

CAPÍTULO IV

Propuestas de control y prevención de la resistencia antimicrobiana: análisis longitudinal de factores socioeconómicos y demográficos en hospitales de Chile

KASIM ALLEL

Núcleo Milenio para la Investigación Colaborativa en
Resistencia Antimicrobiana

PATRICIA GARCÍA

JAIME LABARCA

CAMILA CARVAJAL

Facultad de Medicina UC

JOSÉ MUNITA

Universidad del Desarrollo

EDUARDO A. UNDURRAGA

Escuela de Gobierno UC

Propuestas de control y prevención de la resistencia antimicrobiana: análisis longitudinal de factores socioeconómicos y demográficos en hospitales de Chile

INVESTIGADORES

KASIM ALLEL

Núcleo Milenio para la Investigación Colaborativa en Resistencia Antimicrobiana

PATRICIA GARCÍA

JAIME LABARCA

CAMILA CARVAJAL

Facultad de Medicina UC

JOSÉ MUNITA

Universidad del Desarrollo

EDUARDO A. UNDURRAGA

Escuela de Gobierno UC

Resumen¹

Las infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos (RAM) aumentan la morbimortalidad, dificultan el tratamiento y prolongan las hospitalizaciones, imponiendo una carga económica y de enfermedad sustantiva al sistema de salud. Si bien la resistencia es adaptativa, el uso inapropiado de los antibióticos ha acelerado su aumento. Existen también otros factores, como infraestructura sanitaria insuficiente, hacinamiento, privación material y educación inadecuada, que contribuyen a la propagación de la RAM. En América Latina, la tasa de RAM se estima entre 21% para Chile y 40% para Brasil; el promedio OCDE es de 17%. Nuestros objetivos principales fueron: (i) estimar la prevalencia de resistencia en bacterias críticas por la Organización Mundial de la Salud en una red de ~40 hospitales públicos y privados

¹ Esta propuesta fue presentada en un seminario organizado por el Centro de Políticas Públicas UC el 16 de enero de 2020, donde participaron como panelistas Juan Carlos Hormazábal, jefe del Subdepartamento de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Salud Pública, ISP; María Teresa Valenzuela, vicedecana de Investigación y Postgrado de la Universidad de Los Andes; y José Miguel Bernucci, secretario general de la Mesa Directiva Nacional del Colegio Médico.

del país, (ii) identificar los principales predictores socioeconómicos y demográficos asociados a la RAM y (iii) proyectar la resistencia a nivel nacional para todos los hospitales de alta complejidad. Revisamos sistemáticamente la literatura sobre normas y regulaciones de RAM y sobre la correlación entre RAM y factores socioeconómicos y demográficos de la población atendida por los hospitales. Examinamos la asociación entre factores socioeconómicos y las tasas de RAM para díadas bacteria-antibiótico consideradas críticas por la OCDE (2018) y eCDC (2018), entre 2008 y 2017. Nuestros resultados sugieren una tasa total de RAM en Chile de 31,6% (eCDC) y 31,1% (OCDE). Consistente con estudios previos, nuestro análisis sugiere que la pobreza y la privación material pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de la RAM. Sin embargo, el factor principal asociado a la resistencia antimicrobiana, además del uso de antibióticos, son las características de los hospitales.

Nuestras propuestas incluyen mejorar la vigilancia de la RAM en todos los hospitales de mediana y alta complejidad (83 hospitales), enfocada en microorganismos prioritarios para la OMS, fortalecer la agenda de investigación del Plan Nacional, en particular la colaboración más activa de la sociedad civil y la academia. Es urgente comprender mejor la relación de RAM con el consumo antimicrobiano a nivel hospitalario, y nuestros resultados destacan la relevancia de los determinantes sociales de la salud en la RAM. Creemos que una estimación confiable y comparable en el tiempo de la prevalencia de RAM en hospitales es esencial para tomar decisiones de salud pública y definir prioridades de investigación que ayuden a prevenir y controlar esta emergente crisis de salud pública.

Antecedentes

La emergencia y propagación de la resistencia antimicrobiana (RAM) es una de las principales amenazas a la salud pública global (Hay et al., 2018; OCDE, 2018; Tacconelli y Pezzani, 2019; OMS, 2014). El descubrimiento y comercialización de los antibióticos cambió radicalmente el pronóstico de infecciones consideradas mortales y fue fundamental para el desarrollo de la medicina moderna. La mayoría de las intervenciones médicas complejas, como el trasplante de órganos y el tratamiento del cáncer fueron posibles gracias a los antibióticos. Sin embargo, la propagación de la RAM amenaza estos avances y nos expone a la posibilidad de volver a una era en la cual una simple herida o infección podrían ser fatales (Review on Antimicrobial Resistance, 2016). Las infecciones por bacterias resistentes no sólo producen una mayor morbilidad y mortalidad, sino que resultan en hospitalizaciones más complejas de tratar, estadías más largas, y representan un mayor costo para el sistema de salud (CDC, 2013; Roope et al., 2019). Globalmente, se estima que aproximadamente 700.000 personas mueren al año por infecciones causadas por bacterias resistentes; sin acciones preventivas se proyectan

cerca de diez millones de muertes anuales en 2050, con costos acumulados de aproximadamente US\$100 billones (Review on Antimicrobial Resistance, 2016).

La RAM ocurre naturalmente como una forma adaptativa de defensa de los microorganismos a los antimicrobianos; algunos mecanismos de resistencia pueden ser transferidos entre bacterias de igual o de distintas especies (García, 2003; Holmes et al., 2016; OMS, 2014). Uno de los principales factores que influye en la generación de RAM es el uso de antibióticos en medicina humana (CDC, 2013; Goossens et al., 2005), en la industria de producción animal, y en agricultura (Holmes et al., 2016; Van Boeckel et al., 2015; OMS, 2014). Estimaciones recientes muestran que el consumo de antibióticos (en dosis diarias definidas, DDD) aumentó aproximadamente un 65% entre 2000 y 2015, un alza en gran medida impulsada por los países de ingresos bajos y medios (Klein et al., 2018). El uso inadecuado de antimicrobianos y el insuficiente control de infecciones han acelerado la emergencia y diseminación de bacterias resistentes (García, 2003; Hay et al., 2018; Mladenovic Antic et al., 2016; Versporten et al., 2018). Por otro lado, la falta de incentivos ha limitado el desarrollo de nuevos antibióticos; el proceso es costoso y las ganancias esperadas son limitadas en comparación con otros medicamentos, en gran parte porque los beneficios clínicos de los antibióticos disminuyen con el tiempo y su uso debe restringirse para prevenir la resistencia (Årdal et al., 2016; Roope et al., 2019).

La emergencia de la RAM en contextos hospitalarios está determinada por una serie de variables, incluyendo características del paciente, lugar de tratamiento (ambulatorio/hospitalizado), características del microorganismo (e.g., Gram positivo y negativo) y factores relacionados con el antibiótico (e.g., dosis, administración, duración terapia) (García, 2003). No solo existen microorganismos resistentes a antibióticos en personas, sino también en animales, comidas y en el ambiente (Hay et al., 2018). Se encuentra creciente evidencia de la importancia de reservorios ambientales (e.g., agua) y animales (Chatterjee et al., 2018; OCDE, 2018). Considerando esta multidimensionalidad y complejidad, la emergencia de RAM es considerada problema de “una salud” (*One Health*), es decir, requiere del esfuerzo mancomunado y colaborativo de equipos interdisciplinarios para enfrentar un conflicto que involucra la salud de la población global (Årdal et al., 2016; Hoffman et al., 2015a; Hoffman et al., 2015b; Robinson et al., 2016).

Además del uso de antibióticos, factores socioeconómicos, institucionales y de infraestructura sanitaria, entre otros, afectan la emergencia y propagación de la RAM (Collignon et al., 2015; Holmes et al., 2016; Laxminarayan et al., 2016; Munita y Arias, 2016; Roope et al., 2019). La calidad deficiente de redes de agua potable, hacinamiento en viviendas, prácticas inadecuadas

de higiene y manipulación de alimentos, pobreza y malnutrición, además de la falta de educación, representan factores de riesgo en la propagación de microorganismos resistentes (Byarugaba, 2004; Collignon et al., 2015; Collignon et al., 2018; Laxminarayan et al., 2013). Los países de la OCDE (2018) con mayor prevalencia de RAM son Grecia, Turquía, y Corea (~35%). A pesar de consumir menos antibióticos per cápita, se estima que existe gran prevalencia de RAM en países de ingresos bajos y medios (Collignon et al., 2018; Klein et al., 2018; Laxminarayan et al., 2016), alcanzando cifras cercanas al 30% en Argentina, Brasil y Colombia, 40% en China y 57% en India.

Chile no está libre de esta amenaza global (Arias et al., 2017; Cifuentes et al., 2014; Silva et al., 2011). La OCDE estimó una prevalencia de RAM en Chile del 21% en 2013 (OCDE, 2018; Silva et al., 2011). Evidencia internacional (Gandra et al., 2014; Larsson et al., 2018; Reed et al., 2001, Roberts et al., 2009; Smith y Coast, 2013) sugiere que la RAM impone una carga de enfermedad y costos económicos sustantivos a los sistemas de salud, aumentando aún más la demanda por recursos humanos y financieros. El aumento en el consumo de antibióticos a nivel global, la falta de desarrollo de nuevos antimicrobianos y el desarrollo y propagación de la RAM hace prever la posibilidad de una crisis de salud pública mundial, incluyendo a Chile (Burki, 2018; Klein et al., 2018; Roope et al., 2019; OMS, 2014).

Resistencia antimicrobiana en Chile

El consumo de antimicrobianos en humanos está regulado en Chile desde 1999, con venta sólo bajo receta médica. Sin embargo, el desarrollo y propagación de la RAM constituye una amenaza potencial para la salud (Arias et al., 2017; Cifuentes et al., 2014; Silva et al., 2011). En los últimos años, el Ministerio de Salud (Minsal), el Instituto de Salud Pública (ISP), la Sociedad Chilena de Infectología (Sochinf), el Núcleo Milenio para la Investigación Colaborativa en Resistencia Antimicrobiana (Microb-R) y otros organismos expertos han promovido una serie de iniciativas para relevar y combatir la RAM en Chile (Acuña et al., 2017; Silva et al., 2011).

El Minsal, mediante el Programa de Control de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS), ha promulgado el control de transmisión de la RAM mediante el desarrollo de normas técnicas y guías para hospitales, y mantiene una vigilancia bianual de la resistencia de agentes causantes del IAAS. Por su parte, el ISP mantiene un Sistema de Vigilancia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos, incluyendo un listado de bacterias específicas de relevancia en salud pública de notificación obligatoria. El ISP ha establecido la vigilancia regular de sensibilidad a los antimicrobianos para las siguientes bacterias de alta frecuencia en hospitales: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y desde 2012 *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. El grado de cumpli-

miento en la implementación de normas técnicas para prevenir y controlar las infecciones, incluyendo uso apropiado de antimicrobianos y las medidas de control de transmisión RAM en hospitales, muestra una heterogeneidad considerable (Otaiza et al., 2015, 2016, 2017).

