro. Por último, a todos los profesionales que día a día se ocupan de que no nos infectemos más de la cuenta.

FRANCISCO HERVÁS MALDONADO

¿Por qué?

Antes de nada debo confesar que las matemáticas siempre fueron mi cruz, el Cine lo usé como mero entretenimiento y la microbiología médica, esa si que ha sido mi pasión, amén de mi *modus vivendi*. Dicho esto, señalaré que las cosas no mejoraron con el tiempo. Mi primera anotación de estudiante de Microbiología, que conservo como anécdota de mis apuntes, fue: "las bacterias se multiplican por división (¡mal empezamos!). Sin embargo los años (muchos) me han enseñado que las matemáticas no son tan exactas, el cine tiene muchas caras y la infección no es solo patrimonio de los especialistas. Ni siquiera existe como tal especialidad.

En este estado recibo de mi amigo Paco Hervás la propuesta de hacer este libro. Mi inicial resistencia, no mediada por plásmidos sino por ignorancia, quedó neutralizada con su entusiasmo y su original enfoque del asunto. Con su especial capacidad didáctica me convenció, de lo que me alegro, porque además me he divertido con su sentido del humor, su dominio del nuevo género epistolar electrónico y su paciencia.

Acepté participar con el tácito acuerdo de que Paco se encargaría de preparar el índice, fijar los plazos, corregir el texto, gestionar la edición,... o sea, el balance de mi participación ya empezaba en números rojos.

Discutimos sobre la importancia de la medición de cualquier fenómeno para transformar sensaciones, opiniones, estimaciones e impresiones subjetivas en algo real, en el campo de la ciencia. Lógicamente coinci-

dimos en que las matemáticas, casi siempre directamente, habían sacado el mundo microscópico a la realidad de la infección y la infección a la categoría de ciencia.

Convivimos en que, para presentar esta idea, era preciso crear una historia que podíamos presentar con la estructura de una película. Nos basábamos en varios hechos: una infección es un complejísimo fenómeno compuesto por tantos datos como se quieran contemplar (hasta el infinito) y cada dato puede corresponder a una "foto" en negativo del fenómeno. Si, tras ordenar las fotos, por temas, tiempos, características, etc., las pegamos, revelamos y proyectamos, tenemos la película de la infección. Es verdad que cada enfermedad infecciosa puede ser una película, pero cada enfermo, agente etiológico, tratamiento, etc., supone una versión diferente.

Este planteamiento es la explicación del porqué abordamos los capítulos con los títulos de una virtual producción cinematográfica. La idea, y con esto nos adelantamos a los críticos, no es presentar ninguna nueva visión de la infección, únicamente pretendemos demostrar que no hay aspecto infeccioso que no esté inmerso en las matemáticas, lo que no es sino una ventaja en lo que se refiere a medir, valorar, interpretar y conocer, en suma, la infección.

En el primer capítulo, de aproximación, señalamos la necesidad de luz y certezas. Sólo cuando el hombre conoció la etiología de la infección encontró la sensación, a veces falsa, del control de la misma. La historia es una búsqueda constante de razones y realidades para lo que no ha reparado en el uso de conceptos geométricos, postulados matemáticos, sistemas de medida, álgebra, tecnología, etc., con lo que componer un campo científico. ¿Y antes? Ante una infección (epidemia), antes de adquirir el rango de ciencia, el hombre se aferraba como a un clavo ardiendo a la magia, las supersticiones y la religión. Eran las únicas formas de superar su incertidumbre y ansiedad.

En el segundo capítulo, todos los actores "chupan" cámara pero dependiendo del balance (patogenicidad, virulencia, defensas del huésped, etc.) unos quedan como protagonistas y otros serán actores secundarios. Las relaciones y balances finales podrán interpretarse en claves numéricas, que a veces acaban siendo las verdaderas "estrellas".

La escenografía (Capítulo 3) resultó fundamental en el conocimiento etiológico porque nos permitió llegar al misterioso y espectacular mundo de los "miasmas". Es como si al otro lado de la puerta estuviera el gran teatro del mundo microbiano que se nos representara en el ojo de la cerradura a modo de escenario. Este adquiere una enorme dimensión porque a través del "utillaje", "vestuario" etc., que es lo mismo que decir tecnología, podemos ver las causas, consecuencias y tratamientos.

La adaptación del guión (Capítulo 4) no ha sido cosa fácil en el campo infeccioso. De entrada todo surge de una relación mal entendida. Microorganismos y huésped no sólo son socios sino también amigos y complementarios, pero una equivocación, que eso es la infección, les lleva a enfrentarse produciendo la enfermedad. Aquí ya se cambian los equilibrios, las proporciones y los modelos. Además, la medicina descriptiva ha dejado paso a la dinámica y el lenguaje convencional rápidamente se sustituye por la simbología. ¿Por qué? Nuestro cerebro capta mejor los símbolos e imágenes (los números, figuras geométricas) que constituyen un lenguaje universal.

