

**Evolución de la resistencia de la bacteria
Acinetobacter baumannii al antibiótico
colistina en la población de la ciudad de
Valencia. Un enfoque desde los modelos
basados en agentes.**

Trabajo Fin de Máster (TFM)

Máster Universitario en Investigación Matemática.
Universitat Politècnica de València



DEPARTAMENT
DE MATEMÀTICA
APLICADA
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Autor: Carlos Andreu Vilarroig
Tutores: Juan Carlos Cortés López, Rafael Villanueva Micó

Valencia, 2021

Índice

1. Introducción y objetivos	2
2. Datos	4
3. Construcción del modelo	5
3.1. Población sintética	6
3.2. Dinámica	8
3.3. Parámetros	10
4. Calibrado del modelo	19
5. Resultados y discusión	22
6. Conclusiones y líneas futuras	27

1. Introducción y objetivos

Uno de los retos emergentes en el mundo de la salud es la resistencia antimicrobiana (*antimicrobial resistance* o AMR, por sus siglas) a los tratamientos antibióticos. Los tratamientos antibióticos son aquellos agentes que actúan sobre microorganismos bacterianos. Sin embargo, dichos microorganismos son capaces de desarrollar resistencia al medicamento mediante adaptaciones genéticas, y generar variantes resistentes o incluso inmunes al tratamiento. Aunque en los últimos años la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asamblea General de Naciones Unidas y otras organizaciones han declarado a la AMR como una de las diez principales amenazas globales de salud pública contra la humanidad [9], lo cierto es que las advertencias sobre la AMR y las consecuencias de la inacción ante este problema se han sucedido durante los últimos cincuenta años. En numerosos estudios científicos de impacto, los investigadores reconocen los importantes avances en salud pública gracias a los tratamientos antibióticos, pero alertan de que la prescripción de medicamentos antibióticos sin control y el exceso en el consumo de antibióticos en el sector agroalimentario generan una enorme presión selectiva que contribuye a aumentar la AMR rápidamente [16, 5]. Por otro lado, también se ha observado que la AMR conlleva un aumento de la comorbilidad, mortalidad y coste económico-sanitario de los pacientes [2]. Todo ello, unido a la falta de políticas efectivas en materia de salud pública, han situado actualmente a la AMR como uno de los retos médicos más urgentes del futuro próximo. Ante el avance de la AMR en los últimos años, distintas instituciones y gobiernos han analizado el impacto de la amenaza desde diversas perspectivas. El informe elaborado por la comisión Review of Antimicrobial Resistance a petición del gobierno británico de David Cameron y presentado en el Foro de Davos 2016 ha sido uno de los más completos e influyentes en esta materia [8]. Según las previsiones del informe, se estima que unas 700 000 personas fallecían en 2016 a causa de microorganismos infecciosos resistentes – cifra que el propio informe considera infraestimada –, y que en 2050 las previsiones apuntan a 10 millones de muertes al año, y un coste económico asociado de 100 mil millones de dólares si no se actúa. El análisis identifica las diferentes causas del problema, entre las que destacan la mala praxis en la prescripción de los tratamientos antimicrobianos, el exceso de su consumo o la falta de inversión e investigación en nuevos medicamentos antibióticos. El informe concluye que la AMR supone una grave amenaza para el uso de los grandes avances biomédicos conseguidos en el último siglo, como la lucha contra las

grandes epidemias, la seguridad del paciente en técnicas como la quimioterapia o cirugías como la cesárea, trasplante de órganos, etc. y plantea, como medida necesaria frente a este escenario, una gran inversión conjunta de instituciones, fundaciones internacionales, gobiernos y empresas privadas en el área de la epidemiología.

Por otro lado, dentro del campo de la epidemiología, el modelado matemático ha resultado ser un gran avance para la predicción y control de la dinámica de las enfermedades en grandes poblaciones, la toma de decisiones de salud pública (como los programas de vacunación) o su impacto económico, entre otros. Sin embargo, son pocos los modelos matemáticos que incorporan el factor de la AMR, debido a limitaciones como la falta de datos clínicos, su incompletitud, o la gran heterogeneidad de las fuentes. Además, debido a su complejidad, los modelos que estudian la AMR se suelen focalizar en una serie de patógenos concretos y en la transmisión de las enfermedades que provocan.

Existe un amplio espectro de microorganismos sobre los que se ha observado un incremento de la AMR como, por ejemplo, las bacterias Gram-negativas. De entre ellas, la bacteria *Acinetobacter baumannii* (o *A. baumannii*) se caracteriza por su adaptación y resistencia a los antibióticos, y es una de las más problemáticas en el campo de la AMR. Hasta el día de hoy, este microorganismo ha sido capaz de desarrollar resistencia a todo nuevo antibiótico que se ha empleado para su tratamiento en pocos años. Su rápida adaptación a los antibióticos ha provocado que, en la actualidad, se comiencen a emplear como último recurso ciertos antibióticos antiguos, como la colistina, que se descartaron hace años a causa de los graves efectos secundarios que provocaban en los pacientes, pero que actualmente son los únicos eficaces contra la bacteria.

En este trabajo se propone un modelo basado en agentes para estudiar el comportamiento resistente de la bacteria *A. baumannii* con respecto al antibiótico colistina y estimar el tiempo que se va a poder utilizar este antibiótico hasta que la bacteria se vuelva mayoritariamente resistente en la población. El modelo describe la evolución de los casos de *A. baumannii* sensibles y resistentes a la colistina en una población sintética, cuyos individuos evolucionan con el tiempo en base a unas reglas de comportamiento o dinámica. Con la finalidad de simular un escenario real, se han utilizado datos demográficos de la ciudad de Valencia para la construcción de la población [14], y se ha establecido una dinámica probabilística en base al proceso natural de infección de los individuos por la bacteria *A. baumannii*, y tomando como referencia

los datos epidemiológicos españoles [4, 11]. Una vez establecido el modelo, se emplea el algoritmo de optimización Particle Swarm Optimization (PSO) para determinar los parámetros desconocidos de interés médico en un proceso de calibrado. Finalmente, una vez conocidos los parámetros óptimos del modelo que mejor se ajustan a los datos reales, se ha simulado el modelo durante un periodo de 20 años para observar la evolución de los casos de *A. baumannii* en la ciudad de Valencia y estimar la vida útil que le queda a la colistina antes de que la bacteria consiga ser mayoritariamente resistente en la población.

2. Datos

Los datos sobre los que vamos a elaborar el modelo basado en agentes y que se usarán para el calibrado son:

- A) Datos demográficos para la construcción de la *población sintética* (Valencia ciudad, periodo 2012-2020) [14]:
 - Número de habitantes anual de la población.
 - Distribución anual de la población por grupos quinquenales de edad.

- B) Datos para la construcción de la *dinámica* poblacional:
 - I) Datos de flujo hospitalario (Valencia provincia, periodo 2016-2019) [11]:
 - Número de ingresos hospitalarios anuales por grupos quinquenales de edad.
 - Estancia media hospitalaria por grupo quinquenal de edad (en días).

 - II) Datos epidemiológicos (periodo 2015-2018):
 - Prevalencias diarias de infección comunitaria y nosocomial, y de infección por *A. baumannii* por origen comunitario y hospitalario (España) [4].
 - Proporción de pacientes con infección por *A. baumannii* sensibles y resistentes a colistina (Comunidad Valenciana) [15].

En la búsqueda de las fuentes, se han tratado de obtener los datos disponibles del territorio más acotado a la ciudad de Valencia - municipio, provincia, comunidad autónoma y estado, por ese orden -, con la finalidad de simular un escenario lo más realista posible. En cuanto al periodo, se ha tratado de tomar el más amplio y en el cual el criterio de recogida de datos no haya cambiado sustancialmente.

Debido a que los datos epidemiológicos se han registrado en estudios estadísticos que se realizan sobre muestras de la población total, debe tenerse en cuenta la incertidumbre de algunos de los parámetros. En este estudio emplearemos el nivel de significación habitual $\alpha = 0,05$ para el cálculo de los intervalos de confianza. En los datos demográficos y de flujo hospitalario, al elaborarse sobre toda la población, se han tomado los valores promedio como referencia (sin considerar intervalos de confianza), y se ha introducido la aleatoriedad en la generación de la población sintética.

