

Original

Ángel Martín-del Rey¹
María García-Moro²
Enrique García-Sánchez³
Enrique García-Merino⁴
José Elías García-Sánchez^{1,5}

Simulación de la propagación de un brote por *Acinetobacter baumannii* en entornos hospitalarios

¹Universidad de Salamanca, Departamento de Matemática Aplicada
Instituto de Física Fundamental y Matemáticas, Salamanca.

²Universidad de Salamanca. Facultad de Farmacia, Salamanca.

³Universidad de Salamanca, Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Facultad de Medicina. Salamanca.

⁴IES Martínez Uribarri. Salamanca.

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

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* se han convertido en un hecho habitual y preocupante en los ambientes hospitalarios. Consecuentemente son de especial importancia aquellas aplicaciones que permitan no sólo simular la aparición y propagación de un brote, sino también evaluar las posibles medidas de control. El desarrollo de modelos matemáticos juega un papel decisivo en esta tarea.

Material y métodos. Se desarrolló un modelo matemático determinista basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, cuyas variables y parámetros fueron identificados a partir del conocimiento de la epidemiología y de las características de *A. baumannii*. Dicho modelo fue analizado cualitativamente e implementado computacionalmente.

Resultados. La implementación computacional del modelo teórico posibilitó obtener múltiples simulaciones a partir de diferentes condiciones iniciales. El análisis cualitativo de las mismas permitió definir de manera explícita las medidas de control más efectivas a la hora de controlar esta infección nosocomial.

Conclusiones. La herramienta desarrollada es de gran utilidad en la gestión (predicción del comportamiento y evaluación de contramedidas profilácticas) de brotes por *A. baumannii*. Se demuestra de manera teórica la eficacia de medidas higiénicas y de cribado.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*. Modelo matemático. Medidas de control y prevención. Infecciones hospitalarias.

Simulation of an outbreak of *Acinetobacter baumannii* in hospitals

ABSTRACT

Introduction. *Acinetobacter baumannii* infections have increased over time becoming a significant issue. Consequently, those applications that allow to predict the evolution of an outbreak and the relevance of the different control methods, are very important. The design of mathematical models plays a central role in this topic.

Material and methods. Development of a deterministic mathematical model based on ordinary differential equations whose variables and parameters are defined upon the basis of knowledge of the epidemiology and characteristics of *A. baumannii*. This model is analyzed from a qualitative point of view and, also, its computational implementation is derived.

Results. Several simulations were obtained developed from different initial conditions. The qualitative analysis of these simulations provides formal evidence of most effective control measures.

Conclusions. The implementation of the computational model is an extremely useful tool in terms of managing *A. baumannii* outbreaks. There is mathematical proof of the fact that the observance of efficient hygiene and screening rules reduces the number of infected patients.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, mathematical model, control and prevention measures, hospital infections.

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

INTRODUCCIÓN

El género *Acinetobacter* pertenece a la familia *Moraxellaceae* dentro del orden de las *Pseudomonadales*, siendo más de 25 las especies descritas dentro de dicho género. La más importante en patología humana es *A. baumannii* ya que suele encontrarse implicada en brotes infecciosos nosocomiales. De hecho, aunque en las últimas décadas las infecciones nosocomiales debidas a *A. baumannii* ocurrían de manera ocasional, en los últimos años se está convirtiendo en un importante patógeno nosocomial. Se encuentra caracterizado especialmente por sus cualidades como bacteria oportunista y resistente a la acción de los antimicrobianos, afectando fundamentalmente a pacientes en situación crítica que se encuentran sometidos a procedimientos invasivos tales como vías centrales y periféricas, ventilación mecánica, etc. En Estados Unidos según el CDC el 80% de las infecciones por *Acinetobacter* son debidas a *A. baumannii*¹. Este gramnegativo oportunista está implicado en las unidades de cuidados intensivos neumonías asociadas a ventilación mecánica, infecciones de piel y partes blandas incluidas heridas, infecciones del tracto urinario, meningitis y bacteremia². Para la OMS es crítica la necesidad de obtener nuevos antimicrobianos para tratar las infecciones por esta bacteria³.