La fotografía (Capítulo 5) es el modelo elemental de la compleja película. Todos tenemos archivos atiborrados de datos, los centros hospitalarios de documentación están llenos de historias. Son las fotos que hay que poner en movimiento para hacer la película, pero ¿quién saca las fotos? Siempre nos tenemos que poner en el lugar del otro. El microbiólogo procura fotografiar al microbio, el infectólogo al enfermo, y el matemático a todos (enfermo, microbio, médico...).

En el Capítulo 6 se señala la aparente inutilidad, sólo aparente, de millones de datos ("fotos sin sentido"). En la infección hay una serie de principios como lo exponencial (crecimiento microbiano) lo proporcional o lo mutacional. Principios de este estilo no son suficientes para montar la película de la infección. Millones de datos de importancia secundaria, fenómenos sin sentido aparente, prevalencias locales, dosis alternativas…, etc., etc., paradójicamente son importantes para entender bien la película, hacer un diagnóstico diferencial o dar calidad al tratamiento empírico. Explica que no vale el "café para todos". Se requiere un antibiótico y una dosis frente a cada microorganismo, para cada paciente en función de peso, edad, sexo…).

En el Capítulo 7 se aborda la banda sonora. Si cada dato es una nota y cada actor interpreta su propia pieza musical, está clara la necesidad de establecer una armonía para cada infección. La automatización de procesos diagnósticos, criterios consensuados para identificación de especies, escalas de medida y dosificaciones, son algunos ejemplos de cómo lograr que funcione la "orquesta".

Por último, como en las películas de buenos y malos, también en la infección pretendemos simplificar diferenciando patógenos y no patógenos, procesos agudos y crónicos, hospitalarios y domiciliarios. Y, este es el caso, en "listos" y "tontos" como las roscas madrileñas pero referidas a patógenos y antimicrobianos.

Los objetivos de este librito fundamentalmente se centran en neutralizar la etiqueta de las "áridas matemáticas" en la microbiología clínica y demostrar su necesario papel en el quehacer diario. Si lo logramos, bien,… ese era el objetivo. Si no, al menos los autores esperamos provocar la curiosidad del lector.

José Prieto Prieto

connotación de mediocridad en nuestra cultura, la realidad es que mejor dejamos las cosas como están, que por algo estarán así. Sin embargo, las películas en blanco y negro son perfectas, pues te obligan a ejercitar mucho la imaginación, hasta el punto de ser tú quien decide o determina el color en tu cerebro. Es una película que mima el contenido y utiliza el continente como otro contenido adicional, con el que también trabajas. El enfoque de un estudio antibiótico ha de ser así, preferentemente, pues tú sólo ves una parte (mundo macroscópico del paciente y su medicación), la otra parte solamente se ve parcialmente (mundo celular) y has de imaginar el mundo molecular, al que sólo tienes acceso de una manera indirecta. Por tanto, pensemos que si ello es posible (luego veremos por qué), la decisión terapéutica ha de generarse en un mundo de grises.

La película en color es mucho más atractiva, pero es más sencilla y no requiere un ejercicio imaginativo extra. Y llegados a este punto, hemos de recordar al gran Isaac Newton (ex-alumno de Cambridge, muy faltón a clase, por cierto) que superó científicamente al influyente Goethe, y que con un prisma de nícol separó los colores del arco iris en un haz de luz, cosa que nunca se había hecho científicamente, de manera que sabemos que los colores del espectro visible son: rojo, naranja, amarillo, verde, azul, añil y violeta, aunque en realidad son tres colores básicos: rojo, amarillo y azul, pues los demás son mezclas. Esto lo sabía muy bien el pintor Velázquez, que jamás usó el color verde natural, sino que siempre lo mezclaba al pintar, a partir del amarillo y azul, tono éste del que —ciertamente— era un gran enamorado. El color en el cine nace de la mano de un Ingeniero Químico, antiguo alumno del MIT en Boston, que trabajaba en una fábrica de chocolate (lo cual no es que tampoco sea mal empleo, desde el punto de vista gastronómico), que decide cambiar el chocolate por los filtros de colores para las fotografías y, como era aficionado al cine, se atreve a llevarlo al séptimo arte. Se llamaba Herbert Kalmus. Intenta venderle esa posibilidad a Mr. Eastman, patrón de la poderosa Kodak, pero no tiene éxito, así es que funda una compañía (con el dinero reportado por el chocolate y con la ayuda de Natalie, su mujer) y hace documentales prometedores. Intenta llegar a un acuerdo con MGM, pero Mr. Mayer no era partidario, aunque sí el señor Samuel Goldwin. Tampoco le hacen mucho caso en la Paramount y en otras productoras. Por fin logra hacer una película que resulta ser un fracaso: *la feria de la vanidad*. La consecuencia es que las productoras retrancan más aún.

