

María José Fresnadillo-Martínez¹
Enrique García-Merino²
Enrique García-Sánchez¹
Ángel Martín-del Rey³
Ángel Rodríguez-Encinas⁴
Gerardo Rodríguez-Sánchez³
José Elías García-Sánchez^{1,5}

Prevención de un brote de *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidados intensivos: eficacia de diversos métodos matemáticos

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

²Departamento Sanidad. IES Martínez Uribarri, Salamanca.

³Departamento de Matemática Aplicada, Instituto de Física Fundamental y Matemáticas, Universidad de Salamanca.

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

⁵Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

RESUMEN

Introducción. Las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* han pasado de ser un hecho poco representativo a habitual en muchos servicios de Medicina Intensiva por su frecuencia, mortalidad asociada y resistencia a los antimicrobianos. Cuando se produce un brote es importante poder predecir su evolución y el impacto global e individualizado de los diferentes métodos de control. Se ha demostrado experimentalmente que tomar determinadas medidas (lavado de manos, planificación del trabajo del personal sanitario, etc.) ayuda a controlar y prevenir tanto la aparición como la extensión de dichos brotes. El objetivo es demostrar de manera formal los resultados empíricos comentados anteriormente valiéndonos de un novedoso modelo matemático.

Material y Métodos. Se desarrolló un modelo matemático estocástico basado en autómatas celulares. A partir del conocimiento de la epidemiología y de las características de *A. baumannii* se identificaron las variables y los parámetros del modelo.

Resultados. El modelo proporciona múltiples simulaciones usando diferentes condiciones iniciales. Su análisis demuestra formalmente que el cumplimiento con las normas de higiene así como una correcta planificación del trabajo del personal sanitario reduce el número de pacientes colonizados. Asimismo, no existe en la literatura especializada otro modelo matemático que estudie la dinámica de un brote por *A. baumannii*.

Conclusiones. La implementación computacional del modelo proporciona una herramienta de gran utilidad para la comunidad sanitaria en la gestión de brotes por *A. baumannii* en ambientes hospitalarios. Se prueba matemáticamente como unas eficientes medidas higiénicas y de planificación del trabajo del personal sanitario reducen el número de pacientes colonizados.

Prevention of an outbreak of *Acinetobacter baumannii* in intensive care units: study of the efficacy of different mathematical methods

ABSTRACT

Introduction. Although in past decades, *Acinetobacter baumannii* infections have been sporadically identified in hospitals, nowadays the nosocomial infections due to this pathogen have notably increased. Its importance is due to its multidrug-resistance, morbidity and mortality in healthcare settings. Consequently, it is important to predict the evolution of these outbreaks in order to establish the most efficient control measures. There are several experimental studies shown that the compliance with hand and environmental hygiene and the efficient management of the healthcare work help to control the evolution of these outbreaks. The goal of this work is to formally proof these experimental results by means of the analysis of the results provided by the model.

Methods. A stochastic mathematical model based on cellular automata was developed. The variables and parameters involved in it have been identified from the knowledge of the epidemiology and main characteristics of *Acinetobacter* infections.

Results. The model provides several simulations from different initial conditions. The analysis of these results proofs in a formal way that the compliance with hand and environmental hygiene and an efficient planning of the work of healthcare workers yield a decrease in the colonized patients. Moreover, this is the unique model proposed studying the dynamics of an outbreak of *A. baumannii*.

Conclusions. The computational implementation of the model provides us an efficient tool in the management of outbreaks due to *A. baumannii*. The analysis of the simulations obtained allows us to obtain a formal proof of the behaviour of the measures for control and prevention.

Correspondencia:
Dr. D. José Elías García Sánchez
Servicio de Microbiología y Parasitología
Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Paseo de San Vicente 58-182, 37007-Salamanca
E-mail: joegas@usal.es

INTRODUCCIÓN

La especie más representativa del género *Acinetobacter* desde el punto de vista clínico es *Acinetobacter baumannii* que ha pasado de ser un aislamiento poco representativo clínicamente a un patógeno de primer orden en el ámbito nosocomial, especialmente en unidades de cuidados intensivos. Este patógeno oportunista es responsable de una gran variedad de cuadros clínicos (neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones del tracto urinario, meningitis postquirúrgicas, bacteriemias primarias, etc.) fundamentalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves, inmunodeprimidos, sometidos a cirugía y procedimientos invasivos (ventilación mecánica, dispositivos intravasculares, sondas, drenajes) y que han recibido múltiples ciclos de tratamientos antimicrobianos. Otras especies implicadas con menor frecuencia son: *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. iwoffii*, etc¹.

Acinetobacter es un género ubicuo en la naturaleza, característica determinada por sus limitadas exigencias nutricionales, habiéndose aislado en suelos, agua, alimentos y diferentes productos orgánicos. Asimismo es flora transeúnte de la piel y mucosas del hombre y de una gran variedad de animales. Aunque la colonización es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos con factores predisponentes, graves, hospitalizados y sometidos a ciclos repetidos de tratamiento con antimicrobianos, un porcentaje nada desdeñable de personas sanas están colonizadas.

La importancia de *A. baumannii* radica sobre todo en su multirresistencia: elevada resistencia intrínseca a los antimicrobianos asociada a su gran capacidad para desarrollar resistencias a otros antimicrobianos por adquisición de genes de resistencia procedentes de otras bacterias y/o por mutación. En la actualidad, se trata de uno de los microorganismos nosocomiales con un patrón de multirresistencia más extenso que incluye a una gran variedad de antibióticos. Así, se considera que una cepa es multirresistente cuando es resistente al menos a dos de los siguientes antimicrobianos: cefalosporinas de 3^o y 4^a generación (cefepima, ceftazidima), carbapenems, (meropenem, imipenem), fluorquinolonas (ciprofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina) o sulbactam aunque existen cepas resistentes a todos los antibióticos habitualmente testados y únicamente sensibles a polimixinas.