Las orientaciones más recientes del Minsal están descritas en el Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos (Minsal, 2017), un plan operativo de acción quinquenal (2015-2020) para coordinar un trabajo intersectorial de prevención y control de la RAM. El plan nacional tiene como principales objetivos: (i) concientizar a las personas y profesionales, (ii) vigilar la RAM de manera integral, (iii) prevenir y controlar las IAAS, (iv) utilizar de forma adecuada los antimicrobianos en humanos y animales, y (v) incentivar la investigación científica. El plan nacional ha contemplado 16 estrategias, 41 medidas, y 74 acciones de prevención específicas, que incluyen el uso racional, capacitación, y comunicación pública del uso de antibióticos. Estas medidas están siendo implementadas desde un enfoque clínico de divulgación y concientización del problema de la RAM y su nivel de desarrollo ha sido variado.

Desde el año 2004 la Sochinf organiza una reunión anual de RAM en la que microbiólogos y clínicos del sector público, privado, y académico sistematizan y analizan la evidencia científica disponible sobre la RAM en Chile, y evalúan posibles medidas de prevención y control. A partir de esta reunión se formó el Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana (GCRB), una iniciativa que incluye aproximadamente a 40 hospitales públicos, privados y universitarios, de mediana y alta complejidad. El trabajo del GCRB ha permitido establecer una red de vigilancia clínica nacional para dimensionar el problema de la RAM, detectar la emergencia de nuevas bacterias resistentes, evaluar su evolución temporal y espacial, además de fijar tareas y objetivos comunes de prevención y control. El GCRB genera datos anuales de susceptibilidad de bacterias a antibióticos seleccionadas de uso regular, consumo de antibióticos medidos por DDD y días de tratamiento (DOT), e incidencia de bacterias resistentes por 1.000 días cama. Los datos incluyen organismos históricamente vigilados (e.g., Minsal, ISP, OCDE), además de ajustes periódicos en función de la epidemiología relevante de microorganismos. El trabajo del GCRB, al alero de la Sochinf, ha resultado en varias publicaciones científicas nacionales, incluyendo tasas de RAM en hospitales y Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (Acuña et al., 2017; Cifuentes et al., 2014, 2015; Dominguez et al., 2016; Silva et al., 2011), e internacionales, cuantificando el problema y poniéndolo en contexto regional y global (Dominguez et al., 2016; Versporten et al., 2013, 2018).

El Núcleo Milenio Microb-R, formado en 2018, es un esfuerzo colaborativo de un grupo interdisciplinario de académicos (incluyendo microbiólogos,

médicos clínicos, veterinarios, ecólogos, químicos farmacéuticos, abogados, economistas e ingenieros) provenientes de seis universidades de país, y que se desarrolla en el marco de la Iniciativa Científica Milenio. Microb-R busca comprender los mecanismos de desarrollo y propagación de la RAM y su interacción con los centros de salud, el medioambiente, la comunidad, la industria y las cadenas productivas (e.g., Araos et al., 2019; Cabrera-Pardo et al., 2019; Khan et al., 2019a, 2019b). El grupo también está impulsando varios proyectos relacionados con los factores sociales y actitudinales asociados a la RAM, y ha desarrollado múltiples iniciativas educativas para concientizar a diversas audiencias sobre el problema. Un objetivo central de Microb-R es apoyar y promover, mediante la investigación, políticas públicas relativas al control y prevención de la RAM.

Finalmente, existen también otras instituciones públicas y privadas e investigadores que desarrollan programas, generan conocimiento, y promueven iniciativas para la prevención y el control de la RAM. En la sección de resultados resumimos algunos de los hitos claves en la regulación de antimicrobianos en Chile y las principales fuentes de vigilancia de la RAM. Desafortunadamente, en general existe poca coordinación entre las partes interesadas en este tema. El desarrollo del eje de investigación del Plan Nacional ha sido insuficiente y la evidencia sobre el impacto en el sistema de salud de las infecciones por bacterias multirresistentes en el país es muy limitada (Acuña et al., 2017; Cifuentes et al., 2015, 2014; Fica et al., 2014; García, 2003; Silva et al., 2011).

Contar con estimaciones de carga de enfermedad que sean confiables y comparables en el tiempo es esencial para tomar decisiones de salud pública, definir prioridades de investigación y evaluar el impacto de programas de prevención y control de enfermedades (Chan et al., 2010; Frieden, 2015; Laxminarayan et al., 2013). Un paso importante para lograr una implementación exitosa del Plan Nacional contra la RAM es tener un diagnóstico preciso de la situación actual de RAM, en especial en hospitales donde el problema es más agudo. Contar con indicadores rigurosos y comparables nos permitirá diseñar mejores estrategias para controlar de manera efectiva esta crisis de salud pública global y local, y evaluar su impacto (Hart y Kariuki, 1998; Laxminarayan et al., 2013; Okeke et al., 2005). Los países que han logrado implementar estrategias nacionales de vigilancia, prevención y control de RAM han mostrado resultados positivos (Brinsley et al., 2005; Schwaber et al., 2011; OMS, 2012).

Combinando datos de hospitales a nivel individual, datos socioeconómicos y demográficos de la población atendida por los hospitales y datos longitudinales (2008-2017) de la proporción de bacterias resistentes a antimicrobianos obtenidos de la red nacional de ~40 hospitales públicos y privados

del GCRB, en este trabajo proponemos: (i) estimar la prevalencia de bacterias multirresistentes consideradas de prioridad crítica por la OMS (2017) en una red establecida de hospitales públicos y privados del país. Específicamente, consideraremos las siguientes bacterias: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*, resistentes a los carbapenémicos; *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina, y *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina y vancomicina; (ii) identificar predictores socioeconómicos y demográficos que contribuyen a la presencia de RAM; (iii) estimar la proporción de bacterias resistentes a antimicrobianos a nivel nacional sobre la base de los 61 hospitales públicos y privados de alta complejidad. Esperamos que nuestros resultados contribuyan a fortalecer la implementación del Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos, y siguiendo sus lineamientos estratégicos, hacer recomendaciones específicas sobre el uso de agentes antimicrobianos en hospitales. Como muchos otros países, Chile ha definido un plan de control exhaustivo de RAM, pero su implementación cabal aún está en etapa de definición de propuestas e intervenciones específicas (Van Katwyk et al., 2019). Al final del capítulo hacemos recomendaciones específicas que creemos ayudarían a fortalecer el plan nacional.

Métodos y estrategia de análisis

1. Bases de datos

La principal base de datos utilizada son los datos longitudinales del GCRB, que incluyen prevalencia de RAM y consumo de antibióticos para ~40 hospitales públicos y privados de Chile (2008-2017). La base GCRB representa aproximadamente dos tercios del total de hospitales de alta complejidad del país, en 24 municipalidades. Los hospitales participantes informan anualmente la susceptibilidad de una serie de díadas de bacterias y antibióticos de muestras clínicas, siguiendo las recomendaciones del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, 2014). La tasa de resistencia se calculó dividiendo el número total de cultivos en que se aisló una bacteria específica resistente a un determinado antimicrobiano por el número total de aislamientos de esa bacteria en cada centro. Usamos también otras fuentes de datos, incluyendo información del Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS), la Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional (Casen), estadísticas del Ministerio de Vivienda y Urbanismo, datos medioambientales e informes de gestión de hospitales.

2. Análisis

El análisis de datos incluyó cuatro etapas. Primero, una revisión sistemática de la literatura. Segundo, la estimación de prevalencia en la red de hospitales GCRB. Tercero, se estimó la correlación entre RAM y factores socioeconómi-

cos y demográficos de la comunidad usuaria de los hospitales, y las características de los hospitales. Cuarto, considerando estos resultados se estimó una medida de RAM para los 61 hospitales de alta complejidad en Chile.

La revisión sistemática se hizo en dos etapas. Primero, examinamos las principales fuentes de vigilancia y normas técnicas asociadas a la RAM en Chile en 2019, actualizando la revisión de García (2003). Segundo, sobre la base de la guía Prisma (Moher et al., 2009) para revisiones sistemáticas, examinamos los factores socioeconómicos y demográficos asociados a la RAM considerando estudios disponibles en PubMed.

Estimamos la prevalencia de RAM en ~40 hospitales usando datos longitudinales de muestras clínicas de pacientes hospitalizados en servicios de medicina, cirugía, y UCI de la red GCRB. Nos enfocamos en bacterias multirresistentes consideradas de prioridad crítica por la OMS (2017). Específicamente, nos basamos en las diadas bacteria-antibiótico reportadas por la OCDE (2018), y por el European Centre for Disease Prevention and Control (eCDC, 2018).

Caracterizamos la población atendida por hospitales a nivel municipal usando la encuesta Casen 2008-2017 (Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2019). Casen es una encuesta de hogares representativa a nivel nacional, aplicada desde 1985 y cada dos o tres años por el Ministerio de Desarrollo Social y Familia de Chile para caracterizar socioeconómicamente a los hogares, con énfasis en la pobreza y la vulnerabilidad social. Estandarizamos las variables sociodemográficas de Casen (Collignon et al., 2018), y redujimos el número de variables independientes en las regresiones mediante la creación de índices (Tabla 1).