Hasta ese momento, las películas coloreadas lo eran a mano: pintándolas, pero el proceso era muy costoso y por eso no se hacía. Kalmus usaba dos filtros y a partir de entonces, añade un tercero y vuelve a las productoras que siguen sin hacer caso. Bueno, una sí le hace caso: la de Walt Disney, que pese a ser desaconsejado al respecto, apuesta definitivamente por la idea e inicia su rodaje con los filtros de Kalmus. La compañía empieza a ganar dinero y ello trae como consecuencia la decisión de David O. Selznick, ese gran productor, de apoyar al proyecto en una película, rodada en 1936: *El jardín de Alá*, con la incomparable Marlene Dietrich, considerada como la primera película rodada enteramente en Technicolor y que fue un grandísimo éxito. Desde entonces, el sistema de tres filtros, ideado por Kalmus, se impuso en el cine. Kodak intentó, posteriormente, promocionar su Eastmancolor, pero no tuvo ni la mitad de popularidad que el Technicolor.

La fotografía en color de nuestra película tendría el inconveniente de perder muchos matices, pero la ventaja de facilitar mucho el diagnóstico, así es que al clínico le interesa mejor el blanco y negro, al microbiólogo el color y al investigador, a veces uno y a veces otro, según qué problema estudie. Esto es debido a que al infectólogo clínico le interesa —por encima de todo— suponer, al microbiólogo, comprobar, y al investigador, crear imaginativamente.

PANORÁMICA DE LA MODELIZACIÓN DEL CRECIMIENTO Y DE SUS INTERFERENCIAS

A la hora de optar por una u otra cosa, nos interesa mucho conocer la profundidad del plano. Lo primero que vemos en un *proceso infeccioso* es una panorámica de su situación con respecto a lo siguiente:

- *Cantidad mínima de microorganismos* que producen una infección. Es un problema no resuelto y depende mucho de la especie bacteriana, oscilando entre uno y cantidades no definidas, pero muy grandes (millones, trillones…). Por eso, para su abordaje, necesitamos los logaritmos.

- *Tiempo de crecimiento*, que en el organismo se llama periodo de incubación y en los cultivos de laboratorio podría llamarse igual, pero le llamamos fase de crecimiento. El humilde reloj marca la pauta.
- *Interacciones con el medio*, que son las pruebas que utilizamos para saber quién es el causante de esa infección. Se llama identificación. Aquí utilizamos la estadística asociativa y el cálculo de probabilidades. Nos basamos en la experiencia previa, personal y —sobre todo— ajena, expresada en la literatura científica.
- *Sintomatología.* Esto es tal vez lo más importante, porque en un individuo que está bailando la jota, resulta poco creíble —por ejemplo— que tenga una meningitis meningocócica, por mucho que lo indiquen las pruebas diagnósticas, pues no se buscan tanto los microorganismos (que también) como el daño producido y, fundamentalmente, topología y características del proceso, para poder abordarlo de la mejor manera posible. Aquí utilizamos la tecnología de medida: termómetro, radiología, etc. Esta tecnología puede ser simple, como la palpación abdominal, en el caso de procesos apendiculares agudos, por ejemplo. En ella medimos tipo e intensidad de respuesta a un estímulo sencillo. Puede ser algo más compleja, como la ecografía o la radiología convencional. Aquí medimos contrastes sobre planos de superficies. E incluso puede llegar a ser muy compleja, como en el caso de la RNM, TAC o incluso en el PET o el SPEC, en algunos microabscesos cerebrales. Aquí utilizamos sistemas complejos de análisis de imágenes, basados en teoría de caos (fractales) y análisis de entornos.

Pero es que no sólo vemos el proceso infeccioso globalizado, sino que hemos de estudiar su *trazabilidad*, pues así lo ubicaremos correctamente en el espacio-tiempo que manejamos y donde vivimos. Y aquí hemos de valorar multitud de datos:

- El *entorno medioambiental*, las características de su hábitat (metros de vivienda, acometidas de agua, saneamiento residual, vestuario, mascotas, etc.).
- Sus *relaciones interpersonales*: trabajo, escuela, etc.

- El histórico de sus *desplazamientos*: lugar de nacimiento, viajes recientes, tiempo de estancia en cada lugar, etc.
- Su *status* cultural y algunas pinceladas generales de su capacidad de comunicación, es decir: *nivel educacional*.

Por último, analizaremos los medios de que disponemos para su correcto diagnóstico y tratamiento, así como nos haremos una idea del coste que dicho proceso puede acarrear a nuestra institución. Estas cosas pueden ser las siguientes:

- *Estancias* mínimas a generar y personal asistencial requerido.
- Pruebas mínimas indispensables para garantizar un *diagnóstico* de calidad aceptable.
- Procedimientos *terapéuticos,* desde la medicación a la cirugía, que se precisan e incluso los de rehabilitación, posteriores.
- *Apoyo* necesario de las distintas especialidades dentro y fuera de nuestro centro.
- Mecanismo de *gestión* de todo ello.
- Coste aproximado de lo que sea *extraordinario* en cada caso.

Estos cálculos se pueden efectuar mediante un procedimiento sencillo, que suele estar informatizado, y que se conoce con el nombre genérico de *bioeconomía sanitaria*.