Una vez que ha surgido la resistencia/multirresistencia, la presión antibiótica hospitalaria determina que las cepas de *Acinetobacter* resistentes se hagan dominantes al desaparecer las bacterias sensibles haciéndose endémicos y persistiendo en el centro hospitalario durante años. En otras ocasiones las cepas epidémicas suelen ser introducidas en el hospital por un paciente colonizado, a partir del cual puede extenderse a otros pacientes y al ambiente.

En un estudio multicéntrico reciente sobre la situación en España², se ensayó la actividad de diversos antimicrobianos frente a 446 aislamientos de *A. baumannii* obtenidos en 43 hospitales españoles entre febrero y marzo de 2010. Los porcentajes de resistencia (se incluyeron también los de sen-

sibilidad intermedia) fueron los siguientes: > 94% (ceftazidima, piperacilina y ciprofloxacino), 82-86% (carbapenémicos y tetraciclina), 60-70% (tobramicina, sulbactam, gentamicina y doxiciclina), 49% (amicacina), 30% (minociclina, rifampicina), 24% (tigeciclina) y 3% (colistina). En otro estudio realizado a partir de un brote en una unidad de cuidados intensivos³, los datos obtenidos fueron 88% de resistencias a ceftazidima, 86% a piperacilina-tazobactam, 83% a imipenem y 12% a gentamicina.

Habitualmente la propagación de *Acinetobacter* se produce desde el reservorio formado por los pacientes colonizados e infectados a través de las manos del personal sanitario o de objetos inertes del ámbito hospitalario. En la tabla 1 se detallan los principales reservorios de *Acinetobacter* detectados en brotes epidémicos. La colonización de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos se ve favorecida por su situación clínica, la duración de la estancia hospitalaria, el uso de técnicas invasivas, la concentración y planificación del trabajo del personal sanitario, la presión antibiótica y los procedimientos higiénicos implementados.

La infección por *Acinetobacter* se asocia de forma directa a un incremento de la morbilidad y a una prolongación de la estancia hospitalaria. Aunque es difícil realizar una interpretación, se estima que la mortalidad asociada a las infecciones por *A. baumannii* multirresistente es elevada (30-70%).

Ante un brote epidémico el personal sanitario debe llevar a cabo rápidamente las acciones necesarias para romper la cadena de transmisión a través de la identificación del reservorio principal y de las posibles fuentes de infección, tomando las medidas profilácticas pertinentes para minimizar las consecuencias del brote epidémico.

Se han publicado numerosos estudios de naturaleza empírica⁴⁻⁹ en los que se pone de manifiesto que ciertos factores influyen directamente en el desarrollo de un brote por *A. baumannii*, entre los que podemos destacar los siguientes:

Tabla 1	Principales reservorios de <i>Acinetobacter baumannii</i> .
Medio ambiente	- Superficies: suelos, mesas, sillas, paredes, pomos de puerta, etc. - Tableros de mando de aparatos médicos - Colchones
Material de uso médico	- Respiradores - Humidificadores - Termómetros - Catéteres
Pacientes	- Piel - Mucosas (rectal, orofaringe)
Personal sanitario	- Manos - Guantes

- (1) Cumplimiento estricto de las normas de higiene.
- (2) Planificación adecuada del trabajo del personal sanitario.
- (3) Detección precoz de la colonización.
- (4) Descontaminación ambiental.
- (5) Control de los tratamientos antimicrobianos.

El objetivo de este trabajo es demostrar de una manera formal y matemática, con independencia del lugar y condiciones del estudio experimental, que los factores anteriormente mencionados influyen efectivamente en el control y prevención un brote por *A. baumannii* en una unidad de cuidados intensivos.

MÉTODO

Modelos matemáticos. No existe en la literatura científica ningún modelo matemático que simule la propagación de un brote de *A. baumannii*, por lo que el aquí presentado es totalmente novedoso. No obstante, si podemos encontrar algunas propuestas relacionadas con otro tipo de organismos multirresistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o *Enterococcus* spp. resistentes a la vancomicina¹⁰. La gran mayoría de estos modelos se encuentran basados en ecuaciones diferenciales y aunque proporcionan adecuadas simulaciones de carácter global, no son capaces (por su propia naturaleza) de tener en cuenta las interacciones locales o las propias características individuales de los pacientes y personal sanitario; consecuentemente no es posible obtener a partir de ellos simulaciones del comportamiento individual, hecho muy importante cuando la población objeto de estudio es reducida (como ocurre en el caso de las unidades de cuidados intensivos). Estos inconvenientes presentados por los modelos basados en ecuaciones diferenciales se pueden subsanar con el uso de los autómatas celulares.

Autómatas celulares. El desarrollo del modelo matemático para predecir el comportamiento de un brote producido por *A. baumannii* en una unidad de cuidados intensivos se ha llevado a cabo según el esquema tradicional utilizado en el proceso de modelización matemática: en primer lugar se han determinado las variables y los parámetros que deberían ser utilizados, y posteriormente se han construido las relaciones funcionales que tienen en cuenta a las variables y parámetros. Estas relaciones funcionales determinarán las ecuaciones que gobernarán la dinámica del modelo, de manera que su análisis proporciona la información necesaria para estimar de manera eficiente el comportamiento del brote epidémico.

La definición de las variables y parámetros del sistema está fuertemente ligada a la elección del tipo de relaciones. En este trabajo dichas relaciones funcionales responden al paradigma de los autómatas celulares. Un autómata celular es un modelo simple de computación que es capaz de simular de manera eficaz sistemas complejos¹¹. Está formado por un número finito de unidades de memoria denominadas células que se encuentran conectadas entre sí siguiendo un determinado

patrón, que puede cambiar con el tiempo y que define la vecindad de cada una de ellas. En cada instante de tiempo cada célula se encuentra en un estado de entre un número finito de ellos, el cual va cambiando con el paso discreto del tiempo de acuerdo a una regla de transición local cuyas variables son los estados en el instante anterior de la propia célula y sus vecinas.