3. Construcción del modelo

Un modelo basado en agentes es un tipo de modelo computacional que presenta dos elementos fundamentales: (i) una *población sintética* constituida por individuos con unas características y (ii) unas reglas de comportamiento o *dinámica* poblacional que rige la evolución de los individuos de la población. En este trabajo planteamos un modelo epidemiológico basado en agentes para estudiar la dinámica de infección de la bacteria *A. baumannii*. Para este modelo construiremos una población sintética con características demográficas de la población de la ciudad de Valencia, y se le asignará a cada individuo una serie de estados que evolucionan con el tiempo.

Por otro lado, para definir la dinámica del modelo, es necesario conocer ciertos aspectos del proceso de infección del microorganismo de estudio. El contagio por *A. baumannii* se produce a causa del contacto con superficies, instrumental médico, personas (piel y mucosas), etc., y no por aerosoles como en muchos otros microorganismos. Además, a diferencia de los virus, la supervivencia del *A. baumannii* (y en general, de cualquier bacteria) no depende del individuo infectado o huésped, sino que es capaz de sobrevivir en entornos y superficies, preferentemente en el ámbito hospitalario o nosocomial, durante largos periodos de tiempo. Así, el factor clave de infección es el entorno en el que se encuentra el individuo susceptible. Individuos más expuestos al entorno hospitalario y al contacto con sus superficies presentan un mayor riesgo

de infección, mientras que en el entorno comunitario la prevalencia es mucho menor [7]. Si se da el caso de que un individuo se infecta, puede ser sensible, si a la cepa bacteriana le afecta el tratamiento antibiótico, o resistente, si el antibiótico no le hace efecto. Finalmente, si el individuo se recupera de la infección, de nuevo vuelve a ser susceptible, ya que una infección bacteriana por *A. baumannii* no genera defensas específicas en el organismo que inmunicen al recuperado.

En base a esta información, procedemos a la construcción del modelo basado en agentes.

3.1. Población sintética

Para generar la lista de individuos o agentes que conforman la población sintética de la ciudad de Valencia, tomamos los datos demográficos del Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana (GVA) [14], concretamente el número de habitantes y la distribución por grupos quinquenales de edad y sexo de la ciudad durante los años 2012-2020.

En referencia a la población total (en número de habitantes), en la Fig. 1 se muestra la evolución de la población en la ciudad de Valencia durante los años 2012-2020. Tal y como se observa, la distribución temporal de la población sigue una distribución uniforme discreta (test χ^2 , p -valor $\simeq 1$). Por lo tanto, tomamos la población media de la ciudad de Valencia durante dicho periodo - $N = 782\ 750$ - como el tamaño fijo de la población sintética.

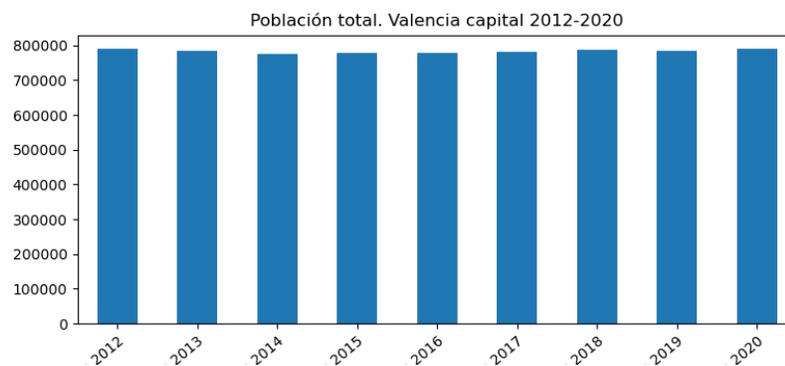


Figura 1: Población total de la ciudad de Valencia en el periodo 2012-2020.

Una vez establecido el tamaño de la población, se le asigna a cada agente (o individuo) un grupo quinquenal de edad aleatorio $G \sim \hat{p}_G$, que sigue

la distribución demográfica por grupo de edad \hat{p}_G reflejada en la Fig. 2. La asignación de la edad E de los individuos, dado un grupo de edad G , se realiza de forma aleatoria uniforme: $E|G \sim \text{Unif}([e_i^G, e_s^G])$, donde e_i^G y e_s^G son las edades inferior y superior que acotan al grupo de edad G , respectivamente. Tras un análisis estadístico de las distribuciones demográficas por edad y sexo, se demuestra que la distribución de los grupos de edad es independiente del sexo y que no existe diferencias estadísticamente significativas entre distribuciones de diferentes años (tests χ^2 , p -valores $\simeq 1$). Por ello, se ha tomado como distribución empírica \hat{p}_G la distribución promedio de todos los años del periodo.

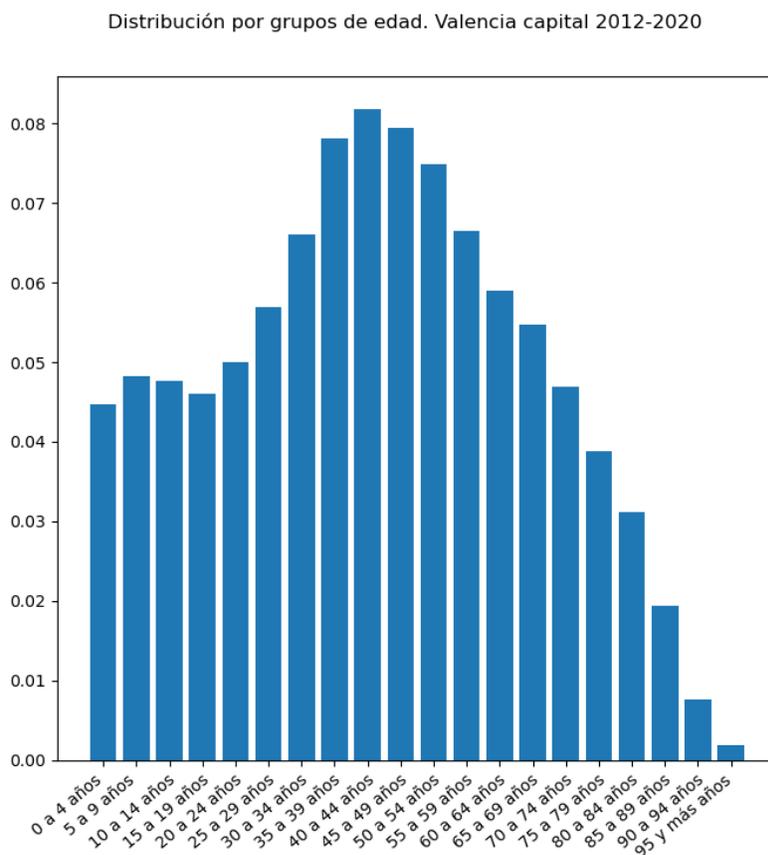


Figura 2: Distribución por grupos de edad de la población de la ciudad de Valencia en el periodo promedio 2012-2020.

3.2. Dinámica

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

1. *Entorno* en el que se encuentra el individuo: comunidad (C) u hospital (H).
2. *Estado de salud* del individuo con respecto a la enfermedad por *A. baumannii*: susceptibles (X), sensibles (S) y resistentes (R).
3. *Origen de infección*: no presentan infección ($-$), infección comunitaria (IC) o infección nosocomial (IN). La infección puede deberse a cualquier microorganismo.
4. *Tiempo de hospitalización* T_h (días). En caso de encontrarse en la comunidad, establecemos que el tiempo de hospitalización sea $T_h = 0$.

En este modelo asumimos que todas las infecciones S y R derivan en hospitalización. Por lo tanto, aunque el origen de la infección sea comunitario, los cambios del estado de salud susceptible X a sensible S o resistente R se producen en el entorno hospitalario, ya que, en la vida real, la identificación de este tipo de infecciones se realizan siempre en los hospitales. Desde otra perspectiva, el entorno comunitario actúa como “fuente” o suministro para el entorno hospitalario, que es el lugar en el que se estudian los estados de los individuos.

De este modo, un individuo de la población sintética queda caracterizado por un vector de cinco estados. Como ejemplos, el vector $(20, C, X, -, 0)$ representa a un individuo de 20 años que se encuentra en la comunidad y que es susceptible, y el vector $(55, H, S, IN, 7)$ corresponderá a un individuo de 55 años hospitalizado que presenta infección de origen nosocomial por *A. baumannii* sensible a la colistina con un tiempo de estancia en el hospital de 7 días.