TABLA 1. **Principales variables usadas para caracterizar a las comunas y a los hospitales de la red GCRB y otros de alta complejidad que no participan de la red**

| Variables | Definición |
|---|---|
| Índice de infraestructura de la comuna | |
| Saneamiento inadecuado (%) | Población con saneamiento inadecuado; basado en el índice de saneamiento del hogar (MDS, 2019). Saneamiento adecuado (= 0) hogar tiene agua potable y alcantarillado; inadecuado (= 1) hogar no tiene agua potable o no está conectado a alcantarillado o fosa séptica. |
| Privación material (%) | Población en vivienda de baja calidad, definida en función de características de techo, piso y paredes. Privación = 1 si vivienda es de material reutilizado, choza, tienda, casa móvil o similar. |
| Hacinamiento (%) | Población en condiciones de hacinamiento, definida en función del índice= personas en hogar / dormitorios. Hacinamiento = 1 si índice >2.4. |
| Gasto municipal per cápita (CLP) | Gastos municipales per cápita (CLP2017) declarados en el balance de ejecución presupuestario de la comuna (obtenidos del Sistema Nacional de Información Municipal y Casen). |
| Índice socioeconómico de la comuna (SES) | |
| Pobreza (%) | Población con ingreso per cápita por debajo del umbral de pobreza (~USD 180 en 2017). |
| Educación (años) | Promedio de años de escolaridad para la población adulta (≥ 18 años de edad). |
| Ocupación | Variable continua, promedio de los códigos ISCO para la clasificación de ocupaciones (ILO, 2012). Un número mayor sugiere más calificación (e.g., 9=directores y gerentes, 8=profesionales, científicos, e intelectuales, ..., 2=operadores y ensambladores 1=trabajadores no calificados). |
| Índice de infraestructura de hospital | |
| Egresos adulto mayor (n) | Número de egresos de hospital anuales de personas ≥ 65 años (Minsal, 2019). |
| Estadía media (días) | Días de estadía promedio anual de pacientes en el hospital (Minsal, 2019). |
| Egresos anuales (n) | Egresos totales del hospital por año (Minsal, 2019). |
| Fonasa (%) | Proporción de egresos hospitalarios atendidos por Fonasa dividido por egresados con otro sistema (isapre, Capredena, Dipreca o FF.AA.) (Minsal, 2019). |

| Índice medioambiental | |
|---------------------------------|---|
| Temperatura (°C) | Temperatura media anual por estación de red según la Dirección Meteorológica de Chile, División General de Aeronáutica Civil. Para comunas sin estación se interpoló el valor considerando la distancia a las estaciones más cercanas (Dirección General de Aeronáutica Civil, 2019). |
| Humedad (%) | Humedad relativa del aire anual por cada estación de red. Para estaciones sin temperatura se hizo la misma extrapolación que para temperatura. |
| Índice territorial de la comuna | |
| Población rural (%) | Proporción de la población total de la comuna que reside en zona rural. |
| Densidad (hab/km ²) | Densidad poblacional, definida como número de habitantes por km ² . |

Fuente: elaboración propia

Para estimar la correlación entre prevalencia de RAM y factores socioeconómicos y demográficos de la población atendida por los hospitales, características de los hospitales y clima, usamos dos modelos de regresión lineal, con efectos fijos por año y comuna, agrupación de errores estándar por hospital y *bootstrapping* (muestreo aleatorio con sustitución). Usamos un modelo lineal (M1) y un modelo lineal con razón logística como variable independiente (M2):

Modelo lineal (M1):

$$RAM_{it} = \beta_0 + \beta_1 \cdot Infraestructura Hospital_{ht} + \beta_2 \cdot SES Comuna_{ct} + \beta_3 \cdot medioambiente_{ct} + \beta_4 \cdot territorio_c + \beta_5 \cdot Infraestructura Comuna_c + \mu_{ht}$$

Modelo lineal con razón logística como variable dependiente (M2):

$$\log\left(\frac{RAM_{it}}{100 - RAM_{it}}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot Infraestructura Hospital_{ht} + \beta_2 \cdot SES Comuna_{ct} + \beta_3 \cdot medioambiente_{ct} + \beta_4 \cdot territorio_c + \beta_5 \cdot Infraestructura Comuna_c + \mu_{ht}$$

Donde los subíndices (*i*) corresponden a la proporción de RAM en diadas bacteria-antibiótico, (*h*) a hospital, (*c*) a comuna, (*t*) a tiempo, y $\mu_{i,t}$ es el error.

Sobre la base de los resultados de las regresiones estimamos la RAM esperada para los hospitales de alta complejidad que no están incluidos en la red

GCRB (Ministerio de Salud Chile, 2018; Temkin et al., 2018), para obtener una estimación preliminar de cómo se distribuye la RAM en Chile. Caracterizamos los hospitales de alta complejidad no incluidos en la red, incluyendo una caracterización de los índices socioeconómicos, de infraestructura de los hogares, medioambientales, y territoriales de las comunas correspondientes a los hospitales faltantes. Estandarizamos los índices por consistencia, y proyectamos el valor esperado de RAM para las díadas bacteria-antibiótico consideradas críticas por la OCDE (2018).

Resultados de la investigación

1. Revisión sistemática de normas y regulaciones

La Tabla 2 muestra los hitos clave relacionados con la regulación de antimicrobianos en Chile en los últimos 35 años. La Tabla 3 resume las principales fuentes de vigilancia y normas técnicas relacionadas con la prevención y control de la RAM en Chile, vigentes en 2019.

TABLA 2. **Hitos clave en la regulación de antimicrobianos en Chile en los últimos 35 años (1984-2019)**

| Año | Regulación |
|------|---|
| 1984 | Decreto Nº 466. Productos farmacéuticos solo podrán expendirse al público en farmacias y con receta. |
| 1986 | Decreto Nº 42. Reglamento orgánico de los servicios de salud sobre racionalización del uso de los medicamentos de acuerdo con el avance de la tecnología y la ciencia. |
| 1995 | Decreto Nº 2.309. Los medicamentos, que deben ser aprobadas por la autoridad sanitaria, deben estar disponibles solo para los profesionales habilitados para prescribir, dispensar o expenderlos. |
| 1997 | Ordinario 4C Nº 5.015. Plan de acción y reglamento de sistema nacional. |
| 1999 | Decreto Nº 712. Control de hospitales públicos y privados para aislamiento microbiano. |
| 1999 | Norma Nº 43. Racionalización del uso de los antibióticos en la atención clínica. |
| 2004 | Declaración de agentes infecciosos de vigilancia de resistencia a antimicrobianos. Se definen siete bacterias (enfermedades transmisibles de declaración obligatoria). |
| 2015 | Norma técnica Nº175. Regulación y vigilancia a RAM en atención primaria de salud (IAAS). |
| 2017 | Plan Nacional contra la resistencia a los antimicrobianos. Foco en promoción e inversión en investigación para la prevención y control de infecciones, caracterizar impacto de RAM y promover políticas públicas. |

Notas: IAAS: Infecciones asociadas a la atención en salud. RAM: resistencia antimicrobiana.
Fuente: elaboración propia.

TABLA 3. Principales instituciones relacionadas con la vigilancia epidemiológica y regulación de la RAM en Chile 2019. Fortalezas y debilidades

| Fuente | Descripción |
|---|--|
| Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), Minsal | <p>Vigilancia de resistencia de patógenos asociados a infecciones comunitarias Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria (Decreto Supremo N° 158 de 2004)</p> <p>Artículo 9º. Objeto de vigilancia de laboratorio: <i>Escherichia coli</i> productor de toxina de Shiga (0157 y otros), <i>Chlamydia psittaci</i>, <i>Leptospira spp.</i>, <i>Coxiella burnetii</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i> (enfermedad invasora), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (enfermedad invasora), <i>Enteropatógenos: Vibrio parahaemolyticus</i>, <i>Vibrio cholerae</i>, <i>Campylobacter spp.</i>, <i>Yersinia spp.</i>, <i>Salmonella spp.</i>, <i>Shigella spp.</i>, Virus Hepatitis B (antígeno de superficie), Virus Hepatitis C, Virus HTLV-I, VIH, <i>Legionella spp.</i>, <i>Ehrlichia spp.</i>, <i>Listeria monocytogenes</i> y <i>Streptococcus agalactiae</i>.</p> <p>Artículo 10º. Laboratorios clínicos y los bancos de sangre públicos y privados estarán obligados a notificar semanalmente al ISP los agentes descritos en artículo 9º y derivarle las muestras o cepas correspondientes. ISP estudiará el agente y notificará al Minsal mensualmente.</p> <p>Artículo 11. Objeto de vigilancia para RAM: <i>Streptococcus pneumoniae</i> (EI), <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Shigella spp.</i>, <i>Salmonella spp.</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, <i>Staphylococcus aureus</i> (VISA-VRSA), <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>. Vigilancia en todos los establecimientos hospitalarios, públicos y privados, que efectúen aislamiento microbiano; reporte mensual al ISP. ISP reporta semestralmente a Minsal.</p> <p>Luego, el ISP emite un boletín (último en 2014) con resultados de susceptibilidad de: <i>N. meningitidis</i>, <i>N. gonorrhoeae</i>, <i>Salmonella spp.</i>, <i>Shigella spp.</i>, <i>H. influenzae</i> (EI), <i>S. pneumoniae</i> (EI), <i>S. pyogenes</i> (EI) y <i>S. agalactiae</i> (EI) y <i>M. tuberculosis</i>.</p> |
| Fortaleza | <p>Descrito en el marco regulatorio.</p> <p>La metodología es centralizada por derivación de cepas al ISP desde los laboratorios locales, permitiendo certificación de la calidad de los resultados.</p> |
| Debilidad | <p>Representatividad depende del envío activo desde los laboratorios locales.</p> <p>No hay información actualizada.</p> |
| Instituto de Salud Pública de Chile, Minsal | <p>Vigilancia de bacterias resistentes de importancia hospitalaria Carbapenemasas en enterobacterias</p> <p>2012. Laboratorios públicos y privados del país que detecten cepas de enterobacterias con halos de inhibición a imipenem o meropenem ≤ 22 mm o CIM ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ deben enviar aislamientos al Laboratorio de Referencia ISP para confirmación microbiológica y caracterización fenotípica y molecular.</p> <p>2014. Incluye cepas de enterobacterias con pruebas de tamizaje para carbapenemasas positivas y resistencia a carbapenémicos. Estudio de susceptibilidad a betalactámicos por métodos de referencia y confirmación molecular (PCR) de los mecanismos de resistencia.</p> <p>Staphylococcus aureus resistente a meticilina</p> <p>Laboratorios públicos y privados deben enviar al ISP todas las cepas de <i>S. aureus</i> aisladas de cualquier muestra clínica con resistencia a vancomicina y todas las cepas <i>S. aureus</i> meticilina resistente (SAMR) aisladas de sangre (una cepa por paciente).</p> <p>Enterococcus spp. resistente a vancomicina (VRE)</p> <p>Laboratorios clínicos públicos y privados deben derivar al ISP cepas de <i>Enterococcus spp.</i> resistente o intermedio a vancomicina de muestras clínicas. Excluye vigilancias. Se realiza además el estudio del genotipo de resistencia a vancomicina y teicoplanina por identificación de genes mediante PCR. Previo a 2012 se consideraba también ERV aisladas de hisopados rectales. Datos desde el 2000 al 2014.</p> |