Acinetobacter es una especie ubicua en la naturaleza encontrándose en multitud de objetos, animales y humanos. En este último caso, *A. Baumannii* se ha aislado en la piel (axilas, ingles, fosa antecubital, pliegues interdigitales y área perineal fundamentalmente), cavidad oral, tracto respiratorio superior y recto.

La propagación de *Acinetobacter* se produce a través de las manos del personal sanitario desde objetos inertes del ámbito hospitalario o desde el reservorio formado por los pacientes colonizados e infectados. Los principales factores que favorecen la colonización de los pacientes y trabajadores en el ambiente sanitario son los siguientes: el estado clínico de los pacientes y la duración de su estancia, el uso de técnicas invasivas y la presión antimicrobiana, la concentración y planificación del trabajo del personal sanitario, y los procedimientos higiénicos implementados.

La prevención y el control de los brotes por *Acinetobacter* se encuentran fuertemente condicionados por tres características fundamentales de esta bacteria: su prolongada supervivencia en el ambiente hospitalario, su resistencia a los antimicrobianos y su transmisión por contacto (manos, instrumental, equipamiento) que favorece la colonización.

Existen múltiples trabajos de naturaleza empírica en los que se analiza la repercusión de diferentes medidas para el control y prevención de estos brotes⁴⁻⁶: establecimiento de medidas de higiene, gestión laboral del personal sanitario, control de los pacientes colonizados, planificación de los tratamientos antimicrobianos. Los resultados obtenidos en dichos trabajos varían sensiblemente de unos a otros ya que se encuentran condicionados por el lugar de realización, la tipología de los pacientes estudiados, la metodología utilizada, etc.

Existen multitud de modelos matemáticos propuestos en la literatura científica para estudiar la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. o *Clostridium difficile*⁷⁻⁹, aunque hay muy pocos desarrollados para el análisis del comportamiento de *A. baumannii*. De hecho, hasta donde llega nuestro conocimiento se han propuesto cuatro modelos dignos de mención: dos de ellos son modelos deterministas basados en ecuaciones diferenciales ordinarias^{10,11}, mientras que los otros dos son modelos estocásticos basados en cadenas de Markov¹² y autómatas celulares¹³, respectivamente. En el modelo propuesto por Wang et al.¹⁰ se demostraba que la proporción enfermeras-pacientes juega un papel fundamental para el control de la infección en ambientes relativamente limpios, mientras que en aquellos con gran presión colonizadora, las mejores medidas son las higiénicas. Doan et al.¹¹ propusieron una modificación del anterior estudiando la exposición a los antibióticos. Los resultados obtenidos en ambos modelos son importantes y corroboran lo estimado a partir de estudios empíricos, pero presentan sus limitaciones: en el trabajo de Wang et al. sólo se considera la colonización y no la infección, mientras que en el trabajo de Doan et al. no se distinguen entre pacientes y personal sanitario.

Nuestro objetivo es diseñar un nuevo modelo matemático que solvete las deficiencias presentadas por los dos anteriores, de manera que la demostración teórica de la eficacia de las diferentes medidas profilácticas se encuentre basada en un modelo lo más realista posible. Así, se distinguirá entre pacientes y personal sanitario (enfermeras y médicos) y se tendrán en cuenta diferentes estados clínicos: colonizados, no colonizados, infectados y pacientes dados de alta. Este modelo será de naturaleza determinista y basado en un sistema de nueve ecuaciones diferenciales ordinarias, y su desarrollo se basará en el modelo individual y estocástico desarrollado previamente por los autores¹³.

Consecuentemente los objetivos de este trabajo son dos: por una parte predecir de manera eficaz el comportamiento de la dinámica de un brote de *A. baumannii* en el ambiente hospitalario teniendo en cuenta el mayor número de condicionantes posible, y por otro demostrar de manera formal la eficacia de las diferentes medidas de control y prevención que se derivan de los estudios empíricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del modelo matemático. El modelo matemático desarrollado para simular la dinámica de un brote por *A. baumannii* es un modelo determinista basado en el uso de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se trata además de un modelo compartimental en el que la población se clasifica en varios grupos o estados mutuamente excluyentes: pacientes no colonizados (P_s), pacientes colonizados (P_c), pacientes infectados (P_i), pacientes dados de alta (P_d), pacientes muertos (P_m), enfermeras no colonizadas (E_s), enfermeras colonizadas (E_c), médicos no colonizados (M_s) y médicos colonizados (M_c).