Logaritmos

Vamos a dar una pasadita sobre los logaritmos, algo que siempre viene bien, pues se nos olvidan.

La historia de los logaritmos es un poco rocambolesca:

Un empleado del duque de Hesse-Kassel, el relojero suizo Joost Bürgi se piensa que fue quien ideó por primera vez los logaritmos, pero la primera reseña escrita se debe al escocés John Napier (Neperus, en latín),

barón de Merchiston (1550-1618), quien en 1614 publica el libro *Mirifici Logarithmorum Canonis Descriptio*, poco antes de morir.

Esta palabra —logaritmo— se compone de dos términos griegos: *logos* (λογος), que quiere decir cociente o razón y *arithmos* (αριθμος), que significa número, por lo que el término logaritmo viene a traducirse como "número que indica un cociente o proporción". Esta razón es la que existe entre una serie aritmética de logaritmos y su correspondiente serie geométrica de números, que se relacionan de manera proporcional constante.

Un *logaritmo* no es más que una suma barroca. Decimos que el logaritmo de un número dado en una base dada es otro número, que será el exponente necesario a que hemos de elevar dicha base para obtener el número primero. Esto suena como "la parte contratante de la primera parte…", de los Hermanos Marx en su magnífica película: *Una noche en la ópera*, donde Groucho (Otis B. Driftwood) y Chico (Fiorello) trataban de llegar a un acuerdo de contratación —por parte de la mecenas Mrs. Claypool— del tenor Riccardo Baroni, que deseaban actuase en lugar de un afamado divo llamado Rodolfo Lasparri. Había una magnífica soprano, muy joven y bella ciertamente, llamada Rosa Castaldi, a la que tanto Lasparri (un maduro tenor, de hábitos sicalípticos) y Riccardo (un galán joven, de gran apostura) tiraban los tejos. El viejo ofrecía su billetera. El joven, su lozanía. Y además, cesaban a Groucho como representante, siendo sustituído por el ambicioso Hermann Gottlieb (que sufría toda suerte de afrentas, pero sin acritud). Rosa prefería la juventud, pero nosotros preferimos los logaritmos en este momento.

El logaritmo viene a ser la inversa de la potenciación., por lo tanto expresa el número de veces (x) que un número n debe de ser dividido por una base b para obtener el valor 1. Su representación matemática genérica es así:

$$\mathbf{\log_b n = x}$$

O lo que es lo mismo:

$$\mathbf{b^x = n}$$

Hay cuatro *grupos generales de logaritmos*, según la base:

- *Logaritmos de base decimal o logaritmos decimales*. Son los de base 10.
- *Logaritmos de números naturales* (enteros positivos) *o logaritmos neperianos*. Son los de base e (número de Neper: 2, 718281828…). Son los que más no interesan cuando deseamos ser especialmente precisos y trabajamos con estos números.
- *Logaritmos binarios*. Son los de base dos, que pueden tener interés en temas informáticos, pero no tanto en temas médicos.
- *Logaritmos de base no definida*, que solamente sirven para temas de investigación operativa, pues son poco prácticos por su estandarización deficiente.

La función logarítmica requiere para su empleo que tanto n como b sean números reales positivos y, además, que b sea distinto a 1. Conviene indicar la base y no presuponer que siempre es la decimal, porque la claridad debe primar sobre la suposición.

A veces sucede que hemos recogido los datos en una base y deseamos expresarlos en otra. En nuestro caso, decimales y neperianos. Pues no nos apuremos, pues existe una fórmula de *transformación* bien sencilla, que es la siguiente:

$$\mathbf{\log_{10}(e) = 1 / \log_{e}(10)}$$

Los logaritmos poseen una *propiedad fundamental* y varias consecuencias derivadas de la misma. Dicha propiedad fundamental es:

$$\mathbf{Log_{10}(m \cdot n) = \log_{10}(m) + \log_{10}(n)}$$

para $m > 0$ y $n > 0$.

Las *consecuencias* son tres:

$$\mathbf{\log_{10}(1/m) = - \log_{10}(m)}$$

$$\log_{10}(m/n) = \log_{10}(m) - \log_{10}(n)$$

$$\log_{10}(m^x) = x \cdot \log_{10}(m)$$

Tanto la propiedad fundamental como sus consecuencias, resultan ser de gran utilidad para solucionar problemas, sobre todo exponenciales.

No está mal la panorámica de nuestra infección, pero conviene analizarla un poco más para comprenderla. Por eso hacemos un zoom, buscando planos más cercanos, y nos acercamos a dicho proceso. Pero sin mover la cámara, evitando el travelling.

PLANO MEDIO DEL ANÁLISIS DE BROTES EPIDÉMICOS

El plano medio convencional o el plano medio americano son planos en que sólo vemos la mitad (en el primero) o los dos tercios (en el segundo) de la persona enfocada, aproximadamente. Pero ya se distinguen muchos detalles y se sugieren otros muchos más. Son frecuentes en persecuciones, peleas y escenas de amor (es curioso que se use el mismo plano para el amor y las disputas).