La dinámica del modelo sigue el esquema del proceso representado en la Fig. 3, y toma como paso temporal 1 día. Para la explicación de la dinámica en el esquema tan solo se consideran el *estado de salud* y *origen de la infección* para mayor claridad. La dinámica para cualquier individuo de la población es la siguiente:

- I) Un individuo $(X, -)$ situado en la comunidad C ingresa en el hospital H en un instante t con una probabilidad $\hat{p}_{H|G}$ y se le asigna un tiempo de estancia hospitalaria $T_h|G$ en función de su grupo de edad G . Allí, tras las pruebas pertinentes, se le puede diagnosticar que:
- a) $(X, -) \rightarrow (S, IC)$ ingresa por una infección comunitaria por *A. baumannii* sensible a colistina con una probabilidad α_1 ,
 - b) $(X, -) \rightarrow (R, IC)$ ingresa por una infección comunitaria por *A. baumannii* resistente a colistina con una probabilidad α_2 ,
 - c) $(X, -) \rightarrow (X, IC)$ ingresa por una infección comunitaria no provocada por *A. baumannii* con una probabilidad α_3 ,
 - d) $(X, -) \rightarrow (X, -)$ ingresa por otras causas no infecciosas con una probabilidad α_4 .
- II) Un individuo ingresado en el hospital H en el instante t por causas no infecciosas $(X, -)$, durante su estancia hospitalaria puede:
- a) $(X, -) \rightarrow (S, IN)$ contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* sensible a colistina con una probabilidad β_1 ,
 - b) $(X, -) \rightarrow (R, IN)$ contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* resistente a colistina con una probabilidad β_2 ,
 - c) $(X, -) \rightarrow (X, IN)$ contraer una infección nosocomial no provocada por *A. baumannii* con una probabilidad β_3 ,
 - d) $(X, -) \rightarrow (X, -)$ mantenerse susceptible sin ningún tipo de infección con una probabilidad β_4 .
- III) Un individuo ingresado en el hospital H ha ingresado en el instante t y ha contraído durante su estancia hospitalaria una infección nosocomial distinta al *A. baumannii* (X, IN) , durante el resto de su estancia puede:
- a) $(X, IN) \rightarrow (S, IN)$ contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* sensible a colistina con una probabilidad γ_1 ,
 - b) $(X, IN) \rightarrow (R, IN)$ contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* resistente a colistina con una probabilidad γ_2 ,
 - c) $(X, IN) \rightarrow (X, IN)$ mantenerse susceptible con una infección nosocomial no provocada por *A. baumannii* con una probabilidad γ_3 .

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

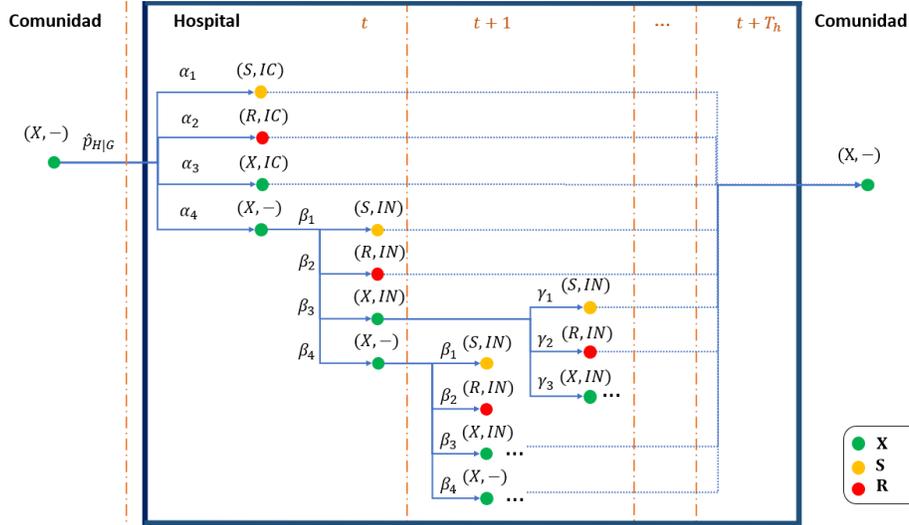


Figura 3: Esquema de la dinámica del modelo basado en agentes.

En la dinámica descrita asumimos, por simplicidad, que un individuo que ha ingresado por infección comunitaria IC no puede contraer una enfermedad nosocomial durante la estancia hospitalaria. Esta suposición es razonable, ya que los datos de los informes epidemiológicos del EPINE [4] nos indican que la prevalencia de pacientes con infecciones comunitarias y nosocomiales simultáneas es inferior al 1% en todos los años de estudio. Tampoco consideramos que se produzca mortalidad adicional en la población a causa de infecciones por *A. baumannii*, debido a la baja proporción que representan estos casos.

3.3. Parámetros

A continuación se describen los parámetros del modelo:

- I) $\alpha = \{\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4\}$: son las probabilidades diarias (en cada instante t) de cambios de estado en pacientes de nuevo ingreso. Los cambios de estado de esta familia tan solo se producen en el momento de ingreso de un individuo al entorno hospitalario.

- α_1 : es la probabilidad de ingreso por infección comunitaria de *A. baumannii* sensible a colistina en el instante t . Se puede descomponer en

$$\alpha_1 = \pi_{IC|CH} \pi_{IAB|IC} (1 - \hat{p}_{R|IAB}), \quad (1)$$

donde $\pi_{IC|CH}$ es un estimador de la probabilidad de infección comunitaria dado un ingreso hospitalario, $\pi_{IAB|IC}$ es un estimador de la probabilidad de infección por *A. baumannii* dada una infección comunitaria, y $\hat{p}_{R|IAB}$ es un estimador de la probabilidad de infección por una cepa resistente a colistina dada una infección por *A. Baumannii* y, por lo tanto, $1 - \hat{p}_{R|IAB}$ estima la probabilidad de infección por una cepa sensible a colistina.

- α_2 : es la probabilidad de ingreso por infección comunitaria de *A. baumannii* resistente a colistina en el instante t . Se puede descomponer en

$$\alpha_2 = \pi_{IC|CH} \pi_{IAB|IC} \hat{p}_{R|IAB}. \quad (2)$$

- α_3 : es la probabilidad de ingreso por infección comunitaria no provocada por *A. baumannii*. Se puede descomponer en

$$\begin{aligned} \alpha_3 &= \pi_{IC|CH} (1 - \pi_{IAB|IC}) \\ &= \pi_{IC|CH} - \alpha_1 - \alpha_2. \end{aligned} \quad (3)$$

- α_4 : es la probabilidad de ingreso por causa distinta a infección comunitaria.

$$\begin{aligned} \alpha_4 &= 1 - \pi_{IC|H} \\ &= 1 - \alpha_1 - \alpha_2 - \alpha_3. \end{aligned} \quad (4)$$

II) $\beta = \{\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4\}$: son las probabilidades diarias (en cada instante t) de cambios de estados en pacientes hospitalizados sin infección. Los cambios de estados de esta familia se pueden producir durante toda la estancia hospitalaria del paciente.

- β_1 : es la probabilidad de contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* sensible a colistina para un paciente que se encuentra en el entorno hospitalario. Se puede descomponer en

$$\beta_1 = \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN} (1 - \hat{p}_{R|IAB}), \quad (5)$$

donde $\pi_{IN|H}$ es un estimador de la probabilidad de contraer una infección nosocomial dada una estancia hospitalaria, y $\pi_{IAB|IN}$ es un estimador de la probabilidad de infección por *A. baumannii* dada una infección nosocomial.

- β_2 : es la probabilidad de contraer una infección nosocomial por *A. baumannii* resistente a colistina para un paciente que se encuentra en el entorno hospitalario. Se puede descomponer en

$$\beta_2 = \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN} \hat{p}_{R|IAB}. \quad (6)$$

- β_3 : es la probabilidad de contraer una infección nosocomial no provocada por *A. baumannii*. Se puede descomponer en

$$\begin{aligned} \beta_3 &= \pi_{IN|H} (1 - \pi_{IAB|IN}) \\ &= \pi_{IN|H} - \beta_1 - \beta_2. \end{aligned} \quad (7)$$

- β_4 : es la probabilidad de mantenerse susceptible sin ningún tipo de infección. Se puede descomponer en

$$\begin{aligned} \beta_4 &= 1 - \pi_{IN|H} \\ &= 1 - \beta_1 - \beta_2 - \beta_3. \end{aligned} \quad (8)$$

III) $\gamma = \{\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3\}$: son las probabilidades diarias (en cada instante t) de cambios de estado en pacientes hospitalizados con infección nosocomial. Los cambios de estados son los mismos que los que pueden producirse en los pacientes no infectados, con la diferencia de que, en este caso, los individuos ya presentan una infección nosocomial.