Determinación de variables y parámetros. El objetivo del modelo propuesto es la determinación de la evolución temporal de una serie de variables que, en el caso que nos ocupa, vendrán definidas por el estado en el que se encuentre cada uno de los individuos de la población en cada instante de tiempo. Se trata pues de un modelo compartimental de manera que la población se divide en las siguientes categorías: pacientes no colonizados o susceptibles (P_s), pacientes colonizados (P_c), pacientes infectados (P_i), enfermeras no colonizadas o susceptibles (E_s), enfermeras colonizadas (E_c), médicos no colonizados o susceptibles (M_s) y médicos colonizados (M_c).

La transición entre un estado y otro vendrá regida por las relaciones funcionales y éstas dependerán de los parámetros utilizados. Estos parámetros son los siguientes:

(1) La unidad temporal de contacto t . Las 24 horas del día se dividirán en N periodos, cada uno de ellos de duración t . Se considerarán tres turnos de personal, cada uno de ellos de 8 horas de duración: turno de mañana (8:00-16:00), turno de tarde (16:00-24:00), y turno de noche (24:00-8:00).

(2) Las probabilidades de transmisión (por unidad temporal de contacto) entre los diferentes individuos, que vienen definidas por la tasa de contagio o coeficiente de transmisión de *A. baumannii*. Las consideradas en este trabajo son las siguientes:

- i. La probabilidad de transmisión de paciente colonizado a enfermera (resp. médico): pt_{pce} (resp. pt_{pcm}).
- ii. La probabilidad de transmisión de paciente infectado a enfermera (resp. médico): pt_{pie} (resp. pt_{pim}).
- iii. La probabilidad de transmisión de enfermera colonizada a enfermera susceptible (resp. médico susceptible): pt_{cee} (resp. pt_{cem}).
- iv. La probabilidad de transmisión de médico colonizado a médico susceptible: pt_{mme} .
- v. La probabilidad de transmisión de objeto contaminado a paciente susceptible: pt_{op} .
- vi. La probabilidad de transmisión de objeto contaminado a enfermera susceptible (resp. médico susceptible): pt_{oe} (resp. pt_{om}).
- vii. La probabilidad de transmisión de enfermera colonizada (resp. médico colonizado) a paciente susceptible: pt_{cep} (resp. pt_{mp}).

Estas probabilidades se consideran independientes del estado en el que se encuentren los pacientes o el personal sanitario: dependerán única y exclusivamente de la duración del contacto entre el colonizado y el susceptible y, por lo tanto, serán idénticas para todos los individuos de una cierta clase.

(1) Probabilidad de infección de un paciente colonizado (por unidad temporal de contacto), pi , que dependerá del es-

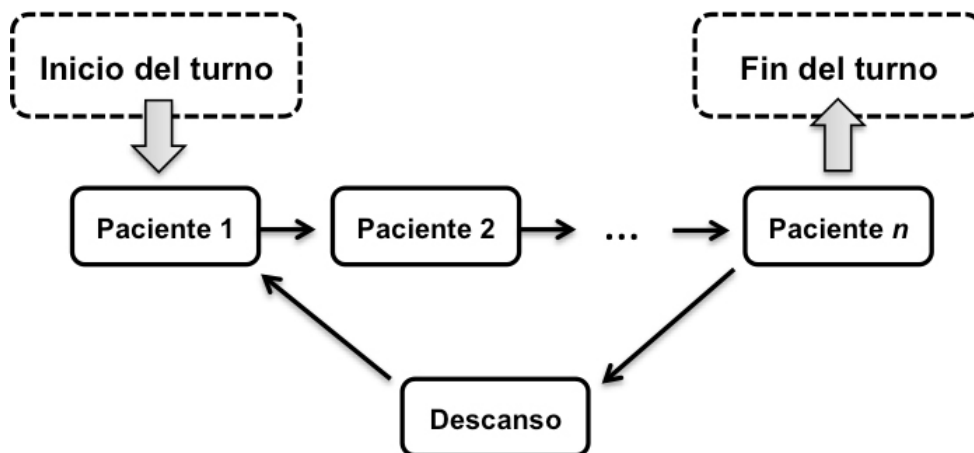


Figura 1 Esquema representativo del turno laboral de una enfermera que tiene asignado un grupo de n pacientes. Dichos pacientes serán tratados de manera cíclica y durante un periodo de tiempo que variará de unos a otros dependiendo del estado en el que se encuentre cada paciente. Finalizará cada ciclo con un periodo de descanso.

tado del paciente y de las técnica invasivas utilizadas sobre el mismo.

(2) Probabilidad de descontaminación (por unidad temporal de contacto) del personal sanitario colonizado que dependerá de las medidas higiénicas llevadas a cabo tras haber estado en contacto con un paciente (pd_p) o con otro miembro del personal sanitario (pd_{ps}).

(3) Probabilidad de recuperación (por unidad temporal de contacto), pr , del paciente infectado, que dependerá del tratamiento antimicrobiano y del estado de dicho paciente.

Por otra parte se realizarán las siguientes suposiciones adicionales:

(1) Cada enfermera se encargará exclusivamente del grupo de n pacientes que tiene asignado, de manera que el tiempo de atención a cada uno de ellos dependerá del estado del mismo. La atención a los pacientes se realizará de manera cíclica y siempre en el mismo orden, finalizando cada ciclo con un periodo de descanso (figura 1). Por su parte, cada médico atenderá a los grupos de pacientes asignados a un número determinado de enfermeras de forma que cada paciente recibirá la asistencia de un único médico, produciéndose dicha atención dos veces en cada turno (figura 2).

(2) El personal sanitario iniciará su turno laboral siempre en situación de no colonizado.

(3) Los pacientes los clasificaremos en dos tipos atendiendo a tres condicionantes: los factores basales (edad, sexo, enfermedad crónica, índice APACHE), la exposición a procedimientos invasivos (sonda nasogástrica, traqueotomía, drenajes quirúrgicos, ventilación mecánica, catéter venoso central, sonda urinaria), y el tratamiento antimicrobiano recibido (moderado o alto). Así hablaremos de pacientes predispuestos a la infección (aquellos con factores basales propicios para la infección, so-

metidos a varios procedimientos invasivos y que se encuentran bajo un tratamiento antimicrobiano fuerte) y de pacientes no predispuestos a la infección (aquellos cuyos factores basales son adecuados, sometidos a pocos procedimientos invasivos y con un tratamiento antimicrobiano moderado o nulo).