| | |
|---|---|
| Fortaleza | <p>Descrito en marco regulatorio.</p> <p>Incluye laboratorios públicos y privados.</p> <p>La metodología es centralizada por derivación de cepas al ISP desde los laboratorios locales, permitiendo certificación de la calidad de los resultados.</p> |
| Debilidad | <p>La representatividad depende del envío activo desde los laboratorios locales.</p> <p>No hay información actualizada.</p> |
| Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), Minsal | <p>Norma técnica N°203, sobre contención de diseminación de agentes con resistencia a los antimicrobianos de importancia en salud pública (Araisip) en establecimientos cerrados de salud, exento 132, 07 de noviembre de 2018</p> <p>Derivar al ISP todas las cepas de Enterobacterias productores de carbapenemasas con test de <i>screening</i> (+), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i> con test de <i>screening</i> (+) para carbapenemasas, <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a vancomicina (VRSA), <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a oxacilina (MRSA), <i>Enterococcus spp.</i> resistente a vancomicina y enterobacterias NO <i>E.coli</i> BLEE(+).</p> |
| Programa de Control de Infecciones, Minsal | <p>Norma Minsal N°00175. Vigilancia Nacional de RAM en agentes que pueden producir IAAS</p> <p>Actualizada en 08/2015, modificada en 03/2019. Vigilancia por prevalencia ejecutada por Control de Infecciones del Departamento de Calidad y Formación del Minsal dos veces al año (abril y septiembre) mediante derivación de datos de resistencia de agentes seleccionados. Incluye el estudio de antimicrobianos establecidos por el ISP para <i>S. aureus</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>. La modificación de 2019 indica que además deben derivarse al ISP las cepas de <i>S. aureus</i> aisladas de hemocultivos o pacientes con coinfección o colonizados con VRE; enterobacterias con <i>screening</i> (+) para carbapenemasas o con resistencia simultánea a gentamicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, cefepine o cefotaxima o ceftriaxona, ceftazidima; <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> con <i>screening</i> (+) para carbapenemasas; <i>P. aeruginosa</i> con resistencia simultánea a amikamicina, ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, cefepine o ceftazidima, colistin, <i>Acinetobacter baumannii</i> con resistencia simultánea a gentamicina, ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem, cefepine o ceftazidima, cotrimoxazol; <i>S. maltophilia</i> resistente a ceftazidima, cotrimoxazol, y levofloxacino.</p> |
| Fortaleza | <p>Incluye solo infecciones; excluye colonizaciones, duplicados, y casos de la comunidad.</p> <p>Larga trayectoria (desde 1991).</p> <p>Obligatoriedad, i.e., alta representatividad (reporta >90% de los hospitales con obligación).</p> <p>Minimiza el sesgo de selección.</p> |
| Debilidad | <p>Control de calidad realizado por laboratorios locales desconocido.</p> <p>El sistema capta la sensibilidad de bacterias a cada antimicrobiano individualmente; no puede identificar resistencias simultáneas a más de un antimicrobiano.</p> |

| | |
|--|--|
| Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana (GCRB) Sochinf | <p>Auspiciado por Sochinf, formado en 2004, datos disponibles desde 2009.</p> <p>i. Describe susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos más relevantes causantes de infecciones, aislados de pacientes hospitalizados y ambulatorios en ~50 hospitales. Mínimo reporte incluye <i>S. aureus</i>, <i>Enterococcus spp.</i>, <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>E. cloacae complex</i>, <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>, para servicios críticos y no críticos. Reporte de aislamientos sensibles / total aislamientos testeados por cada diada bacteria-antibiótico.</p> <p>ii. Vigilancia de antimicrobianos de consumo regular en hospitales mediante dosis diaria definida (DDD) y días de tratamiento (DOT); protocolizado anualmente.</p> <p>iii. Incidencia de bacterias multiresistentes por 1.000 días cama. Sobre la base de la epidemiología anual, se seleccionan combinaciones de microorganismo/marcador de resistencia. El mínimo vigilado es: SAMR, ERV, enterobacterias productoras de BLEE, enterobacterias resistentes a carbapenémicos, bacilos no fermentadores resistentes a carbapenémicos.</p> |
| Fortaleza | <p>Incluye solo infecciones.</p> <p>Primera red con datos nacionales y representativos del país con 50 centros de salud.</p> <p>Auspicio de una sociedad científica.</p> |
| Debilidad | <p>Voluntario.</p> <p>Se desconoce el control de calidad realizado por laboratorios locales.</p> |
| Núcleo Milenio para la Investigación Colaborativa en Resistencia Antimicrobiana (Microb-R) | <p>Red de hospitales y laboratorios de Chile. Caracterización clínica de los pacientes infectados con bacterias resistentes, estudio microbiológico de bacterias causantes de la infección para entender la epidemiología molecular de las bacterias resistentes, comprender mecanismos de generación y propagación de resistencia en distintos centros, y para diferentes especies.</p> <p>Busca generar un biorepositorio de alto estándar de bacterias multiresistentes disponible para la comunidad científica del país. La red de laboratorios (diez centros) recolecta de forma prospectiva cepas causantes de infecciones clínicamente significativas: enterobacterias resistentes a carbapenémicos y productoras de BLEE, <i>A. baumannii</i> resistente a carbapenémicos, <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenémico; <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina; <i>Enterococcus spp.</i> resistente a la vancomicina. Vigilancia desde 2020.</p> |
| Datos de Red Sentry | <p>Vigilancia prospectiva de resistencia por síndrome clínico de patógenos ambulatorios y hospitalarios escogidos de cuatro centros de Santiago.</p> |
| Fortaleza | <p>20 años de trayectoria.</p> <p>Metodología centralizada en laboratorios de referencia (EE. UU.), calidad certificada.</p> <p>Comparación con América Latina (Castanheira et al., 2019).</p> |
| Debilidad | <p>Baja representatividad.</p> |

| | |
|---------------------------|---|
| Publicaciones científicas | Publicaciones en revistas científicas chilenas o internacionales. Metodología definida por cada autor o grupo. Típicamente muestra datos de centros individuales. |
|---------------------------|---|

Notas: las normas y artículos se presentan adaptados para este capítulo. BLEE: betalactamasas de espectro extendido. DDD: dosis diaria definida. DOT: días de tratamiento. EI: Enfermedad invasora. GCRB: Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana. IAAS: Infecciones asociadas a la atención en salud. ISP: Instituto de Salud Pública. Microb-R: Núcleo Milenio para la Investigación Colaborativa en Resistencia Antimicrobiana. Minsal: Ministerio de Salud. PCR: Reacción de polimerasa en cadena. RAM: Resistencia antimicrobiana. Sochinf: Sociedad Chilena de Infectología.
Fuente: elaboración propia.

2. Revisión sistemática de factores socioeconómicos que afectan la RAM

Usamos la guía Prisma (Moher et al., 2009) para revisar sistemáticamente artículos sobre resistencia a los antibióticos y factores socioeconómicos en PubMed². Incluimos todos los artículos con datos empíricos o revisiones de literatura cuyo texto completo se encontrara disponible. Se excluyeron editoriales, informes cualitativos, opiniones y estudios duplicados.

Los factores socioeconómicos reflejan las condiciones de vida, el estatus social, y las actividades económicas de las personas. Estas condiciones de vida incluyen hogares con hacinamiento, privación material y acceso inadecuado al agua, saneamiento e higiene. Otros factores socioeconómicos que afectan la salud de la población se refieren a educación formal, ingreso per cápita, ocupación principal y varios tipos de riqueza. Las desigualdades socioeconómicas también son potencialmente relevantes, pues pueden determinar la exposición diferencial a enfermedades infecciosas, incluida la RAM, y el acceso diferencial y calidad de la atención médica (Alividza et al., 2018; Bhutta et al., 2014; Chatterjee et al., 2018; Collignon et al., 2018; Deaton, 2013; Kristiansson et al., 2009; Malik y Bhattacharyya, 2019; Nellums et al., 2018; Okeke et al., 1999).

La literatura científica sugiere que la pobreza y la privación material son factores de riesgo importantes para la aparición y transmisión de RAM (Alividza et al., 2018; Bhutta et al., 2014; Bonelli et al., 2014; Chatterjee et al., 2018; Nomamiukor et al., 2015). Algunos mecanismos plausibles para explicar esta asociación incluyen calidad y acceso limitado a atención médica profesional, higiene inadecuada, manejo deficiente de residuos, y acceso limitado a agua potable. La causa principal de RAM en países de altos ingresos se atribuye fundamentalmente al uso inadecuado de antibióticos, incluidos los de última línea, en parte, por una regulación hospitalaria inadecuada (Chokshi et al.,

2 El criterio de búsqueda específico en PubMed fue: ("Antibiotic resistance"[All Fields] OR "resistant bacteria"[All Fields]) AND ("socioeconomic"[All Fields] OR "poverty"[All Fields] OR "water, sanitation, and hygiene"[All Fields] OR "WASH"[All Fields] OR "slum"[All Fields]) NOT ("HIV"[All Fields] OR "tuberculosis"[All Fields] OR "virus"[All Fields] OR "fungus"[All Fields] OR "parasites"[All Fields] OR "malaria"[All Fields] OR "parasitic diseases"[All Fields] OR "AIDS"[All Fields]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT])

2019). En comparación con antibióticos disponibles en países de altos ingresos, la calidad de estos puede ser más baja en países de bajos ingresos, por un lado, por menores controles de calidad, pero también porque las condiciones climáticas como la humedad y la temperatura y las condiciones de almacenamiento pueden afectar los principios activos de los medicamentos (Ilić et al., 2012). Estudios previos han encontrado diferencias sustantivas en RAM por estado socioeconómico dentro y entre países (Alividza et al., 2018; Souza et al., 2009). Existe evidencia que sugiere que las personas de áreas desfavorecidas o de bajo nivel educativo tienen una mayor probabilidad de automedicarse, favoreciendo así la emergencia de RAM (Nomamiukor et al., 2015; See et al., 2017). El desarrollo de la RAM en países de ingresos bajos y medios se ha acelerado por automedicación, calidad deficiente de antibióticos, hacinamiento en el hogar, desnutrición, infraestructura insuficiente de agua, saneamiento, e higiene, calidad y acceso limitado a atención médica profesional, mal uso clínico, control inadecuado de infecciones asociadas a la atención de salud, vigilancia epidemiológica limitada o deficiente, instituciones débiles y regulación deficiente (Collignon et al., 2018; Klein et al., 2018; Munita yArias, 2016; Okeke et al., 1999).

Pocos estudios han examinado la asociación entre RAM y factores socioeconómicos en América Latina. Un estudio en Osasco (Brasil) recolectó muestras de heces de 79 niños de 5 a 10 años en un barrio de bajos ingresos para analizar la presencia de *E. coli* diarreagénica. Los resultados mostraron que un 58% de los casos fue positivo para *E. coli*, de los que un 65% eran resistentes al menos a un antibiótico (Souza et al., 2009). Un estudio en México encontró que el 75% de los 158 aislamientos de *P. aeruginosa* en tres hospitales públicos en Ciudad de México eran resistentes al menos a un antibiótico (Castañeda-Montes et al., 2018). En Bolivia, un estudio en un área rural con altas tasas de pobreza examinó 213 aislamientos, de los que 170 fueron aislamientos de *E. coli* con un 74% de la muestra resistente al trimetoprim-sulfametoxazol (Bartoloni et al., 2016). En contraste, un estudio en dos comunidades amazónicas en Perú encontró que los niños de familias de mayores ingresos tenían mayor probabilidad de tener *E. coli* resistente a los antimicrobianos. En general, la mayoría de los estudios sugieren que los peores indicadores socioeconómicos están asociados con tasas más altas de RAM en América Latina y el mundo.