- γ_1 : es la probabilidad de contraer una nueva infección nosocomial por *A. baumannii* sensible a colistina en el instante t para un paciente que se encuentra en el entorno hospitalario. Se puede descomponer en

$$\gamma_1 = \beta_1 = \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN} (1 - \hat{p}_{R|IAB}). \quad (9)$$

- γ_2 : es la probabilidad de contraer una nueva infección nosocomial por *A. baumannii* resistente a colistina en el instante t para un paciente que se encuentra en el entorno hospitalario. Se puede descomponer en

$$\gamma_2 = \beta_2 = \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN} \hat{p}_{R|IAB}. \quad (10)$$

- γ_3 : es la probabilidad de contraer una nueva infección nosocomial no provocada por *A. baumannii* o mantenerse en el mismo estado. Se puede descomponer en

$$\gamma_3 = 1 - \beta_1 - \beta_2 = 1 - \pi_{IN|H} \pi_{IAB|IN}. \quad (11)$$

De los parámetros descritos en la dinámica, la distribución empírica de probabilidad de ingreso dado el grupo de edad $\hat{p}_{H|G} \simeq \mathbb{P}(H|G)$ (Fig. 4) se ha deducido a partir de los datos de la provincia de Valencia entre los años 2016-2019, disponibles en el Portal Estadístico del Ministerio de Sanidad [11], y aplicando el teorema de Bayes:

$$\mathbb{P}(H|G) = \frac{\mathbb{P}(G|H) \mathbb{P}(H)}{\mathbb{P}(G)} \simeq \frac{\hat{p}_{G|H} \hat{p}_H}{\hat{p}_G} = \hat{p}_{H|G}, \quad (12)$$

donde \hat{p}_H es la proporción de ingresos hospitalarios, $\hat{p}_{G|H}$ es la proporción de individuos ingresados distribuidos por grupo de edad G , y \hat{p}_G es la proporción de individuos en cada grupo de edad con respecto a la población total. Las tres proporciones son estimadores de las probabilidades de ingreso hospitalario $\mathbb{P}(H)$, de pertenencia a un grupo de edad dado un ingreso hospitalario $\mathbb{P}(G|H)$, y de pertenencia a un grupo de edad en la población $\mathbb{P}(G)$.

De la misma fuente y en el mismo periodo se han obtenido los tiempos de estancia media hospitalaria por grupo de edad $\bar{T}_h|E(t)$ para la provincia de Valencia y los años 2016-2019 (Fig. 5), y que son un estimador del valor

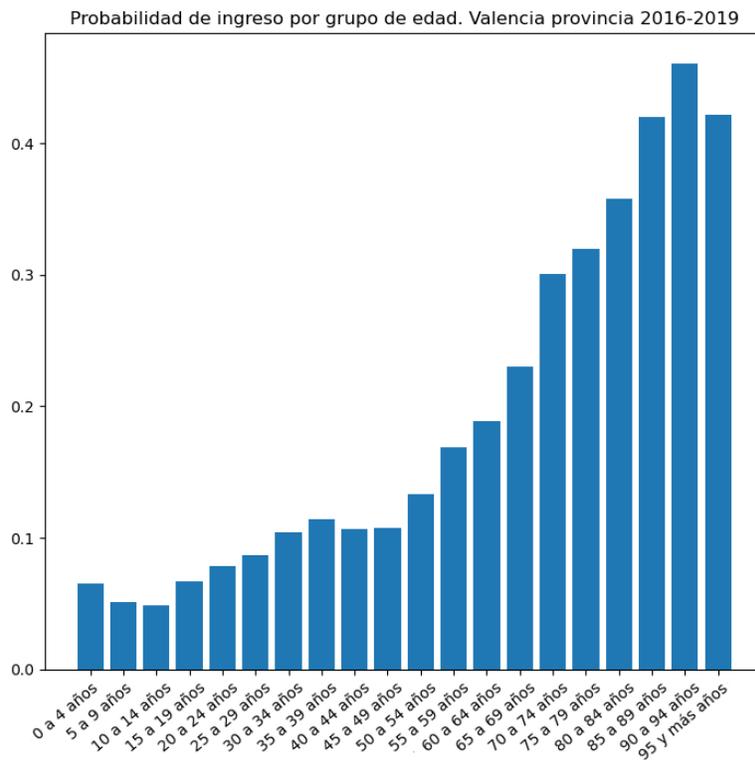


Figura 4: Distribución empírica de la probabilidad $\hat{p}_{G|H}$ anual de ingreso dado el grupo de edad de Valencia provincia en el periodo promedio 2016-2019. Observamos que la probabilidad de ingreso es más elevada en los grupos de mayor edad.

esperado del tiempo de estancia aleatorio $T_h|G$. Al no existir diferencias estadísticamente significativas entre años, se ha tomado el promedio para cada grupo de edad. Al no conocer la distribución, se establece que todos los pacientes ingresados del mismo grupo de edad presentan la misma estancia $T_h|G = \bar{T}_h|G$. Asimismo, en este modelo se considera que la infección causada por el microorganismo *A. baumannii* produce un incremento sobre el tiempo de hospitalización $T_h|G$ asignado al paciente, de tal modo que

$$T_h|G = \bar{T}_h|G + \delta\bar{T}_h|G = (1 + \delta)\bar{T}_h|G,$$

donde el factor δ representa un incremento porcentual en el tiempo de hospitalización en función del estado de salud. Según [12],

- los pacientes con cepa sensible S incrementan la estancia media en un 6,45 % ($\delta = 0,0645$),
- los pacientes con cepa resistente R incrementan la estancia media en un 38,89 % ($\delta = 0,3889$),
- los pacientes susceptibles X no incrementan su estancia media ($\delta = 0$).

Por otro lado, el estimador $\hat{p}_{R|IAB}$ de la probabilidad de resistencia a la colistina dada una infección por *A. baumannii* se ha extraído de los informes anuales de la Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (REDMIVA) entre los años 2015 y 2018 [15]. En estos informes se registran numerosas muestras de pacientes ingresados en hospitales valencianos infectados por los diferentes microorganismos a los que se les ha aplicado un tratamiento antibiótico, y las proporciones de sensibilidad y resistencia. En los datos de la resistencia del *A. baumannii* a la colistina, reflejados en la Tabla 1, observamos una tendencia creciente en la proporción de pacientes resistentes. El crecimiento progresivo de la resistencia es coherente con el proceso de adaptación de las bacterias a los tratamientos antibióticos y con el preocupante aumento de la AMR en los últimos años.

Para modelar el crecimiento de la resistencia a antibiótico se propone una función sigmoide $\sigma(t)$, con rango en el intervalo $[0, 1]$ [3]:

$$\hat{p}_{R|IAB} = \sigma(t) = \frac{1}{1 + e^{-K(t-t_0)}}, \quad (13)$$

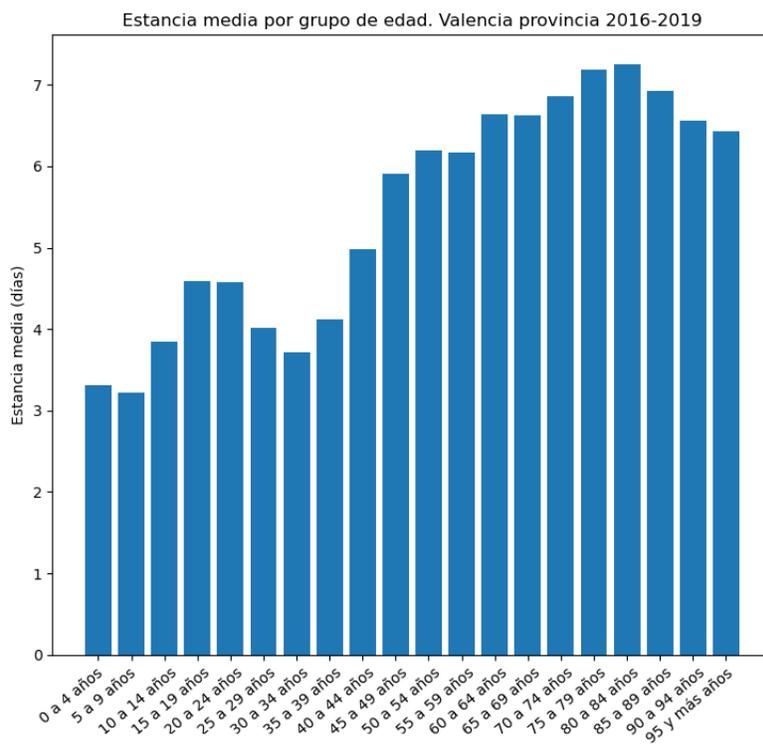


Figura 5: Tiempo de estancia media hospitalaria $\bar{T}_h|E$ por grupo de edad en el periodo promedio 2016-2019 en la provincia de Valencia.