La dinámica del modelo se articula teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

(1) La unidad de tiempo, t , se mediará en horas.

(2) El número total de camas será B , de manera que el número total de pacientes ingresados será siempre inferior a B :

$$P_S(t) + P_C(t) + P_I(t) \leq B.$$

(3) 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.

(4) 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_{EE} (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.

(5) Un paciente colonizado se infectará con probabilidad pi .

(6) El personal sanitario (médicos y enfermeras) se descontaminará con probabilidad pd .

(7) Un paciente infectado se recuperará con probabilidad pr una vez que se haya iniciado el tratamiento antimicrobiano. En este caso, una vez recuperado de la infección causada por *A. baumannii*, el paciente volverá a encontrarse en estado de susceptible (y seguirá estando ingresado debido a su cuadro clínico original) con probabilidad prs o será dado de alta (si está también recuperado de su cuadro clínico original) con probabilidad $1-prs$.

(8) Un paciente sano (no colonizado) o colonizado (no infectado) será dado de alta (al estar recuperado del cuadro clínico que le llevó a ingresar en la unidad de cuidados intensivos) con probabilidad prc .

(9) El número total de pacientes que ingresan viene definido por la variable $A(t)$ de manera que una porción cl de estos se encontrarán colonizados. Consideraremos además que el número de nuevos ingresos será igual al número de pacientes que han sido dados de alta o que han muerto:

$$A(t) = (1 - pr \cdot prs) \cdot P_I(t) + prc \cdot (P_C(t) + P_S(t)).$$

(10) Los diferentes actores del sistema (pacientes, personal sanitario y objetos) entrarán en contacto entre sí según unas determinadas funciones dependientes del tiempo: $c_{EP}(t)$: contacto entre enfermeras y pacientes; $c_{MP}(t)$: contacto entre médicos y

Parámetro	Descripción	Valor	Fuente
t	Unidad temporal de contacto	1 día	Supuesto
pt_{PCE}	Probabilidad de transmisión de paciente colonizado a enfermera	$= pt_{EP}$	Supuesto
pt_{PIE}	Probabilidad de transmisión de paciente infectado a enfermera	$= 0.6 pt_{EP}$	Supuesto
pt_{PCM}	Probabilidad de transmisión de paciente colonizado a médico	$= pt_{MP}$	Supuesto
pt_{PIM}	Probabilidad de transmisión de paciente infectado a médico	$= 0.6 pt_{MP}$	Supuesto
pt_{EE}	Probabilidad de transmisión entre enfermeras	$= 2 pt_{EP}$	Estimado
pt_{EM}	Probabilidad de transmisión de enfermera a médico	$= pt_{EE}$	Estimado
pt_{ME}	Probabilidad de transmisión de médico a enfermera	$= pt_{EE}$	Estimado
pt_{MM}	Probabilidad de transmisión entre médicos	$= pt_{EE}$	Estimado
pt_{OP}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a paciente	0.128548 (por día)	Estimado referencia ¹⁴
pt_{OE}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a enfermeras	0.128548 (por día)	Estimado referencia ¹⁴
pt_{OM}	Probabilidad de transmisión de objetos contaminados a médicos	0.128548 (por día)	Estimado referencia ¹⁴
pt_{EP}	Probabilidad de transmisión de enfermeras a pacientes	0.01078	Referencia ¹⁵
pt_{MP}	Probabilidad de transmisión de médicos a pacientes	$= 0.33 pt_{EP}$	Estimado
pi	Probabilidad de infección de un paciente colonizado	0.00008	Estimado referencia ¹⁶
pd	Probabilidad de descontaminación tras haber estado en contacto con un paciente	0.6	Referencia ¹⁷
pr	Probabilidad de recuperación	[0.28, 0.84]	Estimado referencia ¹⁸
prs	Tasa de reincorporación al estado de susceptible	0.5	Estimado
prc	Probabilidad de dar de alta a un paciente colonizado (no infectado)	0.0357	Estimado
cl	Tasa de nuevos ingresos colonizados	0.01	Estimado