3. Resultados descriptivos para la RAM en Chile: factores socioeconómicos y demográficos asociados a su emergencia y propagación

La Tabla 4 muestra la proporción de resistencia antibiótica promedio (%) reportada por los hospitales participantes de la red GCRB (2008-2017) para diadas bacteria-antibiótico consideradas prioritarias por la OCDE (2018) y eCDC (2018). El panel inferior de la Tabla 4 muestra la proporción de resis-

tencia agregada según estos estándares. Los resultados muestran una proporción de RAM durante la última década (2009-2017) de un 31,6%, según estándares eCDC, y un 31,1% según estándares OCDE. Este resultado es mayor al valor estimado para Chile por la OCDE en 2015 de 21,0%, y sitúa a nuestro país cerca de Argentina (31,6%) y Costa Rica (29,7%) en América Latina; y de Italia (30,8%), Sudáfrica (28,6%) y en el promedio de los países del G20 (29,2%) en el contexto mundial (OCDE, 2018). Es importante notar que la estimación no es exactamente comparable porque la red del GCRB no vigila *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, incluidos en la estimación del eCDC y OCDE.

TABLA 4. **Tasas de resistencia antibiótica (%) promedio reportadas por los hospitales participantes de la red GCRB (2008-2017), promediadas según estándares eCDC y OCDE**

| Antibiótico | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>A. baumannii</i> | <i>S. aureus</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> | Total [‡] |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| Amikacina | 2,4 (4,6)† | 10,8 (11,3)† | 13,84 (10,73)† | 51,4 (32,6)† | | | | |
| Gentamicina | | 4,8 (16,4)† | 24,48 (13,36)† | 36,3 (27,9)† | | | | |
| Cefotaxima o ceftriaxona | 16,8 (11,4)*† | 65,2 (17,6)* | | | | | | |
| Piperacilina / Tazobactam | | | 31,48 (14,44)† | | | | | |
| Ciprofloxacino | 28,7 (12,2)*† | 57,7 (17,4)† | 32,78 (15,09)† | 70,4 (27,6)† | | | | |
| Ertapenem | 1,4 (6,1)† | 24,3 (15,9)*† | | | | | | |
| Imipenem | 0,6 (4,1)† | 2,7 (8,8)*† | 34,14 (15,73)* | 50,9 (30,6)† | | | | |
| Meropenem | 1,1 (7,1)† | 8,5 (11,1)* | 32,59 (15,20)* | 53,9 (31,2)† | | | | |
| Cloxacilina | | | | | 39,8 (19,3)*† | | | |
| Vancomicina | | | | | - | 62,8 (25,9)*† | 2,48 (7,6)*† | |
| †Resistencia eCDC | 8,6 (13,6) | 27,71 (26,8) | 28,29 (15,8) | 51,23 (31,90) | 39,8 (19,3) | 62,8 (25,9) | 2,5 (7,6) | 31,6 (20,1) |
| *Resistencia OCDE | 22,8 (11,8) | 25,17 (13,4) | 33,37 (15,5) | - | 39,9 (19,3) | 62,8 (25,9) | 2,5 (7,6) | 31,1 (18,3) |

Nota: Resistencia promedio, desviación estándar en paréntesis. Resistencia promedio eCDCy OCDE es el promedio 2009-2017 por cada combinación de antibióticos-microorganismos según el estándar internacional. † Diadas bacteria-antibiótico consideradas por eCDC (2018). * Diadas bacteria-antibiótico consideradas por OCDE (2018). ‡ Datos de GCRB no incluyen *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, incluidos en eCDC y OCDE.

Fuente: elaboración propia.

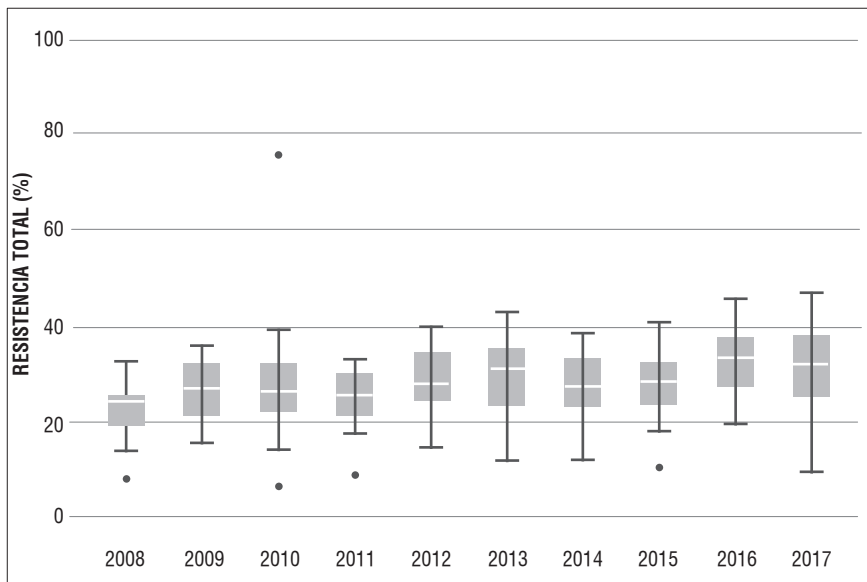
La Figura 1 muestra la evolución de la proporción de bacterias resistentes a antibióticos promedio entre 2008 y 2017, siguiendo las díadas bacteria-antibiótico usadas por la OCDE (2018). La Figura 2 muestra esta evolución para cada díada usada por OCDE. Los resultados muestran un significativo aumento en la proporción total de resistencia en los últimos años, explicada principalmente por un aumento en la resistencia para *K. pneumoniae*, y *E. faecium*. La Tabla 5 muestra estadísticas descriptivas para los factores socioeconómicos, demográficos, de infraestructura hospitalaria y medioambientales potencialmente asociados con la aparición y diseminación de la RAM (2008-2017). Los factores socioeconómicos entre la población de los municipios con hospitales terciarios incluidos en la muestra muestran tasas relativamente bajas de pobreza (9%, desviación estándar (DE) = 0,06), pocos hogares con saneamiento inadecuado (2,2%, DE = 0,02), y un promedio de 12 años de escolaridad (DE = 2,3).

La Figura 3 muestra las características socioeconómicas, demográficas, de infraestructura hospitalaria y factores medioambientales asociados a la emergencia y programación de RAM, agregados a nivel regional³. Los colores representan la distribución, por cuartil, de los valores promedio para cada grupo de factores para 2015-2017. Los colores más claros representan una situación más deseable para prevenir la RAM (e.g., menor pobreza). La Figura 4 muestra la proporción de RAM por región para díadas bacteria-antibiótico siguiendo la guía de OCDE (2015-2017) para los hospitales de la red GCRB.

Los resultados de la Figura 4, basados en la RAM reportada por hospitales públicos y privados del GCRB, sugieren que la RAM de *E. coli* agregados según criterios OCDE (2018) son más altos en la región de Antofagasta y del Maule. En cambio, para *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, la proporción de RAM es más alta en la novena región de la Araucanía, y la región de Tarapacá presenta también alta RAM agregada para *P. aeruginosa*. La RAM de *S. aureus* se concentra en la región del Maule, Bío-Bío, y Los Lagos. *E. faecium* se concentra entre la VI y VIII región, y *E. faecalis* en las regiones de Valparaíso y Magallanes. Los resultados para eCDC son equivalentes (no se incluyen por limitación de espacio).

3 Los datos desagregados para el análisis pueden ser solicitados a los autores.

FIGURA 1. **Evolución de la proporción (%) total de bacterias resistentes a antibióticos (2008-2017) según díadas bacteria-antibiótico usadas por OCDE para hospitales de la red GCRB**



Notas: las díadas bacteria-antibiótico usadas para el cálculo se muestran en la Tabla 4. No incluye *S. pneumoniae* resistente a penicilina.
Fuente: elaboración propia.

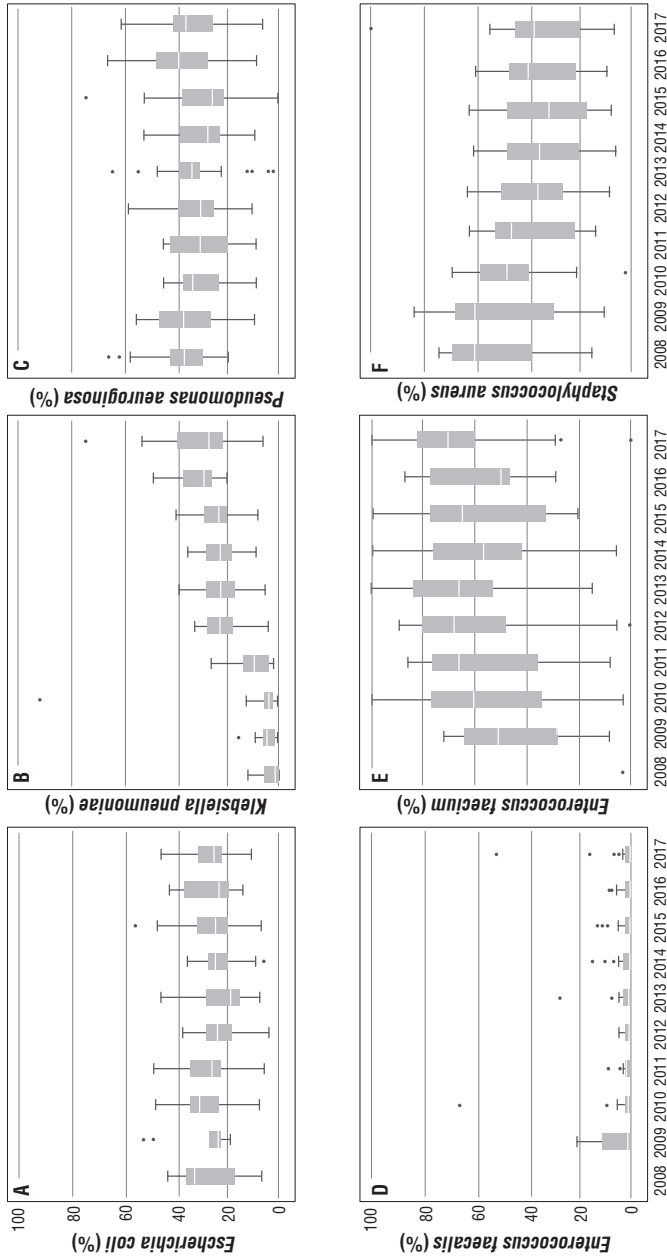
TABLA 5. Estadísticas descriptivas para factores socioeconómicos, demográficos, de infraestructura hospitalaria y medioambientales potencialmente asociados con la aparición y diseminación de la resistencia a los antibióticos (2008-2017)