Y es que en el fondo, lo que hacemos es disputar con aquello que más queremos: los microorganismos. Nos gusta su vida, pero no podemos consentir que se aprovechen de nuestra nobleza (como diría el "Chapulín colorao", tan genialmente representado por el inolvidable Chespirito).

Por eso es el plano que seleccionamos para el análisis epidemiológico. Y lo dividiremos en dos partes:

- Detección de brotes epidémicos.
- Estudio de la infección nosocomial.

Aunque, antes de meternos a ello, no podemos resistir la tentación de comentar la que tal vez sea una de las mejores escenas cómicas de todos los tiempos: la del camarote de Otis B. Driftwood (Groucho): primero cuando encarga la comida y termina cada plato con la coletilla: "y tam-

bién dos huevos duros". No podría ser otro alimento. Y luego, cuando empieza a entrar y entrar gente: los tres hermanos Marx, Riccardo Baroni, dos camareras, la mujer que barre, el plomero, el ayudante del plomero (por cierto, muy lustroso), la manicura, una jovencita que buscaba el teléfono para llamar a su tía y los tres camareros con las viandas, aparte de una cama y un baúl inmenso en un habitáculo reducidísimo. Cuando la señora Claypool, que había quedado con Groucho, abre la puerta del famoso camarote 58, una pléyade de gente se le viene encima, como si se tratase de un potente chorro de agua escapando a presión de un tanque que se agrieta.

Vamos, por tanto, a simplificar al máximo: poca gente a decidir sobre brotes y mucha gente a observar y meter datos en el sistema informático. Porque no es brote cualquier cosa, ni es caso índice cualquier caso, ni tampoco es infección nosocomial lo que se considera como tal en muchos casos.

La *detección de brotes* epidémicos se podría hacer en un hospital, pero no es el lugar más adecuado, puesto que un brote hay que referirlo a una población real, no a una población sesgada. Para ello se emplean las tasas. Una tasa es un indicador de la frecuencia de un suceso en una población, durante un tiempo dado. Dicho suceso se considera una variable cualitativa. Por ejemplo: padecer o no padecer tuberculosis. El problema es definir bien la variable: tuberculosis pulmonar activa, estado de portador, tuberculosis renal, tuberculosis ganglionar, mal de Pott, etc. Es decir, que cada proceso ha de ser considerado independientemente y agrupado por pacientes con respecto a individuos sanos. Además, hay que analizarlo por edades, sexos, razas, etc. En definitiva, referirlo a los GRD (grupos relacionados de diagnóstico), de acuerdo con el CIE (código internacional de enfermedades) correspondiente. Todo esto se realiza automáticamente mediante un sistema informático, que incluso puede avisarnos, si le incluimos un protocolo de alertas.

El problema surge cuando aparece una nueva enfermedad que no se conocía antes. Para eso están los laboratorios de Microbiología y los Servicios de Medicina Preventiva, que deben valorar correctamente la interpretación de un posible caso índice (segundo caso probado de un proceso infeccioso, en nuestro caso, en un mismo centro hospitalario o en una misma población). Es el caso de la gripe aviar, por ejemplo. En este caso,

lo verdaderamente importante (y eficaz) es notificarlo con urgencia al servicio de salud pública correspondiente, teniendo siempre muy presente que los microorganismos no respetan fronteras.

Las tasas pueden ser de mortalidad (número de muertes ocurridas en una población estudiada durante un tiempo determinado), de morbilidad (igual, pero en vez de muertes, una enfermedad concreta, independientemente de que los que la padezcan mueran o se recuperen posteriormente), de incidencia (aquí se consideran sólo los nuevos casos y no todos los enfermos) o de prevalencia (esta vez consideramos todos los casos, nuevos y viejos, de cada enfermedad en una población y durante un periodo de tiempo dado).

A efectos prácticos, la incidencia y prevalencia es lo que más se utiliza.

Las tasas específicas nos sirven para precisar más el análisis de un problema de salud. Serían las anteriores, pero centradas en un aspecto concreto: edad, sexo, hábito paralelo (fumadores, bebedores, deportistas, etc.), profesión, lugar de residencia, tipología socioeconómica, etc.

Podríamos estandarizar tasas todo lo que quisiéramos, detallar lo que necesitemos y demás, pero en esencia serían variaciones de un mismo método.

Las fuentes de *datos de la población* y su consiguiente estado de salud han de ser vigilados de forma continua. En esa vigilancia incluiremos:

1. *Datos demográficos:* características de las personas, modelo administrativo, migraciones y encuestas sobre población (específicas o sondeos estimativos).
2. *Datos de salud:* recogida exhaustiva de datos clínicos, confidencialidad (ley de protección de datos personales), registros de enfermedades y de mortalidad, datos sanitarios administrativos y otros.

Estos datos y tasas constituyen lo que se ha dado en llamar la *epidemiología descriptiva.* Son la base de lo que después va a ser estudiado por la llamada *epidemiología analítica,* que nos indicará prospectivamente lo

que puede pasar y sus razones, es decir: la posible evolución de un brote y sus causas.