Determinación de las relaciones funcionales. El modelo se basa en el uso de un autómata celular cuyas principales características son las siguientes:

- Cada célula representa un individuo: paciente o personal sanitario.
- Cada célula se encuentra en cada instante de tiempo en uno de los cuatro estados posibles: no colonizado (paciente o personal sanitario), colonizado (paciente o personal sanitario), infectado (paciente), o muerto (paciente).
- La vecindad de cada célula varía con el tiempo y está formada por aquellos individuos con los que se está en contacto durante la unidad temporal correspondiente.
- Las relaciones funcionales se traducen en la llamada función de transición local del autómata celular que será distinta según los estados de tránsito. Así se tienen las siguientes reglas de transición (figura 3):

1) Un paciente no colonizado pasa a estar colonizado con probabilidad pt_{ep} (resp. pt_{mp}) al entrar en contacto con una enfermera (resp. médico) colonizado. Asimismo, se colonizará con probabilidad pt_{op} si entra en contacto con un objeto contaminado.

2) Una enfermera (resp. médico) no colonizada pasará a estar colonizada con probabilidad pt_{pce} ó pt_{pie} (resp. pt_{pcm} ó pt_{pim}) cuando entre en contacto con un paciente colonizado o infectado, con probabilidad pt_{ce} (resp. pt_{em}) cuando entre en contacto con una enfermera colonizada, con probabilidad pt_{me} (resp. pt_{mm}) cuando entre en contacto con un médico colonizado, o con probabilidad pt_{oe} (resp. pt_{om}) cuando entre en contacto con un objeto colonizado.

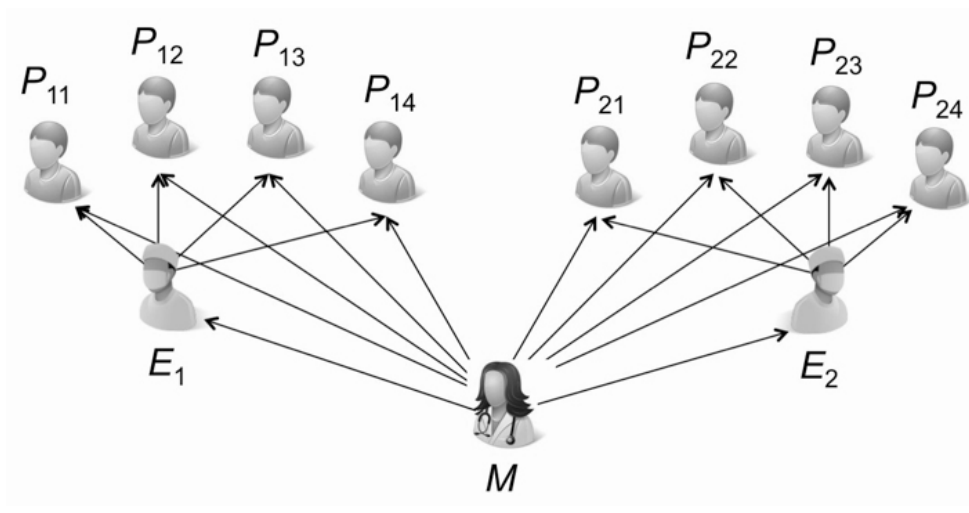


Figura 2 Organigrama simplificado de la atención clínica recibida por cada paciente. Una misma enfermera se ocupará de un mismo grupo de pacientes durante su turno de trabajo, y un mismo médico se ocupará de un mismo grupo de pacientes (correspondientes a varias enfermeras) durante su turno de trabajo.

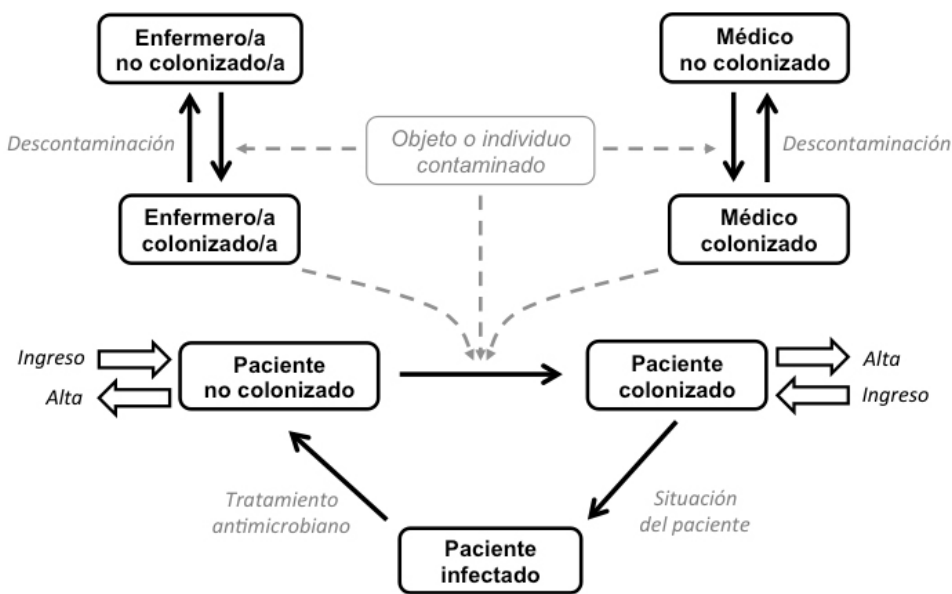


Figura 3 Diagrama de flujo representando las transiciones entre los diferentes estados de la población (pacientes y personal sanitario).