| Índices y variables | Media | Desviación estándar | Rango intercuartil |
|--|--------|---------------------|--------------------|
| Infraestructura de la comuna | | | |
| Saneamiento inadecuado (%) | 2,2 | 0,02 | 1,3 |
| Privación material (%) | 11,0 | 0,07 | 11,7 |
| Hacinamiento (%) | 10,4 | 0,06 | 7,2 |
| Gasto municipal per cápita (CLP 2017) | 342,8 | 287,5 | 297,4 |
| Estatus socioeconómico (SES) | | | |
| Pobreza (%) | 9,3 | 0,06 | 9,7 |
| Educación (años) | 12,6 | 1,8 | 2,3 |
| Ocupación (ISCO) | 5,3 | 1,0 | 1,1 |
| Infraestructura de hospitales | | | |
| Egresos adulto mayor (%) | 22,3 | 12,0 | 9,0 |
| Estadía media (n) | 5,7 | 2,5 | 2,9 |
| Egresos anuales (n) | 18,624 | 3,558 | 1,329 |
| Fonasa (%) | 66,5 | 40,2 | 68,7 |
| Medioambiental | | | |
| Temperatura (°C) | 14,1 | 1,8 | 1,6 |
| Humedad (%) | 69,0 | 8,5 | 15,3 |
| Territorial | | | |
| Población rural (%) | 1,8 | 4,9 | 0,5 |
| Densidad de la comuna (hab/km ²) | 4151 | 3272 | 6201 |

Notas: DE: desviación estándar. IQR: rango intercuartil (percentil 75 - percentil 25). Los hospitales de la muestra están ubicados en 26 municipios, en 11 regiones de Chile. CLP significa peso chileno. 1 USD ~ CLP700. Las variables para la infraestructura del hogar y las características socioeconómicas (definidas en la Tabla 1) muestran los promedios de la población en los municipios con hospitales terciarios, y se obtuvieron de la encuesta Casen para los años 2006, 2009, 2011, 2013, 2015 y 2017.

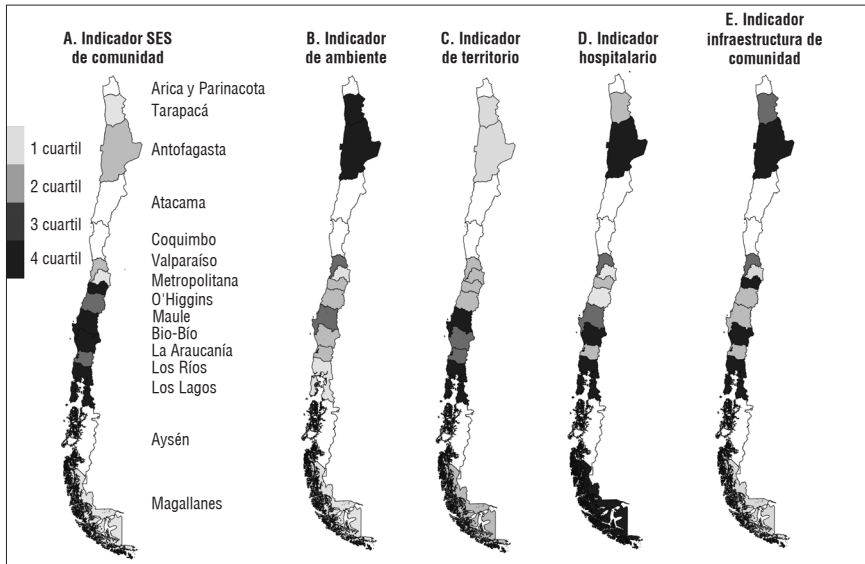
Fuente: elaboración propia.

FIGURA 2. Evolución de la proporción (%) total de bacterias resistentes a antibióticos (2008-2017) según diadas bacteria-antibiótico usadas por la OCDE para hospitales de la red GCRB



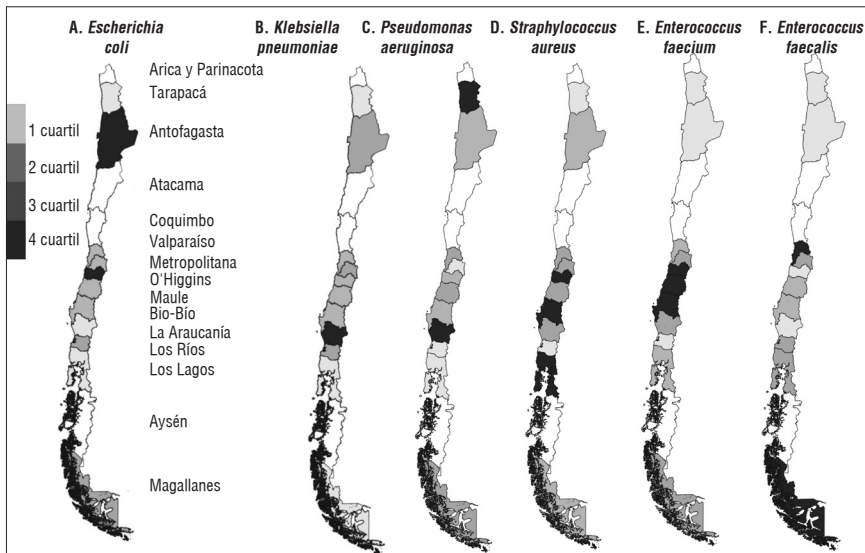
Notas: los gráficos muestran la proporción resistencia total por bacteria para los siguientes antibióticos en base al criterio OCDE (2018): (A) *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y quinolonas, (B) *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, (C) *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, (D) *E. faecalis* resistente a vancomicina, (E) *E. faecium* resistente a vancomicina, y (F) *S. aureus* resistente a oxacilina.
 Fuente: elaboración propia.

FIGURA 3. **Características socioeconómicas, medioambientales, demográficas (territoriales) y de los hospitales asociados a la emergencia y propagación de RAM, agregados a nivel regional (2015-2017)**



Notas: las regiones en blanco no tienen hospitales pertenecientes al GCRB. Todos los indicadores están estandarizados. El primer cuartil presenta el escenario más favorable para la prevención de emergencia y propagación de RAM para todos los índices considerados. Los indicadores se describen en la Tabla 1. Fuente: elaboración propia.

FIGURA 4. **Proporción de bacterias resistentes a antibióticos según diadas bacteria-antibiótico consideradas críticas por la OCDE (2018), agregados por región (2015-2017)**



Notas: las regiones en blanco no tienen hospitales pertenecientes al GCRB. Todos los indicadores están estandarizados. El primer cuartil presenta la menor proporción de bacterias resistentes, para cada bacteria. Las tasas de RAM varían acorde al tipo de bacteria. Fuente: elaboración propia.

4. Correlación entre prevalencia de resistencia antimicrobiana y factores socioeconómicos y demográficos de la población

La Tabla 6 muestra la correlación bivariada de Pearson (rango: -1 a 1) entre la proporción de RAM y factores socioeconómicos y demográficos de la población atendida por los hospitales, características de los hospitales y clima. Los valores más blancos muestran correlación negativa y los más oscuros muestran correlaciones positivas. Los valores entre -0,1 y 0,1 no son significativos ($\alpha = 10\%$). Los resultados muestran una alta correlación positiva entre la proporción de RAM y las características de estos establecimientos de salud, particularmente para egresos de adultos mayores, estadía media y proporción de la población que se atiende con Fonasa, consistente en casi todas las observaciones. Para variables relacionadas con estatus socioeconómico, la única variable correlacionada con un aumento en la RAM es saneamiento inadecuado a nivel de comuna, aunque la magnitud es relativamente pequeña con excepción de *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Es importante recordar que la Tabla 6 solo muestra correlaciones entre variables. La Tabla 7 muestra los resultados principales de las regresiones multivariadas, es decir, las correlaciones parciales controlando por las demás variables independientes incluidas en el modelo.

TABLA 6. **Correlaciones bivariadas de Pearson de la proporción de bacterias resistentes a los antimicrobianos y factores socioeconómicos, de infraestructura del hogar, hospitales, medioambiental y territorial**

| Índice | Total | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>S. aureus</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> |
|--|---------|----------------|----------------------|------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| Infraestructura de la comuna | | | | | | | |
| Saneamiento inadecuado (%) | 9,25% | 0,89% | -4,24% | 9,81% | 18,33% | -3,64% | -7,23% |
| Privación material (%) | -15,76% | -9,15% | -21,21% | 7,12% | -4,10% | -9,88% | 5,20% |
| Hacinamiento (%) | -3,08% | -4,99% | -7,83% | 8,91% | 5,89% | 1,85% | 2,51% |
| Gasto municipal per cap. (CLP) | -8,96% | -24,02% | -5,49% | 14,71% | 1,40% | -15,57% | 4,86% |
| Estatus socioeconómico (SES) de la comuna | | | | | | | |
| Pobreza (%) | -10,41% | -18,50% | -20,88% | 24,27% | -0,02% | -15,89% | -1,44% |
| Escolaridad (años) | 2,72% | -25,94% | 5,60% | 18,76% | 14,84% | -6,94% | 6,38% |
| Ocupación (ISCO) | 3,57% | -21,23% | 8,14% | 15,40% | 11,92% | -6,28% | 7,82% |
| Infraestructura de hospitales | | | | | | | |
| Egresos adulto mayor (%) | 36,86% | 52,93% | 5,78% | 36,68% | 12,58% | 14,19% | 0,94% |
| Estadía media (días) | 41,04% | 37,19% | 15,80% | 48,94% | 14,18% | -3,80% | 7,76% |
| Egresos anuales (n) | -2,62% | -2,78% | -7,31% | 17,58% | -2,46% | -0,22% | -4,53% |
| Fonasa (%) | 29,50% | 7,26% | 25,67% | 30,74% | 6,18% | -1,19% | 7,52% |

| Índice | Total | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>S. aureus</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> |
|---------------------------------|--------|----------------|----------------------|------------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| Medioambiental | | | | | | | |
| Temperatura (°C) | -6,22% | 13,47% | -0,73% | -11,14% | -13,52% | -0,32% | 5,42% |
| Humedad (%) | 14,43% | -9,37% | 15,87% | 19,69% | 5,89% | -8,91% | 3,54% |
| Territorial | | | | | | | |
| Población rural | 18,12% | -18,46% | 18,04% | 4,04% | 27,69% | 1,46% | 5,36% |
| Densidad (hab/km ²) | -1,64% | 12,75% | -14,36% | 10,19% | 0,70% | 24,54% | -13,77% |

Notas: los números muestran la correlación bivariada de Pearson (rango: -1 a 1) entre la proporción de RAM y factores socioeconómicos y demográficos de la población atendida por los hospitales, características de los hospitales, y variables medioambientales. La RAM fue estimada usando los criterios de OCDE (2018); las correlaciones para eCDC son equivalentes (2018). Los valores más blancos muestran correlación negativa y los más oscuros muestran correlaciones positivas.