La *infección nosocomial* utiliza estos mismos datos para su detección y estudio, sólo que se refiere a la población hospitalaria con exclusividad. Eso sí, han de efectuarse estudios comparativos de unos hospitales con otros, de manera que podamos situarnos estratégicamente a la hora de establecer políticas de prevención.

Cuatro aspectos fundamentales han de tenerse en cuenta a la hora de valorar la existencia de la infección nosocomial:

1º. La infección hospitalaria puede ser estudiada de forma continua, mediante los cálculos de variación de incidencia y prevalencia de cada GRD o enfermedad infecciosa asistida, considerando la historia clínica (CMBD – conjunto mínimo básico de datos) como fuente y empleando un sistema informático de medición. Es muy importante disponer de un laboratorio de microbiología bien informatizado y con un sistema de alertas ágil, que detecte las variaciones importantes de incidencia y prevalencia por periodos fijos de tres o cuatro meses a un año, como máximo.

2º. El comité de infecciones, profilaxis y política de antibióticos, perteneciente a la comisión de calidad del centro, ha de establecer una buena política de profilaxis antimicrobiana en procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos, cuando proceda. Pero tan importante como ello o más es establecer un protocolo de vigilancia de su cumplimiento. Igualmente vigilará el cumplimiento de los protocolos de desinfección y esterilización.

3º. El comité de farmacia y terapéutica, perteneciente también a la comisión de calidad, seleccionará los antimicrobianos de uso no restringido y los de uso restringido (con justificación clínica). Igualmente seleccionará los desinfectantes idóneos por instrumentación, zonas y superficies, así como los de uso en piel y mucosas.

4º. Han de extremarse los cuidados en el cumplimiento de políticas de almacenamiento y eliminación de residuos potencialmente contaminados por agentes infecciosos, al igual que la limpieza de los circuitos de aire y tubos neumáticos.

La vigilancia de todos estos aspectos se indica mediante índices de contaminación por zonas, así como microorganismos aislados en pacientes. Si se detecta una repetición de aislamientos por encima de la media, conviene comprobar una posible asociación genética entre aislados ambientales y aislados en pacientes, pues es la única medida segura para garantizar que esa asociación existe.

Estos índices se pueden representar mediante un mapa epidemiológico, pero lo verdaderamente importante es disponer de una buena base de datos relacional, con un cálculo constante de índices totales y zonales para cada microorganismo vigilado. Al menos han de ser cuatro: estafilococos SAMR, legionella, tuberculosis y aspergillus, con especial dedicación a quirófanos y zonas con pacientes inmunocomprometidos.

La infección nosocomial se compara entre centros mediante diversos estudios, de los que el más clásico es el EPINE, que nos detecta la incidencia y prevalencia de enfermedades nosocomiales en un día para cada centro, tabulando y comparando entre sí los resultados, obtenidos de acuerdo con los ingresos, fundamentalmente. El método es imperfecto, pero es la única información global disponible. Cada nueva edición contribuye a dar más nitidez a nuestra historia, aumentando la resolución acerca de la información técnica de la misma.

De todas formas, conviene afinar un poco más en nuestra película y centrarnos en los tratamientos, que es lo que más nos preocupa.

PRIMER PLANO DE LA OPCIÓN ANTIMICROBIANA RACIONAL

Para poder elegir el antimicrobiano más adecuado, lo primero es conocer bien al agente infeccioso. Si ello no es posible o nos encontramos ante una situación de emergencia, habremos de pensar que “lo más probable es que suceda lo más probable”, es decir: recurrimos a nuestra experiencia, reflejada en los protocolos correspondientes. Así vemos que los tratamientos empíricos no son más que panorámicas poco definidas o a lo sumo, planos medios velados, pero ¡cuidado!, buenos son si no hay otra cosa, siempre que se hagan correctamente. El tratamiento etiológico es el primer plano o incluso el gran primer plano.

Desde el punto de vista de A, si maximizamos A, elegiríamos A2, porque puede llegar a 9 mejorías, pero esto no sería suficiente. Precisaríamos que se utilizase siempre B3. ¿Y si desconocemos el tipo de B que se ha utilizado? En tal caso, lo mejor es elegir A3, pues al menos (MINIMAX) obtendríamos 5 mejorías. Ese punto (A3B1) se denomina "punto de silla estable" (se conoce así por ser el punto en que se asienta la mínima garantía de beneficio o mejora). El MINIMAX, como vemos, no es la mejor solución (y mucho menos la única), sino la solución menos mala.

Por tanto, en nuestro caso, si conocemos B no hay duda, pero si no lo conocemos, la teoría de juegos nos aconsejaría optar por A3. Sería el caso de los estudios en que sabemos, por ejemplo, que el paciente ha utilizado un recurso terapéutico que ha olvidado o desconoce. En nuestro caso, un paciente con una cistitis que ha utilizado un hipotensor previo que no recuerda. Por tanto, vemos que la mayor utilidad de la *teoría de juegos* se logra en los casos en que la información es deficitaria.