- 3) Un paciente colonizado se infectará con probabilidad p_i .
- 4) El personal sanitario se descontaminará con probabilidad pd_p (resp. pd_{ps}) después de entrar en contacto con un paciente (resp. personal sanitario).
- 5) Un paciente infectado se recuperará con probabilidad pr una vez que se haya iniciado el tratamiento antimicro-

biano. En este caso, una vez recuperado, el paciente volverá a encontrarse en estado de susceptible

RESULTADOS

Características generales de las simulaciones. Se han llevado a cabo múltiples simulaciones partiendo de diferentes

Tabla 2		Distribución del trabajo en cada turno del personal sanitario bajo diferentes condiciones en relación al número de pacientes a atender y al tipo de estos.		
n	Porcentaje de predispuestos	Unidades de contacto de enfermera (por turno)	Unidades de contacto de médico (por turno)	
4	50%	24 (con pacientes)	8 (con pacientes)	
		8 (con personal sanitario)	24 (con personal sanitario)	
	75%	28 (con pacientes)	8 (con pacientes)	
		4 (con personal sanitario)	24 (con personal sanitario)	
	100%	32 (con pacientes)	8 (con pacientes)	
		0 (con personal sanitario)	24 (con personal sanitario)	
3	33%	16 (con pacientes)	6 (con pacientes)	
		16 (con personal sanitario)	26 (con personal sanitario)	
	66%	20 (con pacientes)	6 (con pacientes)	
		12 (con personal sanitario)	26 (con personal sanitario)	
	100%	24 (con pacientes)	6 (con pacientes)	
		8 (con personal sanitario)	26 (con personal sanitario)	
2	50%	12 (con pacientes)	4 (con pacientes)	
		20 (con personal sanitario)	28 (con personal sanitario)	
	100%	16 (con pacientes)	4 (con pacientes)	
		16 (con personal sanitario)	28 (con personal sanitario)	

condiciones iniciales tanto desde el punto de vista de la topología considerada como de los parámetros involucrados.

Desde el punto de vista de la topología de la red, consideraremos que el número total de pacientes en la unidad de cuidados intensivos es de 24. Se han tenido en cuenta tres posibles escenarios:

- 1) Escenario I: cada enfermera atiende a $n = 4$ pacientes en cada turno.
- 2) Escenario II: cada enfermera atiende a $n = 3$ pacientes en cada turno.
- 3) Escenario III: cada enfermera atiende a $n = 2$ pacientes en cada turno.

En cada uno de ellos un médico prestará atención a los pacientes asignados a dos enfermeras, y además se considerarán distintas variantes de cada escenario atendiendo al porcentaje de pacientes predispuestos a la infección (50%, 75% y 100% en el escenario I, 33%, 66% y 100% en el escenario II, 50% y 100% en el escenario III).

Se ha considerado como unidad temporal de contacto a $t = 15$ minutos, de manera que un día completo estará formado por $N = 96$ unidades temporales de contacto (32 unidades de contacto por turno). Supondremos que cada enfermera realizará 4 ciclos de atención a sus pacientes asignados en cada turno, de manera que en cada uno de esos ciclos los pacientes no predispuestos a la infección necesitarán 1 unidad de contacto mientras que los pacientes predispuestos a la infección requerirán de 2 unidades de contacto para su cuidado. Por otra parte cada médico atenderá a cada paciente 2 veces por turno

y dedicará una unidad de contacto en cada visita. En la tabla 2 se muestra la planificación de trabajo en cada uno de los casos considerados.

Todas las simulaciones realizadas se corresponden a un periodo de tiempo de 90 días (8640 unidades de contacto).

Determinación de los parámetros involucrados en el modelo. Los valores de los parámetros se muestran en la tabla 3. La probabilidad de transmisión de objetos contaminados a pacientes, médicos y enfermeras se suponen todas ellas iguales y el valor considerado se ha obtenido a partir de un estudio clínico¹². El valor de la probabilidad de transmisión del personal sanitario a paciente no colonizado sigue lo establecido en¹³, de manera que supondremos que dicha probabilidad es igual a la probabilidad de transmisión de paciente colonizado a enfermera. Asimismo consideramos que las probabilidades de transmisión entre el personal sanitario son todas idénticas e iguales al doble de la probabilidad de transmisión entre el personal sanitario y los pacientes. Además suponemos que las probabilidades de transmisión entre el personal sanitario y los pacientes infectados son menores (factor de proporcionalidad 0.6) que las probabilidades de transmisión entre el personal sanitario y los pacientes colonizados.

Por otra parte, la probabilidad de infección de un paciente colonizado se ha obtenido del trabajo⁶. La probabilidad de descontaminación del personal sanitario tras haber estado con un paciente se estima según el parámetro establecido por Cooper et al.¹⁴ y suponemos que se reduce a la mitad dicha probabilidad si el contacto se ha producido con otro miembro del personal sanitario. La probabilidad de recuperación siguiendo un

Tabla 3		Valores de los parámetros.	
Parámetro	Descripción	Valor	Fuente
t	Unidad temporal de contacto	15 minutos	Supuesto
N	Unidades temporales de contacto en que se divide un día	96	Supuesto
T_E	Unidades temporales de contacto necesarias para atender a un paciente por parte de una enfermera	2 (Paciente predispuesto) 1 (Paciente no predispuesto)	Supuesto
T_M	Unidades temporales de contacto necesarias para atender a un paciente por parte de un médico	1 (Paciente predispuesto) 1 (Paciente no predispuesto)	Supuesto
ρt_{pce}	Probabilidad de transmisión de paciente colonizado a enfermera	$= \rho t_{ep}$	Supuesto
ρt_{pie}	Probabilidad de transmisión de paciente infectado a enfermera	$= 0.6 \rho t_{ep}$	Supuesto
ρt_{pcm}	Probabilidad de transmisión de paciente colonizado a médico	$= \rho t_{mp}$	Supuesto
ρt_{pim}	Probabilidad de transmisión de paciente infectado a médico	$= 0.6 \rho t_{mp}$	Supuesto
ρt_{ee}	Probabilidad de transmisión entre enfermeras	$= 2 \rho t_{ep}$	Estimado
ρt_{em}	Probabilidad de transmisión de enfermera a médico	$= \rho t_{ee}$	Estimado
ρt_{mm}	Probabilidad de transmisión entre médicos	$= \rho t_{ee}$	Estimado
ρt_{op}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a paciente	0.128548 (por día)	Estimado ¹²
ρt_{oe}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a enfermeras	0.128548 (por día)	Estimado ¹²
ρt_{om}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a médicos	0.128548 (por día)	Estimado ¹²
ρt_{ep}	Probabilidad de transmisión de enfermeras a pacientes	0.01078	13
ρt_{mp}	Probabilidad de transmisión de médicos a pacientes	$= 0.33 \rho t_{ep}$	Estimado
ρi	Probabilidad de infección de un paciente colonizado	0.00013 (Paciente predispuesto) 0.00008 (Paciente no predispuesto)	Estimado ⁶
ρd_p	Probabilidad de descontaminación tras haber estado en contacto con un paciente	0.6	14
ρd_{ps}	Probabilidad de descontaminación tras haber estado en contacto con personal sanitario	$= 0.5 \rho d_p$	Estimado
ρr	Probabilidad de recuperación	0.28 (Paciente predispuesto) 0.84 (Paciente no predispuesto)	Estimado ⁴