Tabla 1: Tamaños muestrales y proporciones de resistencia del *A. baumannii* a la colistina. Comunidad Valenciana, periodo 2015-2018.

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

donde K es la tasa de crecimiento exponencial de la resistencia a antibiótico y t_0 es el tiempo en el que la probabilidad de resistencia alcanza el 50 %. Para hallar los parámetros óptimos K y t_0 , se ha aplicado un ajuste con los datos anuales de los informes REDMIVA. El resultado gráfico del ajuste se muestra en la Fig. 6, y los parámetros óptimos, en la Tabla 2. Tal y como se observa en la gráfica, actualmente la resistencia a la colistina se encontraría en las primeras fases. En cuanto al ajuste, a pesar de los pocos datos disponibles, el ajuste sigmoide entra dentro de los intervalos de confianza. La elección de un crecimiento sigmoide se justifica por la evidencia empírica médica: los antibióticos de nuevo uso contra un microorganismo son eficaces durante los primeros años pero, tras un periodo de pocos años caracterizado por un rápido crecimiento de la resistencia, dejan de ser eficaces para el tratamiento y quedan descartados.

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

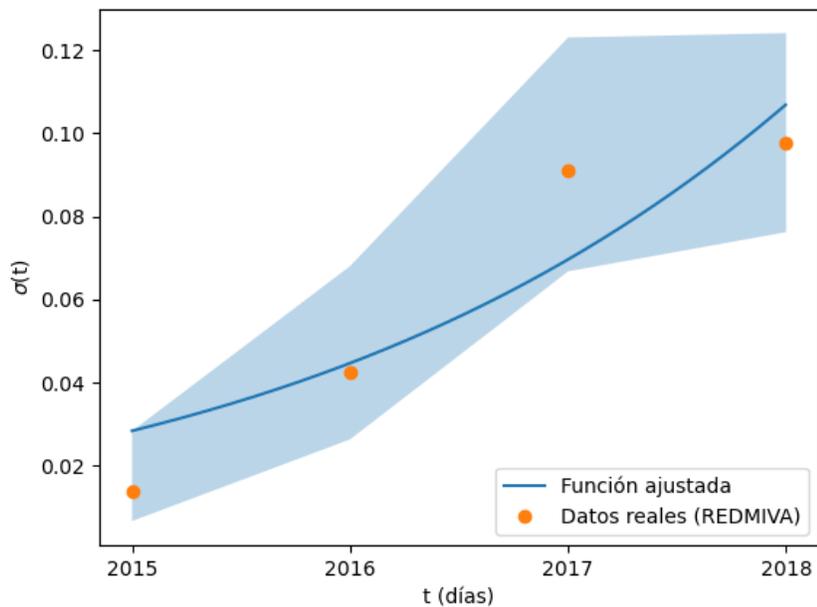


Figura 6: Probabilidad $\sigma(t)$ de infección por cepa resistente dada una infección por *A. baumannii* resistente a colistina.

En cuanto a las probabilidades de infección intrahospitalarias,

$$\pi = \{ \pi_{IC|CH}, \pi_{IN|H}, \pi_{IAB|IC}, \pi_{IAB|IN} \},$$

Tabla 2: Parámetros óptimos de la función de probabilidad sigmoide $\sigma(t)$ ajustada a los datos.

Parámetros	
K (días ⁻¹)	t_0 (días)
$1,287 \times 10^{-3}$	$3,109 \times 10^3$

son probabilidades desconocidas de las cuales no se tienen estimadores. Sin embargo, dado el modelo, es posible estimarlas indirectamente con datos de prevalencias. El Estudio de Prevalencias de las Infecciones Nosocomiales de España (EPINE) [4], que se realiza un día concreto al año en los hospitales españoles, es el más completo de su clase a nivel nacional e internacional y tiene como objetivo el conocer el estado de las infecciones en hospital. En términos epidemiológicos, la prevalencia es la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan un determinado microorganismo o enfermedad infecciosa. El conjunto de prevalencias diarias $\rho = \{\rho_{IC}, \rho_{IN}, \rho_{IAB|IC}, \rho_{IAB|IN}\}$ de interés para el modelo se definen como:

- $\rho_{IC} = \rho_{IC}(t)$: prevalencia de pacientes hospitalizados con infección de origen comunitario en el instante t .
- $\rho_{IN} = \rho_{IN}(t)$: prevalencia de pacientes hospitalizados con infección de origen nosocomial.
- $\rho_{IAB|IC} = \rho_{IAB|IC}(t)$: prevalencia de pacientes hospitalizados con infección por *A. baumannii* de origen comunitario.
- $\rho_{IAB|IN} = \rho_{IAB|IN}(t)$: prevalencia de pacientes hospitalizados con infección por *A. baumannii* de origen nosocomial.

Los tamaños muestrales de interés para el modelo son:

- n_I : tamaño muestral de los infectados hospitalizados.
- n_{IC} : tamaño muestral de los análisis microbiológicos realizados a pacientes con infección comunitaria.
- n_{IN} : tamaño muestral de los análisis microbiológicos realizados a pacientes con infección nosocomial en el hospital.

Los valores de las prevalencias y los tamaños muestrales de los estudios EPINE se muestran en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3: Prevalencias de infecciones intrahospitalarias. España, periodo 2015-2018 [4]

Año	ρ_{IC}	ρ_{IN}	$\rho_{IAB IC}$	$\rho_{IAB IN}$
2015	0,1828	0,0806	0,0042	0,0153
2016	0,1891	0,0792	0,0046	0,0155
2017	0,1853	0,0774	0,0046	0,0180
2018	0,1797	0,0715	0,0046	0,0114

Tabla 4: Tamaños muestrales de infecciones intrahospitalarias. España, periodo 2015-2018 [4].

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

Como las prevalencias se aproximan a una distribución uniforme (test χ^2 , p -valor $\simeq 1$), asumimos que las probabilidades de infección π son constantes en el tiempo.

4. Calibrado del modelo

El objetivo del calibrado es hallar los parámetros óptimos del modelo que minimicen el error con unos datos de referencia. En este caso, se pretende estimar las probabilidades constantes π de infección intrahospitalaria desconocidas tales que den lugar en el entorno hospitalario a las prevalencias diarias $\hat{\rho}$ lo más aproximadas posibles a las prevalencias ρ extraídas de los informes EPINE y contenidas en un intervalo de confianza del 95% (en el

periodo 2015-2018). Como todas las prevalencias representan escenarios binomiales (el paciente presenta o no presenta una determinada infección), estimamos los intervalos de confianza de las prevalencias por el método de Wilson [1] empleando los tamaños muestrales del EPINE.

Al disponer de un modelo basado en agentes y controlar la dinámica de la población al completo, es posible identificar en cada instante temporal t el número de individuos con determinados estados y estimar fácilmente las prevalencias. El conjunto de estimadores $\hat{\rho} = \{\hat{\rho}_{IC}, \hat{\rho}_{IN}, \hat{\rho}_{IAB|IC}, \hat{\rho}_{IAB|IN}\}$ de las prevalencias se definen como:

- $\hat{\rho}_{IC} = \hat{\rho}_{IC}(t; \pi) = \frac{\#IC(t)}{\#H(t)}$, donde $\#H(t)$ es el número de individuos hospitalizados, y $\#IC(t)$ el número de individuos hospitalizados con infección de origen comunitario en el instante t .
- $\hat{\rho}_{IN} = \hat{\rho}_{IN}(t; \pi) = \frac{\#IN(t)}{\#H(t)}$, donde $\#IN(t)$ es el número de individuos hospitalizados con infección de origen nosocomial en el instante t .
- $\hat{\rho}_{IAB|IC} = \hat{\rho}_{IAB|IC}(t; \pi) = \frac{\#(IAB \cap IC)(t)}{\#IC(t)}$, donde $\#(IAB \cap IC)(t)$ es el número de individuos hospitalizados con infección causada por *A. baumannii* de origen comunitario en el instante t .
- $\hat{\rho}_{IAB|IN} = \hat{\rho}_{IAB|IN}(t; \pi) = \frac{\#(IAB \cap IN)(t)}{\#IN(t)}$, donde $\#(IAB \cap IN)(t)$ es el número de individuos hospitalizados con infección causada por *A. baumannii* de origen nosocomial en el instante t .