Teorema del MINIMAX

Sin embargo, no todos los juegos de suma nula presentan un punto de silla estable. Por eso, cuando buscamos llegar a una estabilidad, es necesario introducir estrategias mixtas, de manera que tanto A como B puedan elegir.

Así, A puede elegir al azar una estrategia, que irá asociada a una determinada probabilidad. B puede hacer lo mismo. Supongamos P1, P2 y P3 las probabilidades de que A elija las opciones A1, A2 y A3 respectivamente, de tal manera que

$$\mathbf{P1 + P2 + P3 = m}$$

Siendo m la suma total de probabilidades (es decir, 1, o lo que es lo mismo: el 100%). Tengamos en cuenta que P1 se asociaría con A1, de manera que podría tener, en función de B, otras tres posibilidades (B1, B2 y B3), e igual con A2 y A3. Por tanto, hemos de ver que "parte" de B corresponde a cada A, es decir: la probabilidad Q de B para cada A.

Si las probabilidades asociadas a B son Q1, Q2 y Q3 respectivamente (que corresponden a B1, B2 y B3, independientemente del A elegido), sucede que

$$\boxed{\Sigma\ (Pi + Qj) = t}$$

Siendo t un mismo valor en todos los casos (se suele utilizar el 100, de manera que los valores P y Q se expresen en porcentajes).

Según el teorema del MINIMAX, todos los juegos bipersonales, finitos, de suma cero y de información perfecta, están estrictamente determinados. Es decir, existen unos valores únicos de P y de Q para cada evento asociado a un determinado valor del juego. Son interesantes al respecto los ejemplos polinomiales de Scheid y Di Costanzo. Ellos describen una buena sistemática para llegar a una norma infinita:

El objetivo fundamental del MINIMAX es minimizar la norma

$$\boxed{\| y - Z \|}$$

*Siendo **y** los datos proporcionados en cada caso y Z la ecuación de aproximación a la situación estudiada.*

Se denomina ecuación de aproximación a la expresión numérica que mejor se adapta a lo que deseamos valorar y que viene expresada en la diferencia de valores absolutos (no es una resta) entre el elemento considerado y el tratamiento aplicado (tratamiento en su pleno sentido: trato, y no medicación o cirugía). Esta ecuación puede ser una simple suma o una integral compleja, pero ese no es el caso, pues nosotros dispondremos de suficiente apoyo matemático al respecto: el que nos proporciona la informática.

Supongamos —como ejemplo— que nuestro dilema es elegir un fármaco antitérmico. Nuestra ecuación de aproximación es muy sencilla, debiendo reflejar que el fármaco habrá de tener un efecto reductor tal que nos mantenga la temperatura en valores entre 36 y 37ºC. Bueno, pues la norma se expresaría así:

$$\mathbf{Tm <> To + ny}$$

Tm es la temperatura mínima (cuyo valor será entre 35.5 y 36.5); To es la temperatura observada antes del tratamiento, ny es la dosis del fármaco elegido. La igualdad no es tal, sino que se trata de una equivalencia, expresada con el símbolo <>. Cuando Tm se nos dispara, es que ny posee un valor insuficiente. Si por otra parte, Tm baja demasiado, tal vez sea porque el valor de ny sea excesivo.

En la realidad esto es exagerado, pues hay otros muchos factores que influyen, de manera que la ecuación Z suele ser mucho más compleja. Por eso hay magníficos programas informáticos en los que introduciendo los datos que nos pide, obtenemos fácilmente una orientación correcta para solucionar nuestro problema.

Juegos bipersonales de suma no nula en sus elementos

Cuando los juegos no están estrictamente determinados, la suma no es cero. Dichos juegos presentan, además, elementos tanto de cooperación como de enfrentamiento, es decir: cabe el acuerdo o la competición. Cuando sucede lo primero, los jugadores buscan una solución de compromiso, que gobierne un acuerdo aceptable por las dos partes.

Este tipo de juegos son los más comunes en la vida diaria (fijación de precios, negociación salarial, etc.) y, lógicamente, en la clínica diaria: equilibrio entre factores de riesgo y factores de protección de una enfermedad. Así, en la neumonía, hay una serie de factores de riesgo (inmunodeficiencia, edad, hábito tabáquico, patología pulmonar previa, etc.) y otros de protección (dieta correcta, peso adecuado, entrenamiento físico, no fumar, juventud, etc). Si enfrentamos dos a dos los factores de riesgo y protección, estamos en un juego del tipo del *dilema del prisionero*, de Tucker y Davis.