tratamiento antimicrobiano es estimada teniendo en cuenta el trabajo debido a Bou et al.⁴.

El número de pacientes inicialmente colonizados se estima en 4 (el 16.66% del total), de tal manera que estos se distribuyen de manera aleatoria entre la población sanitaria; se supone que no existe ningún paciente infectado y que todo el personal sanitario se encuentra inicialmente descontaminado.

Resultados de las simulaciones. En la figura 4 se mues-

tra la evolución temporal del número de pacientes colonizados teniendo en cuenta los diferentes escenarios y los distintos porcentajes de pacientes colonizados inicialmente (tanto predispuestos como no predispuestos). Los parámetros considerados en estas simulaciones se ajustan a lo establecido en la tabla 2.

En la figura 5 se refleja la evolución temporal del número de pacientes colonizados e infectados considerando (sin pérdida de generalidad) la situación establecida en el escenario I. En

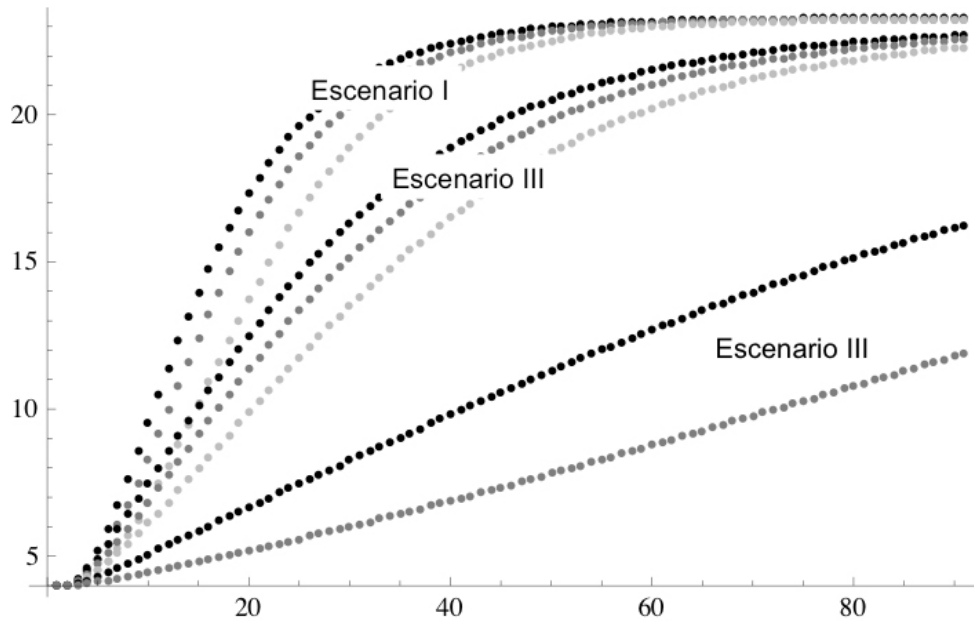


Figura 4 Evolución del número de pacientes colonizados bajo diferentes condiciones relativas al número de personal sanitario (escenario I: 4 pacientes por enfermera, 8 pacientes por médico; escenario II: 3 pacientes por enfermera, 6 pacientes por médico; escenario III: 2 pacientes por enfermera, 4 pacientes por médico) y al porcentaje inicial de pacientes colonizados (escenario I: 50%, 75% y 100%; escenario II: 33%, 66% y 100%; escenario III: 50% y 100%).

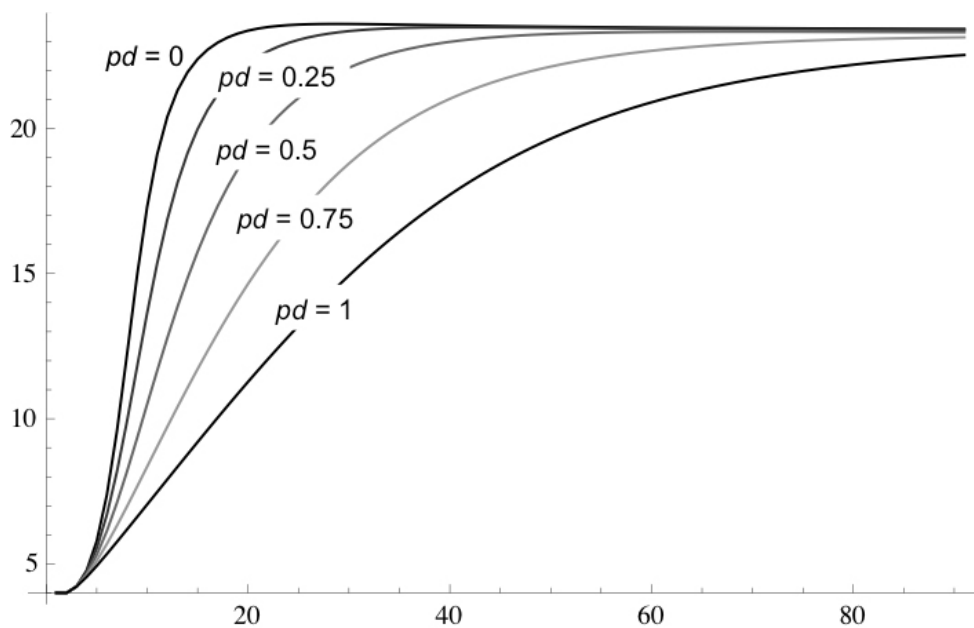


Figura 5 Evolución del número de pacientes colonizados bajo diferentes condiciones relativas a las medidas de higiene tomadas por el personal sanitario. Los parámetros considerados son $pd = 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1$.