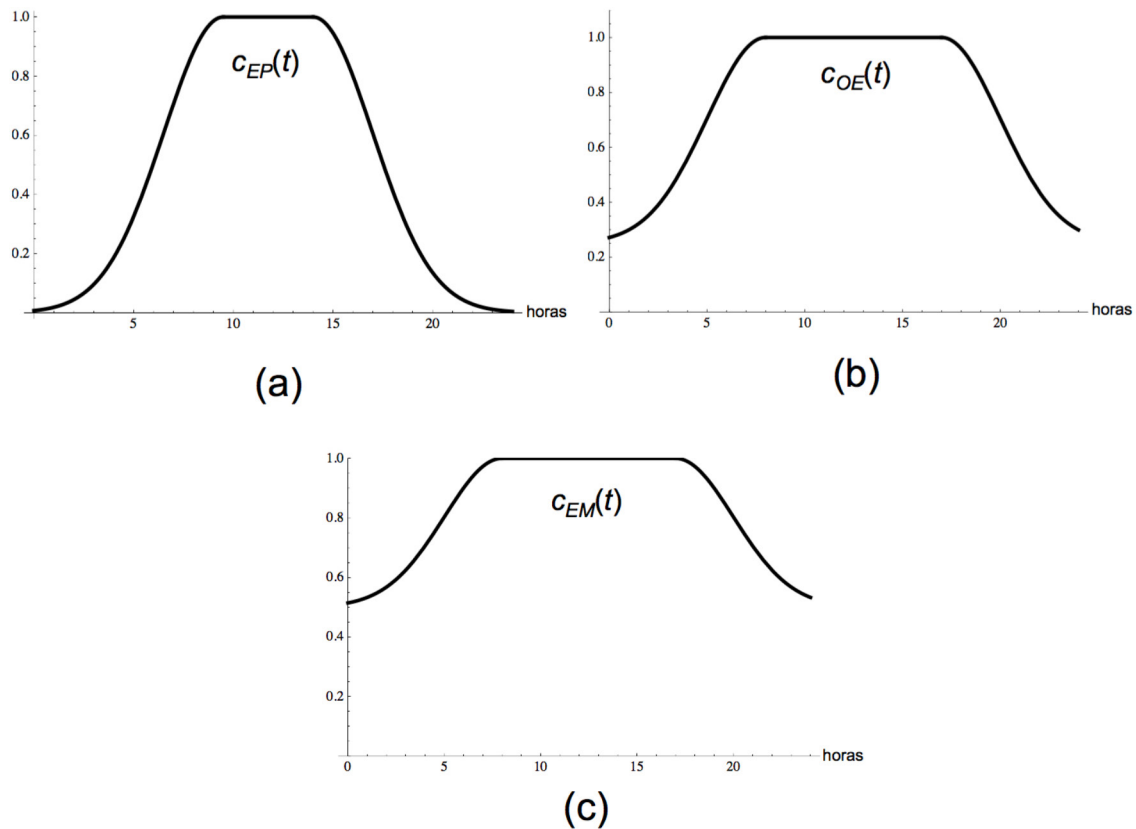


Figura 1 Funciones que determinan el contacto entre enfermeras y pacientes, objetos y pacientes, objetos y personal sanitario, y entre el personal sanitario.

pacientes; $c_{OP}(t)$: contacto entre objetos y pacientes; $c_{OE}(t)$: contacto entre objetos y enfermeras; $c_{OM}(t)$: contacto entre objetos y médicos; $c_{EM}(t)$: contacto entre enfermeras y médicos; $c_{EE}(t)$: contacto entre enfermeras, y $c_{MM}(t)$: contacto entre médicos.

En el apéndice 1 se encuentra detallado de manera explícita el sistema de ecuaciones diferenciales que rige este modelo.

Estimación de los parámetros. Los valores de los parámetros utilizados en el modelo se encuentran referenciados en la tabla 1. La mayor parte de estos valores se han obtenido a partir de una revisión de la bibliografía existente, mientras que otros han sido estimados a partir de las características del modelo.