Llegados a este punto, nótese que cualquiera de las prevalencias estimadas por el modelo $\hat{\rho}_x \in \hat{\rho}$ dependen de las probabilidades π que se pretenden optimizar, así como del instante temporal t .

Para calcular el error asociado a una simulación del modelo, definimos en primer lugar la función de distancia entre el valor de cierta prevalencia $\hat{\rho}_x$ estimado por el modelo y el intervalo de confianza $[\rho_x^i, \rho_x^s]$ del 95 % asociado a la prevalencia ρ_x conocida.

$$\begin{aligned}
 d(\hat{\rho}_x, \rho_x) &= d(\hat{\rho}_x, [\rho_x^i, \rho_x^s]) \\
 &= \begin{cases} 0 & \hat{\rho}_x \in [\rho_x^i, \rho_x^s], \\ \min\{|\rho_x^i - \hat{\rho}_x|, |\rho_x^s - \hat{\rho}_x|\} & \hat{\rho}_x \notin [\rho_x^i, \rho_x^s]. \end{cases} \quad (14)
 \end{aligned}$$

Esta función distancia otorga un error nulo si la prevalencia del modelo en el instante t se encuentra en el intervalo de confianza, o un error proporcional a la distancia entre el valor de la prevalencia del modelo y el extremo del intervalo más cercano. La función propuesta se ha escogido por su flexibilidad y adaptación a un modelo en el que los casos diarios de estudio son aleatorios. Al tomar como referencia un intervalo, y no un valor medio de prevalencia estricto, la función no penaliza a la aleatoriedad intrínseca del modelo en el proceso de calibrado.

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

$$\varepsilon(\hat{\rho}, \rho) = \sum_{\substack{\rho_x \in \rho \\ \hat{\rho}_x \in \hat{\rho}}} \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T d(\hat{\rho}_x(t; \pi), \rho_x(t)), \quad (15)$$

donde $T = \frac{365 \text{ días}}{1 \text{ año}} \times 4 \text{ años} = 1460$ días, el número de instantes temporales que se simulan en el periodo temporal de calibrado. Se observa que la función de error $\varepsilon(\hat{\rho}, \rho)$ calcula la suma de las distancias promedio para todos los instantes t simulados entre prevalencias - estimadas por el modelo $\hat{\rho}_x$ y reales ρ_x -, de tal modo que, cuanto más se aproximen las prevalencias, menor será el error. También observamos que, en última instancia, esta función depende de los parámetros π del modelo que generan las prevalencias $\hat{\rho}$.

El calibrado, cuyo proceso se refleja en la Fig. 7, pretende hallar los parámetros π^* tales que generen unas prevalencias $\hat{\rho} = \hat{\rho}(t; \pi)$ que minimicen la función de error $\varepsilon(\hat{\rho}, \rho)$. Formalmente, el problema de optimización se define del siguiente modo:

$$\pi^* = \arg \min_{\pi} \{ \varepsilon(\hat{\rho}, \rho) : \hat{\rho} = \hat{\rho}(t; \pi), \rho = \rho(t) \} \quad (16)$$

Para ello, el proceso se ha llevado a cabo mediante dos subprocesos o módulos claramente diferenciados pero complementarios: el simulador y el optimizador.

1. *Simulador*: genera una población sintética aleatoria y simula el modelo basado en agentes siguiendo la dinámica poblacional descrita, con los parámetros conocidos y con un conjunto de parámetros π a calibrar generados por el optimizador. Una vez simulado, calcula las prevalencias $\hat{\rho}$ estimadas en cada instante t y la función de error $\varepsilon(\hat{\rho}, \rho)$, tomando

como referencia las prevalencias ρ conocidas. La implementación del simulador se ha realizado en el lenguaje de programación compilado Julia [13]. Con la finalidad de reducir el tiempo de calibrado, se ha desarrollado un simulador distribuido capaz de ejecutar varias simulaciones del modelo en paralelo.

2. *Optimizador*: recibe los errores del simulador y genera nuevos valores de parámetros π en base a una versión del algoritmo de optimización Particle Swarm Optimization (PSO) [6]. La versión empleada del algoritmo PSO se ha programado con las siguientes especificaciones: (i) una probabilidad de desechar una partícula actualizada y sustituirla aleatoriamente del 10% (ii) una probabilidad de mutación (intercambio de parámetros) del 10% (iii) si uno de los parámetros se encuentra muy cerca de los extremos del intervalo de búsqueda, se desecha y se reemplaza por un valor aleatorio dentro del intervalo. Los dos primeros aspectos garantizan la exploración de gran parte del espacio de parámetros, mientras que el tercero asegura que no se acumulen las soluciones cerca de los bordes del espacio de parámetros. El optimizador se ha programado en lenguaje interpretado Python [10].

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

5. Resultados y discusión

Tras el proceso de calibrado del modelo, se han obtenido los parámetros óptimos de la Tabla 5, los cuales minimizan la función de *fitness* y arrojan el mejor error del calibrado. Observamos que para mantener la prevalencia

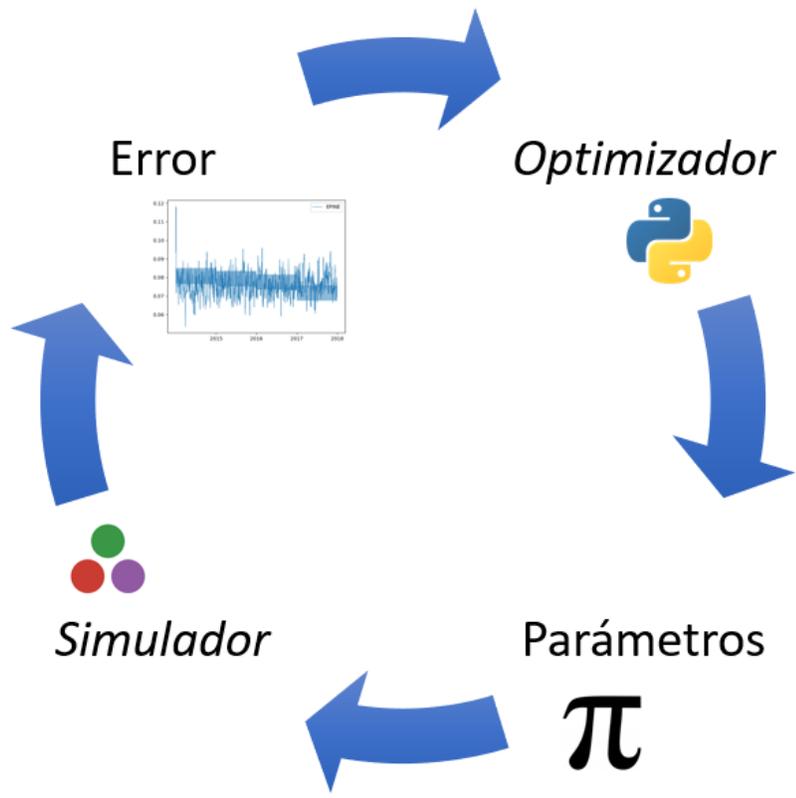


Figura 7: Proceso modular del calibrado.

de infecciones de origen comunitario y nosocomial en el entorno hospitalario, la probabilidad diaria de nuevo ingreso por infección comunitaria es de aproximadamente el 18,37%, mientras que la probabilidad diaria de infección nosocomial es del 2,57%. Esta gran diferencia se explica debido a que un paciente tan solo puede presentar infección comunitaria en el momento del ingreso, mientras que la infección nosocomial la puede contraer cada día, durante toda la estancia. Por lo tanto, la probabilidad de sufrir una infección nosocomial del paciente se “distribuye” en los instantes temporales de su estancia. Por otro lado, observamos que la probabilidad de infección por *A. baumannii* nosocomial es ligeramente más alta que la probabilidad de infección por *A. baumannii* comunitaria, lo que se corresponde con los datos de prevalencia y la evidencia de la preferencia de esta bacteria por el entorno hospitalario. En estos dos últimos casos, la probabilidad de infección diaria es muy baja, del orden de 10^{-3} , lo que demuestra la capacidad del modelo para capturar la evolución de la bacteria a pesar de que las infecciones son eventos aleatorios muy poco probables.