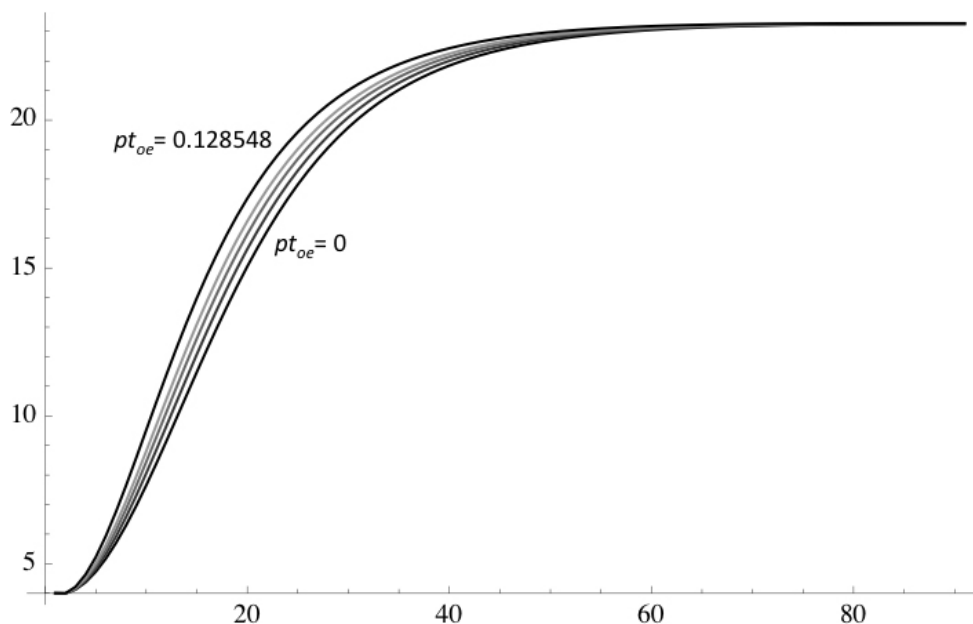


Figura 6 Evolución del número de pacientes colonizados bajo diferentes condiciones relativas a la contaminación de objetos por *Acinetobacter baumannii*. Los parámetros considerados son $pt_{oe} = 0.128548, 0.075, 0.050, 0.025, 0$.

estas simulaciones se varía la probabilidad de descontaminación del personal sanitario, de tal manera que se consideran los siguientes valores $pd = 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1$. Similares resultados se obtienen si se consideran otros escenarios.

6) Finalmente, en la figura 6 se muestra la evolución temporal del número de pacientes colonizados cuando se varían los índices de descontaminación ambiental de manera que afectan a las probabilidades de transmisión desde un objeto a un individuo. Los valores considerados son los siguientes: $pt_{oe} = pt_{om} = 0.128548, 0.075, 0.050, 0.025, 0$.

DISCUSIÓN

Existen numerosos trabajos empíricos analizando el impacto que han tenido diferentes medidas de control y prevención en el desarrollo de brotes por *A. baumannii* en unidades de cuidados intensivos. Dada su naturaleza, estos trabajos se circunscriben a ambientes muy concretos con sus propias particularidades y características. Los resultados obtenidos en los mismos se pueden extrapolar con las correspondientes correcciones y determinan que diversos factores tales como unos cuidadosos hábitos higiénicos, tanto del personal sanitario como del ambiente, unidos a una cuidadosa planificación del trabajo del personal sanitario ayuda a prevenir y controlar los brotes por *A. baumannii*.

Aunque la validez de los resultados obtenidos en dichos trabajos empíricos está fuera de toda duda, desde un punto de vista formal parece necesaria la corroboración de tales consecuencias (con independencia de las condiciones en las que se

realice el estudio). Así, la modelización matemática y el análisis formal de las simulaciones obtenidas sobre el comportamiento de un brote de *A. baumannii* nos permiten extraer consecuencias lógicas sobre, entre otras cosas, las medidas de prevención y control. Asimismo, el desarrollo de los modelos matemáticos puede mejorar el conocimiento sobre los mecanismos de propagación de este tipo de brotes infecciosos.

En este trabajo se ha desarrollado un modelo matemático de naturaleza discreta basado en el uso de los denominados autómatas celulares. Este modelo permite la simulación de un brote por *A. baumannii* teniendo en cuenta las características individuales de cada uno de los actores que intervienen en el sistema: personal sanitario (enfermeras y médicos), pacientes y objetos. Imponiendo diferentes condiciones iniciales (número de pacientes, número de enfermeras y médicos y su distribución entre los pacientes) y diferentes valores para los parámetros (probabilidades de transmisión, infección, descontaminación y recuperación) se han obtenido diferentes simulaciones, a partir de las cuales se han extraído importantes conclusiones.

El efecto combinado de la distribución de enfermos entre el personal sanitario y el número inicial de pacientes colonizados (tanto predispuestos a la infección como no predispuestos) fue analizado mediante múltiples simulaciones en las que se hizo variar tanto el porcentaje de pacientes colonizados inicialmente como las ratios enfermera/pacientes y médico/pacientes. Todas las simulaciones obtenidas presentan el mismo comportamiento y éste se puede observar en la figura 4. Estos resultados nos indican que la dinámica del brote por *A. baumannii* se ralentiza si el número de pacientes por enfermera y

médico decrece: el número de pacientes colonizados crece más rápidamente en las condiciones establecidas en el escenario I (4 pacientes por enfermera y 8 por médico) que en las condiciones impuestas por el escenario II (3 pacientes por enfermera y 6 por médico), de manera que el crecimiento menor de la infección se produce cuando consideramos 2 pacientes por enfermera y 4 por médico (escenario III). Asimismo en estas simulaciones se puede comprobar que número de pacientes colonizados inicialmente influye en la evolución posterior: cuantos más pacientes colonizados inicialmente haya, más rápido se produce la propagación, independientemente del escenario en el que nos estemos moviendo.