Los contactos entre los pacientes, el personal sanitario y los objetos dependerán de una serie de funciones que dependen del tiempo y que presentan un comportamiento periódico de manera diaria (figura 1). Su formulación matemática aparece en el apéndice 2. Se está suponiendo que el contacto entre los diferentes actores del modelo se produce con mayor intensidad en las horas centrales del día (de 8-9 de la mañana a 17 de la tarde), de manera que fuera de ese intervalo las tasas de contacto son menores. Además consideraremos lo siguiente:

(1) El contacto entre médico y paciente será un tercio infe-

rior al contacto entre enfermera y paciente: $c_{MP}(t) = 0.33 \cdot c_{EP}(t)$.

(2) No se harán distinciones a la hora de considerar el contacto entre el personal sanitario entre sí: $c_{EM}(t) = c_{EE}(t) = c_{MM}(t)$.

(3) Análogamente supondremos que $c_{OE}(t) = c_{OM}(t)$.

(4) El contacto entre objetos y pacientes debe ser algo inferior al contacto entre enfermeras y pacientes ya que la mayor parte de las manipulaciones se realizan a través del instrumental. Consecuentemente $c_{OP}(t) = 0.95 \cdot c_{EP}(t)$.

RESULTADOS

Características generales de las simulaciones. Se han llevado a cabo múltiples simulaciones partiendo de diferentes condiciones iniciales, de manera que se han ido variando los siguientes parámetros: las funciones contacto $c_{EP}(t)$, $c_{OE}(t)$ y $c_{EM}(t)$, la tasa de nuevos ingresos colonizados cl , la tasa de descontaminación del personal sanitario pd , y el número de pacientes inicialmente colonizados.

Se ha considerado como unidad temporal de contacto a $t = 1$ hora de manera que todas las simulaciones se corresponden a un periodo de tiempo de una semana (168 unidades temporales).

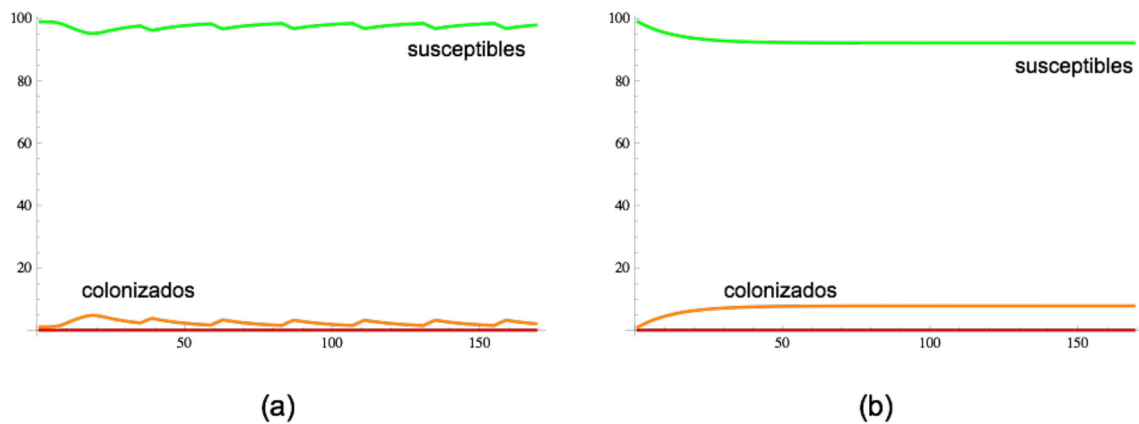


Figura 2 (a) Evolución temporal del número de pacientes susceptibles y colonizados cuando se supone que los contactos no son homogéneos. (b) Evolución temporal del número de pacientes susceptibles y colonizados cuando suponemos que las funciones que determinan los contactos son homogéneas y constantes.