Dilema del prisionero

Dos presuntos delincuentes, llamados *el sonrisas* y *el triste* han sido detenidos por la policía, acusados de cometer un robo. El juez les hace a los dos, por separado y en ausencia del otro, la misma pregunta: “¿Ha

cometido tu compañero el robo?; si lo acusas y tu colega no confiesa, te suelto y a él le atizo 20 años. Pero si no lo acusas y él te acusa a ti, te caen 20 años y él se salva. Si por el contrario, tú lo acusas y él también te acusa, os caen 5 años a cada uno. Si no lo acusas y él tampoco te acusa, os cae un año a cada uno, por sospechosos". ¿Qué debería hacer *el sonrisas*?. ¿Y *el triste*? Dibujemos un esquema, que técnicamente es conocido con el nombre de *matriz de pagos*:

	El triste		
El sonrisas		**Confiesa**	**No confiesa**
	Confiesa	5 - 5	0 - 20
	No confiesa	20 - 0	1 - 1

Sea cual sea la postura del *triste*, lo más beneficioso para el *sonrisas* es confesar. Pero si se logran poner de acuerdo previamente y no confiesa ninguno de ellos, el beneficio colectivo es indudablemente el mayor posible.

Por tanto, vemos que la carencia de un pacto perjudica claramente a los dos. En resumen, el comportamiento egoísta es el más nocivo para el colectivo, mientras que el altruista es el más beneficioso. Por otra parte, el comportamiento egoísta es el más beneficioso para el individuo, pero resulta ser el más perjudicial para la sociedad.

Igual sucede en la clínica. Comparemos ahora la cloxacilina en adolescentes sucios frente a otros limpios, con acné, y valoremos el riesgo de abscesificación en porcentajes de pacientes. Unos pacientes nos dicen que sus amigos son unos cochinos, pero viven felices, mientras que ellos no paran de lavarse a todas horas. No se creen que pueda protegerles tanto el jabón. Nosotros se lo demostramos con la matriz de pagos, en que incluimos los porcentajes de abscesos y la mejoría o empeoramiento con el cambio de hábitos higiénicos. Los sucios cambiarían o no al lavado, y los limpios, cambiarían o no a la suciedad. Construimos nuestra matriz de pagos:

	Sucios		
Limpios		**Cambia**	**No cambia**
	Cambia	5 - 6	5 - 12
	No cambia	2 - 6	2 - 12

Para el paciente limpio, lo más beneficioso es no cambiar, mientras que para el sucio, lo mejor es cambiar. En este caso, el acuerdo más beneficioso para ambos es el no cambio del limpio y el sí cambio del sucio. En realidad, desde un punto de vista egoísta, al limpio le da igual que cambie o no el sucio, pues su porcentaje no se va a incrementar. Igual le pasa al sucio, al que le da igual lo que haga el limpio, pues el no se va a beneficiar con su actitud. Pero si pensamos, por ejemplo, que han de pagar sus padres, la situación varía. Y al médico también le afecta la actitud global, pues se expone a tener reclamaciones, así como a los gestores sanitarios, por el posible consumo excesivo de recursos. Por tanto, lo más sensato es que cambie el sucio y no cambie el limpio.

El contrato social

Los costes sociales derivados de cualquier enfrentamiento son siempre muy elevados. Por eso, el resultado más beneficioso para todas las partes se basa en el respeto a los principios sociales que afectan al problema. Hobbes propone como solución el llamado *contrato social***.**

El contrato social se fundamenta, por tanto, en principios morales. Nash propone arbitrar una solución *de laudo*, la cual ha de cumplir las siguientes condiciones:

- El resultado arbitrado ha de ser independiente del beneficio previo individual de cada uno de los jugadores.
- El resultado arbitrado será un óptimo paretiano (el mejor para ambos contendientes en su conjunto).
- El resultado arbitrado será independiente de las alternativas habidas en otros juegos de confrontación.

- En un juego simétrico, el resultado arbitrado debe igualar los beneficios recibidos por ambos jugadores.

En nuestro ejemplo anterior se cumplen los postulados de Nash, pues:

- Nos dan igual las circunstancias personales previas de cada paciente.
- Es el mejor resultado para la salud de ambos y, por tanto, para el colectivo.
- No guarda relación con otras confrontaciones (tensión arterial, edad…).
- Es simétrico, porque ambos jugadores se benefician en el mismo grado: el mejor posible.

Un ejemplo de utilidad es la llamada *tragedia de los comunes*, que posee una buena aplicación en el caso de la terapia antimicrobiana. Viene a decir que todo bien común – los antibióticos, en nuestro caso – se utilizará de manera egoísta por el individuo (usuario de fármacos), existiendo una tendencia natural a esquilmar ese bien, si consideramos al conjunto de ellos bajo dicho prisma individual. Ahora bien, el bien puede mantenerse mediante acuerdo o derrota (norma coercitiva). Con cualquiera de las dos vías podemos controlar —en nuestro caso— ese bien terapéutico, evitando la emergencia precoz de resistencias y dosificando adecuadamente los recursos de la sociedad para afrontar las verdaderas infecciones.

La energía de cooperación entre los egoístas

En el dilema del preso hay dos estrategias genéricas posibles: cooperar (C) o defraudar (D). Volviendo a la matriz de pagos:

	C	**D**
C	**R - R**	**S - T**
D	**T - S**	**P - P**