Fuente: elaboración propia.

La Tabla 7 muestra la correlación entre RAM para díadas bacteria-anti-biótico consideradas críticas por la OCDE, además de una serie de índices que reflejan las características de la población atendida por los hospitales y del lugar donde los hospitales operan. Los resultados de las regresiones se muestran como filas en la Tabla 7 para las díadas agregadas, siguiendo criterios OCDE y también para cada bacteria por sí sola (los resultados para eCDC son equivalentes). El coeficiente de determinación (R^2) muestra que nuestro modelo explica una parte significativa de la varianza de RAM. El coeficiente más importante es, sin duda, la infraestructura hospitalaria, que sugiere que las características operacionales de los hospitales afectan la emergencia y programación de RAM, más que otro índice del modelo. Por ejemplo, para el modelo lineal (M1) que considera todas las variables podemos inferir que hay un aumento de 4,27 puntos porcentuales en la tasa de RAM está asociado a un aumento en el índice de infraestructura de una desviación estándar ($\beta=4,27$, $p < 0,001$). Para el modelo de razón logística (M2) podemos interpretar que el aumento de una desviación estándar en el índice de infraestructura está asociado a un aumento del 26% en la tasa de RAM ($\beta=0,23$, $e^{(\beta)}=1,26$, $p < 0,001$). Además, podemos notar que el mayor impacto en la tasa de RAM dado el nivel de infraestructura del hogar se alcanza para *S. aureus* y *A. baumannii*. El resto de los índices (variables) no presentaron asociaciones significativas para los distintos modelos.

TABLA 7. **Asociación entre RAM para díadas bacteria-antibiótico considerados críticos por OCDE y factores socioeconómicos (SES), de infraestructura de hospitales, medioambientales y territorial en la red de hospitales del GCRB (2015-2017)**

| RAM | H. Infra | C. SES | C. Ambiente | C. Territorio | C. Infra | Constante | R ² | AIC | BIC | N |
|---------------------------|------------------|------------------|---------------|---------------|----------------|------------------|----------------|------|------|-----|
| M1 Todas‡ | 4,29*** 0,75 | -3,16** 1,52 | -0,55 0,55 | -0,81 1,04 | 1,98* 0,94* | 23,90*** 2,12 | 0,56 | 1445 | 1524 | 225 |
| M2 Todas‡ | 0,23*** 0,05 | -0,14* 0,08 | -0,02 0,03 | -0,05 0,05 | 0,09* 0,05 | -1,17*** 0,11 | 0,56 | 126 | 204 | 225 |
| M1 <i>S. aureus</i> ‡† | 11,52*** 1,57 | 0,45 5,06 | -0,62 1,86 | -1,60 1,60 | 2,65 2,01 | 54,24*** 5,86 | 0,67 | 1581 | 1654 | 204 |
| M2 <i>S. aureus</i> ‡† | 0,56*** 0,08 | 0,00 0,28 | -0,05 0,08 | -0,02 0,07 | 0,20** 0,09 | 0,14 0,29 | 0,68 | 340 | 412 | 204 |
| M1 <i>A. baumannii</i> † | 14,27*** 2,97 | -0,43 7,42 | 2,24 2,29 | -0,66 2,35 | -6,48 3,96 | 40,86*** 6,77 | 0,55 | 1858 | 1935 | 213 |
| M2 <i>A. baumannii</i> † | 0,69*** 0,17 | -0,07 0,43 | 0,12 0,12 | 0,05 0,17 | -0,28 0,26 | -0,44 0,37 | 0,51 | 557 | 630 | 213 |
| M1 <i>E. faecalis</i> ‡† | -0,15 0,40 | -1,86 2,29 | -0,62 0,90 | -0,67 1,28 | -0,9 1,62 | 3,27* 1,94 | 0,35 | 1357 | 1430 | 205 |
| M2 <i>E. faecalis</i> ‡† | 0,08 0,08 | -0,34 0,29 | 0,00 0,15 | 0,04 0,21 | -0,19 0,20 | -4,29*** 0,35 | 0,31 | 527 | 600 | 205 |
| M1 <i>E. faecium</i> ‡† | 4,20 3,33 | -1,48 9,03 | 0,20 3,09 | 4,77 3,60 | 2,88 4,06 | 23,72 14,97 | 0,39 | 1828 | 1901 | 205 |
| M2 <i>E. faecium</i> ‡† | 0,31*** 0,10 | -0,04 0,35 | -0,07 0,14 | 0,35* 0,17 | 0,20 0,18 | -0,90*** 0,30 | 0,51 | 500 | 572 | 205 |
| M1 <i>E. coli</i> ‡ | 3,90*** 0,85 | -3,48 2,84 | -1,43 1,44 | 1,22 1,21 | 3,93** 1,46 | 28,65*** 3,47 | 0,50 | 1488 | 1566 | 220 |
| M2 <i>E. coli</i> ‡ | 0,22*** 0,06 | -0,21 0,17 | -0,03 0,07 | 0,07 0,06 | 0,17** 0,08 | -0,98*** 0,21 | 0,50 | 233 | 311 | 220 |
| M1 <i>K. pneumoniae</i> ‡ | 3,61*** 0,62 | -2,09 3,92 | -0,63 1,06 | -1,52 2,13 | -0,18 1,74 | 5,03** 2,41 | 0,64 | 1578 | 1656 | 220 |
| M2 <i>K. pneumoniae</i> ‡ | 0,27*** 0,07 | -0,02 0,33 | 0,02 0,15 | -0,16 0,14 | 0,01 0,14 | -3,40*** 0,40 | 0,67 | 454 | 532 | 220 |
| M1 <i>P. aeruginosa</i> ‡ | 4,04*** 1,31 | -7,09** 2,88 | 0,35 0,97 | -2,49 2,68 | 3,43* 1,71 | 40,01*** 6,12 | 0,52 | 1609 | 1687 | 218 |
| M2 <i>P. aeruginosa</i> ‡ | 0,21** 0,08 | -0,47*** 0,17 | 0,00 0,04 | -0,13 0,14 | 0,20** 0,10 | -0,44 0,30 | 0,5 | 329 | 407 | 218 |

Notas: * p<0,1, ** p<0,05, *** p<0,01. ‡ RAM estimado según díadas bacteria-antibiótico consideradas críticas por OCDE. †RAM estimado según eCDC. Definición de variables en la Tabla 1. M1: Modelo lineal, M2: Modelo lineal con razón logística como variable independiente. Todas las regresiones incluyen efectos fijos por año, agrupación de errores estándar por hospital y *bootstrapping* (muestreo aleatorio con reemplazo) con 50 repeticiones. N significa número de observaciones. AIC presenta el criterio de ajuste de Akaike, BIC el criterio de ajuste de información bayesiano, y R² es el coeficiente de determinación que calcula el ajuste general del modelo. (H. Infra) es por Infraestructura de hospital, (C. SES) por características socioeconómicas de la comunidad, (C. Infra) por características de infraestructura de la comunidad.
Fuente: elaboración propia.

5. Estimación de la RAM esperada para hospitales de alta complejidad que no están incluidos en la red del Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana

Finalmente, sobre la base de los resultados de las regresiones, estimamos la RAM esperada para los hospitales de alta complejidad que no están incluidos en la red GCRB. La Tabla 8 y la Figura 5 muestran la RAM esperada para las diadas bacteria-antibiótico consideradas críticas por OCDE (2018).

TABLA 8. **Estimación de RAM esperada a nivel regional, basada en predicción para hospitales de alta complejidad que no son parte de la red del Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana**

| Región | <i>P. aeruginosa</i> | <i>E. coli</i> | <i>K. pneumoniae</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>S. aureus</i> | <i>A. Baumannii</i> |
|---------------|----------------------|----------------|----------------------|-------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| RAM observada | | | | | | | |
| Tarapacá | 27,11 | 15,52 | 52,08 | 27,06 | 37,47 | 47,46 | 20,48 |
| Antofagasta | 29,49 | 35,97 | 22,58 | 47,15 | 7,03 | 49,99 | 46,25 |
| Valparaíso | 28,35 | 27,35 | 20,46 | 51,73 | 4,75 | 44,60 | 41,30 |
| O'Higgins | 43,80 | 30,32 | 32,99 | 91,58 | 0,92 | 43,91 | 2,65 |
| Maule | 29,01 | 22,32 | 34,16 | 82,86 | 4,68 | 37,95 | 44,81 |
| Bío-Bío | 37,96 | 24,27 | 27,95 | 80,65 | 3,13 | 51,84 | 52,86 |
| Araucanía | 26,74 | 16,00 | 27,22 | 44,53 | 1,07 | 51,91 | 69,01 |
| Los Ríos | 22,86 | 23,41 | 26,25 | 53,67 | 3,33 | 20,61 | 37,84 |
| Los Lagos | 58,23 | 16,99 | 19,23 | 62,89 | 2,38 | 38,64 | 59,19 |
| Magallanes | 36,72 | 28,15 | 17,22 | 51,28 | 5,64 | 37,82 | 78,74 |
| RM | 33,25 | 27,14 | 19,29 | 64,72 | 2,64 | 35,67 | 47,79 |