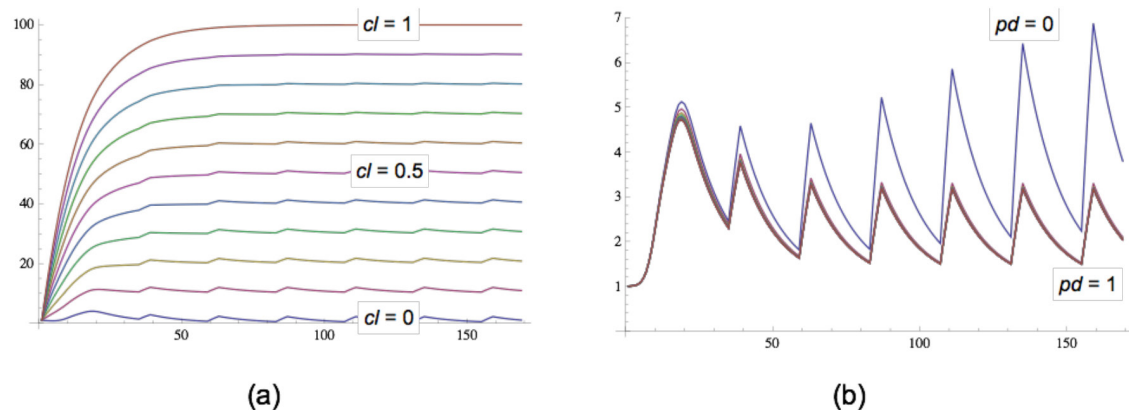


Figura 3 (a) Evolución del número de pacientes colonizados cuando se hace variar la tasa de ingreso de pacientes colonizados (cl). (b) Evolución temporal del número de pacientes colonizados cuando se hace variar la tasa de descontaminación del personal sanitario (pd).

En todas las simulaciones supondremos que el número de camas es $B = 100$, el número de enfermeras es 25 y el número de médicos 5. Además supondremos que, inicialmente, existe un único paciente colonizado y el resto es susceptible.

Finalmente, el valor de los parámetros involucrados en el modelo vienen definidos en la tabla 1.

Resultados de las simulaciones. En la figura 2 se muestra la evolución temporal del número de pacientes susceptibles, colonizados e infectados teniendo en cuenta dos escenarios: uno homogéneo y otro no homogéneo. En la figura 2(a) se supone que el contacto entre los pacientes, el personal sanitario y los objetos no es homogéneo y viene dado por las funciones $C_{EP}(t)$, $C_{OE}(t)$ y $C_{EM}(t)$ definidas anteriormente. En la figura 2(b)

se supone que los contactos entre los diferentes actores son homogéneos y constantes, esto es: $C_{EP}(t) = C_{OE}(t) = C_{EM}(t) = 1$.

En la figura 3(a) se refleja la evolución temporal del número de pacientes colonizados cuando se varía la tasa de nuevos ingresos colonizados. Así se supone que $cl = 0, 0.1, 0.2, 0.3, \dots, 0.9, 1$. Finalmente, en la figura 3B se muestra la evolución del número de pacientes colonizados cuando lo que varía es la tasa de descontaminación del personal sanitario: $pd = 0, 0.1, \dots, 0.9, 1$.

DISCUSIÓN

El contacto entre los pacientes susceptibles y los agentes contaminados (personal sanitario colonizado y/o

objetos contaminados) marca la tendencia evolutiva del número de pacientes tanto susceptibles como colonizados. Esto es, si suponemos que el contacto no es homogéneo, sino que varía con el tiempo según de una determinada función entonces dicha variación queda reflejada en el comportamiento del número de pacientes de cada tipo (figura 2). Asimismo, si no se adopta ninguna medida profiláctica sobre la población global de pacientes ingresados y sólo se actúa sobre aquellos pacientes en los que se ha detectado la colonización, se seguirán produciendo brotes epidémicos de manera periódica (este efecto se ve claramente en la figura 2(a)), llegándose en este caso a una situación de equilibrio endémico.

El cribado en la admisión de pacientes es también un factor fundamental que influye sobremanera en la evolución de los pacientes colonizados. El incremento en el porcentaje de pacientes de nuevo ingreso colonizados da lugar a un incremento significativo en el número de pacientes colonizados en la unidad de cuidados intensivos. Como se puede apreciar en la figura 3(a) el comportamiento de las distintas evoluciones (para los distintos valores del parámetro cl) es similar alcanzándose un estado de equilibrio endémico (ya que no estamos considerando medidas de control de la infección). Se puede apreciar como para valores bajos de cl , la evolución del número de pacientes colonizados refleja de manera clara el tipo de contacto existente entre los pacientes y los actores contaminantes, aunque dicha tendencia se va difuminando a medida que el número de pacientes de nuevo ingreso colonizados aumenta.