De los resultados deducimos que, en este modelo, los valores de las probabilidades de infección estimadas se aproximan a los valores de las prevalencias, pero debe tenerse en cuenta que no representan el mismo concepto. El caso más claro es la probabilidad de infección nosocomial $\pi_{IN|H}^*$ diaria, la cual se aproxima al valor de la prevalencia de infección nosocomial $\rho_{IN|H}$ distribuida en la estancia media hospitalaria. Sin embargo, por la definición de la dinámica, la estancia media de cada paciente depende de ciertos estados, como es el caso del grupo de edad o de la infección por *A. baumannii*, que incrementa la estancia en una proporción en función del tipo de cepa, y cuya presencia hospitalaria también varía con el tiempo. Por otro lado, en modelos más complejos podrían incluirse nuevas variables aleatorias o añadir eventos hospitalarios probabilísticos que hicieran imposible deducir tan fácilmente la relación entre las probabilidades de infección intrahospitalarias y las prevalencias. Por ello, el algoritmo PSO resulta una muy buena opción de ajuste de parámetros ante modelos de elevada complejidad y aleatoriedad.

La Fig. 8 muestra el resultado del calibrado. En todas las curvas representadas se observa la aleatoriedad del modelo, y cómo el algoritmo de optimización ha logrado estimar las probabilidades π^* del modelo para conseguir ajustar las prevalencias $\hat{\rho}_x \in \hat{\rho}$ a los intervalos de confianza anuales $[\rho_x^i, \rho_x^s]$. En todas las prevalencias calibradas se observa cómo el modelo ha capturado la probabilidad que mejor se ajusta a todos los tramos del intervalo de confianza.

Tabla 5: Parámetros óptimos π^* del modelo basado en agentes.

Parámetro	Valor
$\pi_{IC CH}^*$	0,183745
$\pi_{IN H}^*$	0,025784
$\pi_{IAB IC}^*$	0,003065
$\pi_{IAB IN}^*$	0,009559
Error $\varepsilon(\hat{\rho}, \rho)$	0,010502

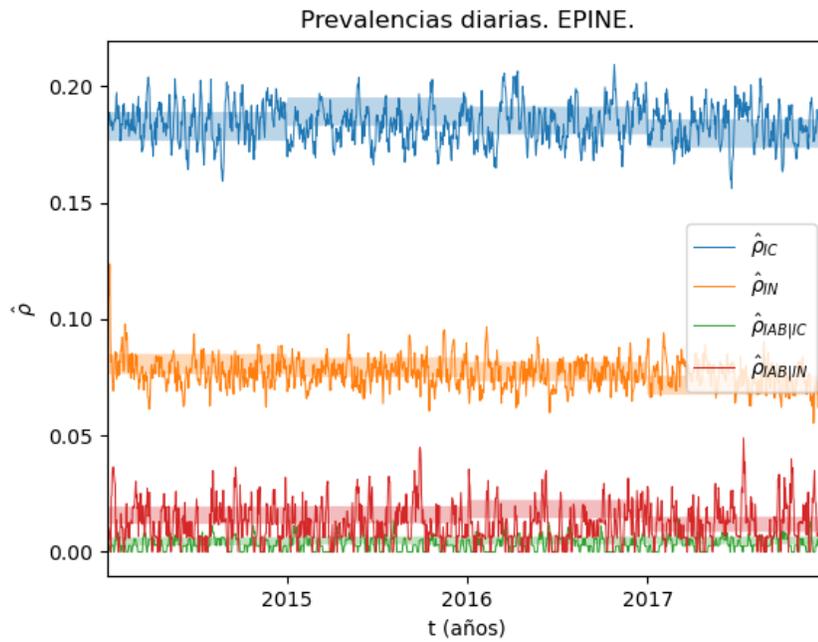


Figura 8: Prevalencias diarias estimadas $\hat{\rho}_x \in \hat{\rho}$ frente a los intervalos de confianza $[\rho_x^i, \rho_x^s]$.

El proceso de búsqueda de los parámetros óptimos y la minimización del error del algoritmo PSO se muestra en la Fig. 9. En ella observamos el mínimo error acumulado hasta la iteración k del PSO. Formalmente, definimos

$$\min\{\varepsilon_j : j = 1, \dots, k; k \in \mathbb{N}\},$$

donde los índices j y k representan iteraciones ordenadas según las ha ido generando el algoritmo PSO. En la función observamos como el algoritmo alcanza el mejor error sobre la iteración $k = 1700$.

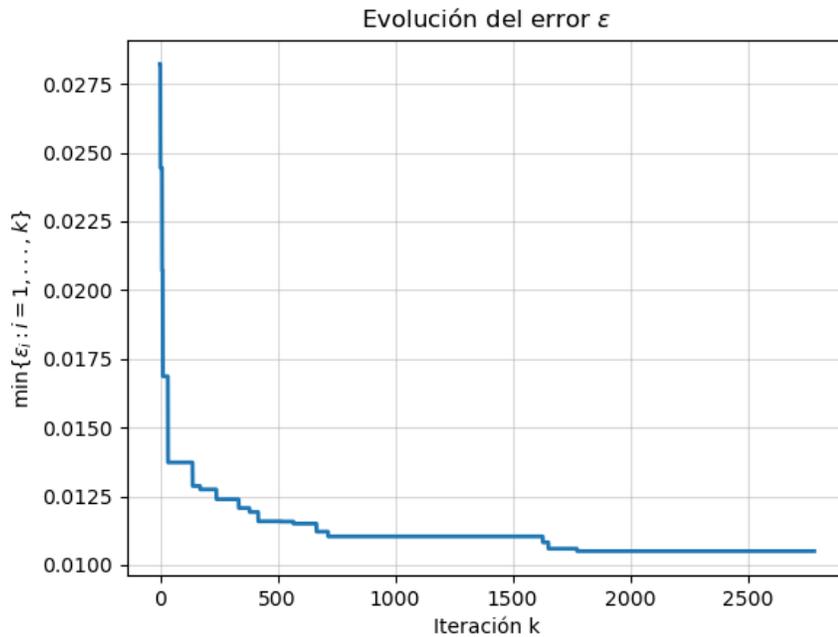


Figura 9: Evolución del error en el algoritmo PSO.

Finalmente, una vez estimados los parámetros óptimos del modelo, se ha simulado el modelo durante 20 años, tomando el año 2015 como año de inicio. La evolución de los casos, mostrada en la Figura 10, muestra el crecimiento sigmoide de los casos resistentes frente a los sensibles y que, entre los años 2022 y 2023, los casos sensibles pueden llegar a igualar a los resistentes, si el crecimiento sigue la tendencia actual. Si analizamos la evolución por edad, tal y como se muestra en la Figura 11, observamos que la mayor parte del crecimiento sigmoide de casos resistentes se explica por el grupo de mayores

de 60 años mientras que, en los menores de 60 años, el número de casos es menor y el crecimiento es más suavizado.