El efecto que tienen los hábitos de higiene del personal sanitario sobre la dinámica del brote por *A. baumannii* se ha estudiado también y las simulaciones más representativas se muestran en la figura 5. En todas las simulaciones se consideran las mismas condiciones (escenario I con un 50% de pacientes inicialmente colonizados) y se varían las probabilidades de descontaminación tras estar en contacto con un paciente (pd). Como se puede observar, a medida que esta probabilidad sube, el crecimiento del número de pacientes colonizados se ralentiza.

Finalmente, el efecto de la descontaminación ambiental se ha tratado y se ha demostrado como al ir aumentando el índice de descontaminación de los objetos usados por el personal sanitario a la hora de la atención del paciente (pt_{om} , pt_{oe}) se reduce la velocidad de la propagación del brote. Así, en la figura 6, se puede observar este hecho aunque, bien es cierto, que dados los niveles de pacientes colonizados que se obtienen en cada caso, y comparándolos con los obtenidos en las simulaciones anteriores, se prueba que la descontaminación ambiental no es la medida que más significativamente reduce el número de pacientes colonizados.

El modelo propuesto no sólo nos permite formalizar matemáticamente los resultados que se derivan de otros estudios experimentales sino que también nos proporciona una herramienta para predecir el comportamiento de un determinado brote bajo unas condiciones específicas. Hasta donde llega nuestro conocimiento, éste es el único modelo que ha aparecido dedicado al estudio de la dinámica de un brote por *A. baumannii*, con lo que puede ser considerado como novedoso. No obstante, hay que indicar que existen modelos matemáticos que simulan el comportamiento de otras bacterias causantes de infecciones nosocomiales (*S. aureus* resistente a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina, etc.) aunque la mayor parte de éstos se encuentran basados en un paradigma matemático totalmente diferente: la dinámica viene regida por un sistema de ecuaciones diferenciales. Debido a ello, dichos modelos presentan algunos inconvenientes:

(1) No tienen en cuenta las interacciones locales entre los individuos y no es posible contemplar sus particularidades.

(2) Suponen que los individuos están homogéneamente distribuidos y conectados todos entre sí. Cuando se analiza la propagación de manera macroscópica los resultados obtenidos dan una aproximación aceptable de lo que ocurre en la realidad, aunque no es posible obtener resultados a escala micros-

cópica (evolución de cada uno de los individuos) que son de capital importancia en la gestión de una emergencia debida a un brote infeccioso.

Estas dos deficiencias que presentan los modelos basados en ecuaciones diferenciales pueden ser subsanadas con el modelo discreto basado en autómatas celulares presentado en este trabajo. En el mismo es posible tener en cuenta las características individuales de cada una de los individuos, así como considerar diferentes topologías de conexión e ir las cambiando con el tiempo. El comportamiento individualizado que nos proporciona el modelo propuesto de cada una de los individuos es de gran utilidad a la hora de trazar la dinámica de una infección una vez ocurrida y a partir de ello sacar conclusiones. Además es posible obtener predicciones en los primeros estados de una epidemia y simular medidas de control evaluando de esta manera su impacto.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León (proyecto GRS 748/A/13) y por la Fundación "Memoria D. Samuel Solórzano Barruso" de la Universidad de Salamanca.

CONFLICTOS DE INTERESES

No existen conflictos de intereses por parte de ningún autor firmante de este artículo

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Looveren M, Goossens H, ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 684-704.
2. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31: 4-9.
3. Asencio MA, Carranza R, Huertas M. Resistencia a antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente aislados en el Hospital General La Mancha Centro entre junio de 2009 y mayo de 2010. Rev Esp Quimioter 2012; 25: 183-8.
4. Bou R, Gomar S, Hervás F, Amorós A. Erradicación de un brote nosocomial de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multi-resistente tras el ajuste de cargas de trabajo y refuerzo de precauciones específicas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31: 584-9.
5. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. J Hosp Infect 2007; 65: 204-11.
6. García-Ortega L, Arch O, Pérez-Canosa C, Lupión C, González

- C, Rodríguez-Baño J. Control measures for *Acinetobacter baumannii*: a survey of Spanish hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 36-8.
7. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, Brusaferrò S, D'Alessandro D, Grillo OC et al. Trends, risk factors and outcomes of health-care-associated infections within the Italian network SPIN-UTI. *J Hosp Infect* 2013; 84: 52-8.
 8. Apisarnthanarak A, Rujanavech S, Luxamesathaporn P, Mundy LM. Intensified infection control measures to minimize the spread of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 445-7.
 9. Hong KB, Oh HS, Song JS, Lim JH, Kang DK, Son IS et al. Investigation and control of an outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 685-690.
 10. Fresnadillo-Martínez MJ, García-Sánchez E, García-Merino E, Martín-del-Rey A, Rodríguez-Encinas A, Rodríguez-Sánchez G et al. Modelos matemáticos en el estudio de la resistencia a los antimicrobianos. Perspectivas a partir de un metanálisis. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25: 172-9.
 11. Wolfram S. *A New Kind of Science*. Champaign, IL: Wolfram Media, 2002.
 12. Álvarez Lerma F, editor. *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. Madrid: Merck Sharp & Dohme de España, 1998.
 13. Hawkshead J, Bowles J, Figueroa J. Reduction in MDRA Transmission in an Adult ICU via a Multifaced Approach Including Universal Gown and Gloves. *Proc. SHEA* 2011; 2011, abstract 272.
 14. Cooper BS, Medley GF, Scott GM. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects. *J Hosp Infect* 1999; 43: 131-47.