Finalmente, 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 3(b). Como se puede observar, a medida que la probabilidad de descontaminación sube, se reduce el número de pacientes colonizados. Obsérvese que dicha disminución es muy acentuada en el paso de $pd = 1$ a $pd = 0.9$, mientras que es poco significativa cuando el parámetro pd se encuentra en el intervalo $[0, 0.9]$. Así pues, podemos obtener las siguientes dos conclusiones: (1) El mantenimiento de unos rigurosos y constantes hábitos de higiene disminuye el impacto del brote infeccioso, aunque por sí sola esta medida no es capaz de erradicarlos; y (2) Existe una gran diferencia entre no mantener ninguna medida de higiene ($pd = 0$) y llevar a cabo alguna por mínima que sea ($pd > 0$), esto es, aunque sean mínimas las medidas de higiene desarrolladas entre el personal sanitario, el impacto sobre el desarrollo del brote infeccioso es considerable.

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.

Apéndice 1

El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que rige la dinámica del modelo propuesto es el siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{dP_S(t)}{dt} &= (1-cl) \cdot A(t) - pt_{EP} \cdot c_{EP}(t) \cdot P_S(t) \cdot E_C(t) \\ &\quad - pt_{MP} \cdot c_{MP}(t) \cdot P_S(t) \cdot M_C(t) \\ &\quad - pt_{OP} \cdot c_{OP}(t) \cdot P_S(t) + pr \cdot prs \cdot P_I(t) - prc \cdot P_S(t) \\ \frac{dP_C(t)}{dt} &= cl \cdot A(t) + pt_{EP} \cdot c_{EP}(t) \cdot P_S(t) \cdot E_C(t) + pt_{MP} \cdot c_{MP}(t) \cdot P_S(t) \cdot M_C(t) \\ &\quad + pt_{OP} \cdot c_{OP}(t) \cdot P_S(t) - pi \cdot P_C(t) - prc \cdot P_C(t) \\ \frac{dP_I(t)}{dt} &= pi \cdot P_C(t) - pr \cdot P_I(t) - (1-pr) \cdot P_I(t) \\ \frac{dP_D(t)}{dt} &= pr \cdot (1-prs) \cdot P_I(t) + prc \cdot (P_C(t) + P_S(t)) \\ \frac{dP_M(t)}{dt} &= (1-pr) \cdot P_I(t) \\ \frac{dE_S(t)}{dt} &= -E_S(t) \cdot c_{EP}(t) \cdot (pt_{PCE} \cdot P_C(t) + pt_{PIE} \cdot P_I(t)) \\ &\quad - pt_{EE} \cdot c_{EE}(t) \cdot E_S(t) \cdot E_C(t) - pt_{ME} \cdot c_{EM}(t) \cdot E_S(t) \cdot M_C(t) \\ &\quad - pt_{OE} \cdot c_{OE}(t) \cdot E_S(t) + pd \cdot E_C(t) \\ \frac{dE_C(t)}{dt} &= E_S(t) \cdot c_{EP}(t) \cdot (pt_{PCE} \cdot P_C(t) + pt_{PIE} \cdot P_I(t)) \\ &\quad + pt_{EE} \cdot c_{EE}(t) \cdot E_S(t) \cdot E_C(t) + pt_{ME} \cdot c_{EM}(t) \cdot E_S(t) \cdot M_C(t) \\ &\quad + pt_{OE} \cdot c_{OE}(t) \cdot E_S(t) - pd \cdot E_C(t) \\ \frac{dM_S(t)}{dt} &= -M_S(t) \cdot c_{MP}(t) \cdot (pt_{PCM} \cdot P_C(t) + pt_{PIM} \cdot P_I(t)) \\ &\quad - pt_{MM} \cdot c_{MM}(t) \cdot M_S(t) \cdot M_C(t) - pt_{EM} \cdot c_{EM}(t) \cdot M_S(t) \cdot E_C(t) \\ &\quad - pt_{OM} \cdot c_{OM}(t) \cdot M_S(t) + pd \cdot M_C(t) \\ \frac{dM_C}{dt} &= M_S(t) \cdot c_{MP}(t) \cdot (pt_{PCM} \cdot P_C(t) + pt_{PIM} \cdot P_I(t)) \\ &\quad + pt_{MM} \cdot c_{MM}(t) \cdot M_S(t) \cdot M_C(t) + pt_{EM} \cdot c_{EM}(t) \cdot M_S(t) \cdot E_C(t) \\ &\quad + pt_{OM} \cdot c_{OM}(t) \cdot M_S(t) - pd \cdot M_C(t) \end{aligned}$$