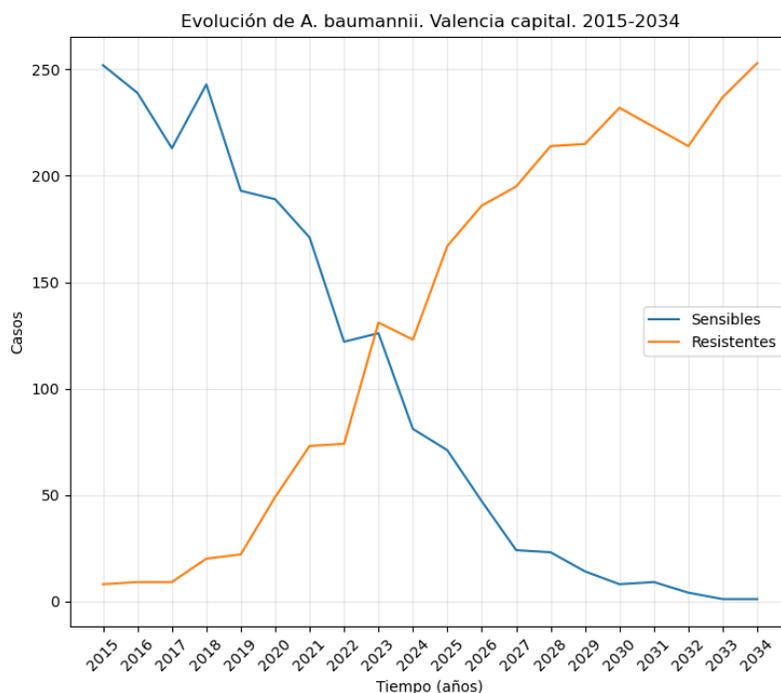


Figura 10: Predicción a 20 años de la evolución de los casos *A. baumannii* sensibles y resistentes.

6. Conclusiones y líneas futuras

La AMR es una de las amenazas de salud más acuciantes a día de hoy, debido a la capacidad de adaptación de las bacterias a los tratamientos antibióticos. Sin embargo, se trata de un problema complejo de estudiar debido a su naturaleza, pero también por la falta de datos y la gran heterogeneidad de las fuentes. Por todo ello, cada vez es mayor la necesidad de nuevos modelos matemáticos en el campo de la epidemiología que incorporen el factor de la AMR y permitan predecir los escenarios futuros y los efectos de las medidas en materia de salud pública.

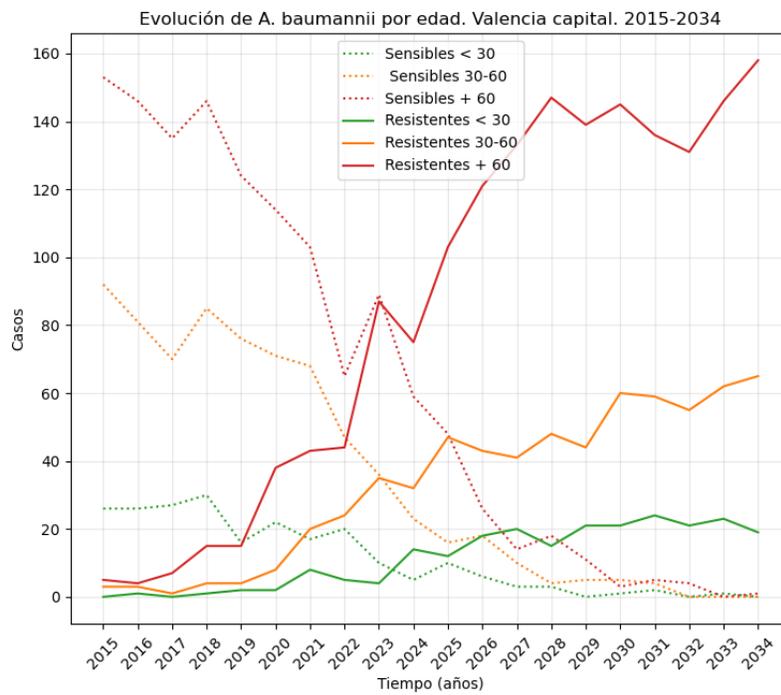


Figura 11: Predicción a 20 años de la evolución de los casos *A. baumannii* sensibles y resistentes por edad.

En este trabajo se ha propuesto un modelo basado en agentes de la evolución de la resistencia a la colistina en la bacteria *A. baumannii*. El modelo se ha aplicado sobre una población sintética generada a partir de los datos demográficos de la ciudad de Valencia. Cada individuo de la población se caracteriza por un conjunto de estados que lo definen y que pueden evolucionar con el paso del tiempo, siguiendo las reglas de comportamiento estipuladas. El cambio de estados en un individuo se produce aleatoriamente en base a una serie de probabilidades condicionales, que tienen en cuenta el estado actual del individuo. De este modo, la dinámica ha conseguido reflejar el proceso completo de infección natural de un individuo, desde su entrada en el hospital, hasta su recuperación, teniendo en cuenta las diversas características, tanto del paciente como del entorno, que influyen en el proceso. En la construcción del modelo, se han identificado los parámetros de flujo hospitalario y de infección a partir de diversas fuentes de datos.

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

Los parámetros óptimos resultantes del proceso de calibración y la evolución del error hasta alcanzar la convergencia demuestran que el algoritmo PSO ha sido capaz de hallar un buen mínimo en el espacio de parámetros. Cabe destacar que las probabilidades estimadas son de gran interés en el ámbito epidemiológico. Las prevalencias estimadas por el modelo se ajustan correctamente a los intervalos de confianza de las prevalencias reales. Conocidos los parámetros óptimos del modelo, la simulación del modelo a 20 años muestra un crecimiento exponencial de los casos resistentes, especialmente en los mayores de 60 años, y se espera que, entre los años 2022 y 2023, los casos resistentes igualen a los sensibles.

Como continuación de este trabajo, al conocer el número de individuos y sus características, es posible estimar los costes globales y por grupos de edad del impacto de la bacteria en la población. Asimismo, con este modelo se pueden añadir modificaciones sobre la dinámica con la finalidad de simular futuras

medidas de actuación para retrasar la evolución de la resistencia. Con ello, se espera disponer a futuro de una previsión de la evolución de la AMR que apoye a la toma de decisiones clave ante este problema de salud pública.

Referencias

- [1] Lawrence D. Brown, T. Tony Cai y Anirban DasGupta. “Interval estimation for a binomial proportion”. En: *Statistical science* (2001), págs. 101-117.
- [2] Marvin L. Cohen. “Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post–Antimicrobial Era”. En: *Science* 257.5073 (ago. de 1992), págs. 1050-1055. DOI: 10.1126/science.257.5073.1050. URL: <https://doi.org/10.1126/science.257.5073.1050>.
- [3] Noga Fallach y col. “Utilising sigmoid models to predict the spread of antimicrobial resistance at the country level”. En: *Eurosurveillance* 25.23 (2020), pág. 1900387.
- [4] Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. *Estudio de Prevalencia de las Enfermedades Nosocomiales en España (EPINE)*. URL: <https://epine.es/resultados/espania>.
- [5] Franklin D. Lowy. “Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*”. En: *Journal of Clinical Investigation* 111.9 (mayo de 2003), págs. 1265-1273. DOI: 10.1172/jci18535. URL: <https://doi.org/10.1172/jci18535>.
- [6] Federico Marini y Beata Walczak. “Particle swarm optimization (PSO). A tutorial”. En: *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 149 (dic. de 2015), págs. 153-165. DOI: 10.1016/j.chemolab.2015.08.020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2015.08.020>.
- [7] María José Fresnadillo Martínez y col. “Prevención de un brote de *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidados intensivos: eficacia de diversos métodos matemáticos”. En: *Revista Española de Quimioterapia* 28.1 (2015), pág. 1.
- [8] Jim O’Neill. *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. Mayo de 2016. URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518%5C_Final%20paper%5C_with%20cover.pdf.

- [9] World Health Organization. *Antimicrobial resistance*. Oct. de 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
- [10] *Python*. URL: <https://www.python.org/>.
- [11] Ministerio de Sanidad. *Portal Estadístico. Área de Inteligencia de Gestión*. URL: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/N/siae>.
- [12] Rebecca H. Sunenshine y col. “Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization”. En: *Emerging infectious diseases* 13.1 (2007), pág. 97.
- [13] *The Julia Programming Language*. URL: <https://julialang.org/>.
- [14] Generalidad Valenciana. *Portal Estadístico. Estimaciones de población*. URL: <https://pegv.gva.es/es/estimaciones-de-poblacion-de-la-comunitat-valenciana>.
- [15] Generalidad Valenciana. *Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunitat Valenciana*. URL: <http://www.sp.san.gva.es/sscc/>.
- [16] Richard Wise. “Antimicrobial resistance: priorities for action”. En: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 49.4 (abr. de 2002), págs. 585-586. ISSN: 0305-7453. DOI: 10.1093/jac/49.4.585. eprint: <https://academic.oup.com/jac/article-pdf/49/4/585/9843113/490585.pdf>. URL: <https://doi.org/10.1093/jac/49.4.585>.