Apéndice 2

$$c_{EP}(t) = \begin{cases} e^{-\frac{(t-9.5)^2}{18}}, & 0 \leq t \leq 9.5, \\ 1, & 9.5 \leq t \leq 14, \\ e^{-\frac{(t-14)^2}{18}}, & 14 \leq t \leq 24, \end{cases}$$

$$c_{OE}(t) = \begin{cases} 0.25 + 0.750011 \cdot e^{-\frac{(t-8)^2}{18}}, & 0 \leq t \leq 8, \\ 1, & 8 \leq t \leq 17, \\ 0.25 + 0.750011 \cdot e^{-\frac{(t-17)^2}{18}}, & 17 \leq t \leq 24, \end{cases}$$

$$c_{EM}(t) = \begin{cases} 0.5 + 0.500008 \cdot e^{-\frac{(t-8)^2}{18}}, & 0 \leq t \leq 8, \\ 1, & 8 \leq t \leq 17, \\ 0.5 + 0.500008 \cdot e^{-\frac{(t-17)^2}{18}}, & 17 \leq t \leq 24, \end{cases}$$

BIBLIOGRAFÍA

1. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centre for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 : 996-1011.
2. Doyle JS, Buising KL, Thursky KA, Worth LJ, Richards MJ. Epidemiology of infections acquired in intensive care units. *Semin Respir Crit Care Med* 2011, 32, 115-38.
3. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO; 2017. http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
4. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, Brusaferrero S, D'Alessandro D, Grillo OC et al. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections within the Italian network SPIN-UTI. *J Hosp Infect* 2013; 84: 52-8.
5. 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.
6. 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: 685-90.
7. Fresnadillo-Martínez MJ, García-Sánchez E, García-Merino E, Martín-del Rey A, Rodríguez-Encinas A, Rodríguez-Sánchez G, García-Sánchez JE. Modelos matemáticos en el estudio de la resistencia a los antimicrobianos. Perspectivas a partir de un metaanálisis. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25: 172-79.
8. Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Marquess J, Clements AC. Assessing control bundles for *Clostridium difficile*: a review and mathematical model. *Emerg Microbes Infect.* 2014; 3: e43. doi: 10.1038/emi.2014.43.
9. Chang, Qiuzhi; Lipsitch, Marc; Hanage, William P. Impact of host heterogeneity on the efficacy of interventions to reduce *Staphylococcus aureus* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37: 197-204.
10. Wang X, Chen Y, Zhao W, Wang Y, Song Q, Liu H, et al. A data-driven mathematical model for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in an intensive care unit. *Sci Rep* 2015; 5: 9478.
11. Doan TN, Kong DCM, Marshall C, Kirkpatrick CMJ, McBryde ES. Modeling the impact of interventions against *Acinetobacter baumannii* transmission in intensive care units. *Virulence* 2016; 7(2): 141-52.
12. Doan TN, Kong DCM, Marshall C, Kirkpatrick CMJ, McBryde ES. Characterising the transmission dynamics of *Acinetobacter baumannii* in intensive care units using Hidden Markov Models. *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0132037.
13. García-Sánchez JE, Fresnadillo-Martínez MJ, García-Sánchez E, García-Merino E, Martín-del Rey A, Rodríguez Encinas A, Rodríguez Sánchez R. Prevención de un brote de *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidados intensivos: eficacia de diversos métodos matemáticos. *Rev. Esp. Quimioter.* 2015; 28: 10-20.
14. Álvarez Lerma F, editor. *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. Madrid: Merck Sharp & Dohme de España; 1998.
15. 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.
16. 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: 36-38.
17. 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.
18. Bou R, Gomar S, Hervás F, Amorós A. Erradicación de un brote nosocomial de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente tras el ajuste de cargas de trabajo y refuerzo de precauciones específicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 584-9.