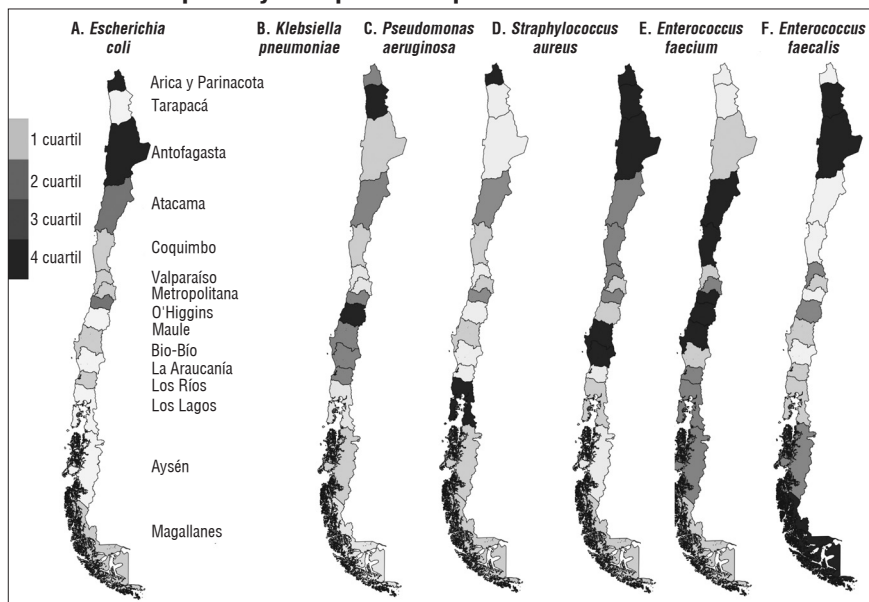
| RAM esperada | | | | | | | |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| Arica y Parinacota | 49,21 | 43,79 | 32,87 | 0,00 | 0,32 | 55,71 | 35,47 |
| Atacama | 43,89 | 30,22 | 30,17 | 73,12 | 1,03 | 40,79 | 55,68 |
| Coquimbo | 31,61 | 27,71 | 24,21 | 73,30 | 0,00 | 39,77 | 44,85 |
| Ñuble | 20,74 | 26,15 | 28,23 | 78,25 | 1,22 | 50,03 | 59,79 |
| Aysén | 31,98 | 20,50 | 24,85 | 67,33 | 5,10 | 12,74 | 59,79 |

Notas. Predicción para el año 2017 basada en los resultados del modelo lineal de la Tabla 5. Tasas esperadas para hospitales no-observados fueron recodificadas para el rango entre 0-100 (<1% recodificado por estimaciones lineales) y agregadas a nivel regional. RAM: Resistencia Antimicrobiana. RM: Región Metropolitana.

†RAM estimado según eCDC, no hay símil para OCDE.

Fuente: elaboración propia.

FIGURA 5. **Proporción de bacterias resistentes a antibióticos 2017 según diadas bacteria-antibiótico consideradas críticas por la OCDE (2018), agregados por región. Gráfico incluye RAM esperada en base a características de los hospitales y de la población que atienden**



Notas: valores esperados en base a los resultados de la Tabla 6.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

Por primera vez, en Chile usamos los datos disponibles para estimar la proporción de RAM en bacterias clínicamente relevantes a nivel nacional. Examinamos la asociación entre factores socioeconómicos y las tasas de resistencia a los antimicrobianos para díadas bacteria-antibiótico consideradas críticas por la OCDE (2018) y eCDC (2018) en hospitales de la red del GCRB entre 2008-2017. Los resultados de nuestro análisis mostraron una tasa general de RAM de 31,6%, según estándares eCDC, y 31,1%, según estándares OCDE, lo que es sustantivamente más alto que la estimación más reciente de la OCDE de 21,0% para Chile en 2015. Sin embargo, es importante notar que los resultados no son exactamente comparables porque la red del GCRB no vigila *S. pneumoniae* resistente a penicilina, incluidos en eCDC y OCDE.

Revisamos sistemáticamente la literatura sobre normas y regulaciones de RAM y sobre la correlación entre RAM y factores socioeconómicos y demográficos de la población atendida por los hospitales. La RAM es un desafío relevante para la salud pública en América Latina, debido a que una proporción importante de la población vive en situación de pobreza, carece de una infraestructura WASH adecuada, y tiene acceso limitado a atención médica profesional. En concordancia con estudios previos para otras regiones, nuestro análisis sugiere que la pobreza y la privación material pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de RAM (Alividza et al., 2018; Bhutta et al., 2014; Bonelli et al., 2014; Chatterjee et al. 2018; Nomamiukor et al., 2015). Esta asociación probablemente se explica por el acceso limitado a la atención médica profesional, la infraestructura inadecuada de WASH, el hacinamiento, y educación formal limitada (Souza et al., 2009). Sin embargo, nuestro modelo multivariado mostró que la mayor parte de la variación de RAM encontrada corresponde a diferencias en las características de los hospitales. Los resultados mostrados son preliminares y deben ser interpretados con cautela, pues los datos y el análisis tienen limitaciones. Nuestra muestra es relativamente pequeña y la caracterización de los hospitales y de la población que atienden es aproximada; sin embargo, la consistencia con literatura internacional sugiere que examinar factores que afectan la emergencia y propagación de la resistencia más allá del uso inadecuado de antibióticos y control de infecciones en hospitales puede ser un complemento relevante para prevenir y controlar la RAM. Por ejemplo, esfuerzos adicionales para robustecer infraestructura sanitaria, o considerar la infraestructura y operación de los hospitales.

De acuerdo con los resultados del modelo pudimos estimar para todo el país la carga de RAM para díadas bacteria-antibiótico consideradas críticas. Si bien nuestros resultados tienen limitaciones, proporcionan evidencia sistemática, y subrayan la urgente necesidad profundizar en esta línea de investigación.

Propuesta preliminar de política pública

Es necesario mejorar la vigilancia de la resistencia a nivel de todos los hospitales de alta y mediana complejidad del país (60 y 23 hospitales, respectivamente), mediante la incorporación de los establecimientos restantes al GCRB. Este sistema de vigilancia representa una alta cobertura a nivel hospitalario, ya que incluye la primera infección por paciente por año, no considera las colonizaciones (muestras de vigilancia) y considera todos los servicios hospitalarios. Esta vigilancia debe continuar enfocada en los microorganismos considerados prioritarios por la OMS para los antimicrobianos descritos. Además, sería aconsejable incluir, tal como sugiere el eCDC, la vigilancia de los aminoglicósidos (amikacina y gentamicina) para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Por otra parte, es necesario considerar el impacto de la resistencia bacteriana en la comunidad, por lo que debemos incluir la vigilancia de la resistencia de *E. coli* como agente causal de infección del tracto urinario para antimicrobianos de uso oral como cefalosporinas de primera generación, quinolonas, cotrimoxazol, nitrofurantoina y fosfomicina.

Creemos que fortalecer el Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos, en particular la línea de investigación, requiere una colaboración más activa de la sociedad civil y de la academia. Incorporar en una agenda de investigación la correlación de los datos de resistencia en las diadas estudiadas con datos de consumo de antimicrobiano a nivel hospitalario y comunitario es fundamental. Esto permitiría mejorar nuestra comprensión del impacto de los esfuerzos por disminuir el uso de antimicrobianos en los niveles de resistencia observados en hospitales y en la comunidad. La importancia de incorporar el modelo de *Una Salud*, es decir, que requiere la integración del sector de medicina humana, animal y medioambiente, en la comprensión de la emergencia y propagación de RAM es fundamental. Nuestro trabajo destaca que es necesario no solo comprender la RAM como un fenómeno dentro del hospital, sino también considerar la interacción con la comunidad, el medioambiente y otros actores relevantes, como la industria de alimentos.

Es fundamental también desarrollar estimaciones de la carga incremental de enfermedad y los costos económicos que la RAM impone en el sistema de salud chileno. Estos datos potencialmente permitirían evaluar programas e intervenciones de control de RAM y tomar mejores decisiones en salud pública. Por otro lado, una deuda pendiente es comunicar los resultados a audiencias amplias. Muchas iniciativas públicas y privadas han intentado, con resultados más bien deficientes, comunicar la importancia de usar adecuadamente los antibióticos. La generación y comunicación de evidencia es sin duda una gran deuda pendiente.

Por último, nos parece importante destacar que este estudio forma parte de una agenda de investigación de mediano y largo plazo sobre la RAM en Chile y Latinoamérica. Esta agenda está siendo discutida y planeada en estrecha colaboración con la red GCRB, el Minsal, ISP y varias universidades en Chile, en el contexto del trabajo del Núcleo Milenio Microb-R. Nuestro objetivo es generar evidencia que permita tomar mejores decisiones para enfrentar esta crisis emergente de salud pública.

Abreviaciones utilizadas en este informe

| | |
|-------------|---|
| Casen | Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional |
| CDC | US Centers for Disease Control and Prevention |
| DDD | Dosis diaria definida |
| DEIS | Departamento de Estadísticas e Información de Salud |
| DOT | Días de tratamiento |
| eCDC | European Centre for Disease Prevention and Control |
| GCRB | Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana |
| IAAS | Infecciones Asociadas a la Atención en Salud |
| ISP | Instituto de Salud Pública |
| MDS | Ministerio de Desarrollo Social y Familia |
| Minsal | Ministerio de Salud |
| OCDE / OECD | Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico / Organisation for Economic Cooperation and Development |
| OMS / WHO | Organización Mundial de la Salud / World Health Organization |
| RAM | Resistencia Antimicrobiana |
| Sochinf | Sociedad Chilena de Infectología |
| UCI | Unidad de Cuidados Intensivos |

Referencias

- Acuña, M., Cifuentes, M., Silva, F., Rojas, A., Cerda, J. y Labarca, J.** (2017). Incidence of multi-resistant bacteria in Intensive Care Units of Chilean hospitals. *Revista Chilena de Infectología*, 34, 570-575.
- Alividza, V., Mariano, V., Ahmad, R., Charani, E., Rawson, T. M., Holmes, A. H. et al.** (2018). Investigating the impact of poverty on colonization and infection with drug-resistant organisms in humans: a systematic review. *Infectious diseases of poverty*, 7, 76.
- Araos, R., Battaglia, T., Ugalde, J. A., Rojas-Herrera, M., Blaser, M. J. y D'Agata, E.** (2019). Fecal microbiome characteristics and the resistome associated with acquisition of multidrug-resistant organisms among elderly subjects. *Frontiers in microbiology*, 10, 2260.
- Årdal, C., Outterson, K., Hoffman, S. J., Ghafur, A., Sharland, M., Ranganathan, N., et al.** (2016). International cooperation to improve access to and sustain effectiveness of antimicrobials. *The Lancet*, 387, 296-307.
- Arias, C. A., Reyes, J., Carvajal, L. P., Rincón, S., Díaz, L., Panesso, D., et al.** (2017). A prospective cohort multicenter study of molecular epidemiology and phylogenomics of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nine latin american countries. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61, e00816-17.
- Bartolony, A., Sennati, S., Di Maggio, T., Mantella, A., Riccobono, E., Strommeyer, M., et al.** (2016). Antimicrobial susceptibility and emerging resistance determinants (blaCTX-M, rmtB, fosA3) in clinical isolates from urinary tract infections in the Bolivian Chaco. *International Journal of Infectious Diseases*, 43, 1-6.
- Bhutta, Z. A., Sommerfeld, J., Lassi, Z. S., Salam, R. A. y Das, J. K.** (2014). Global burden, distribution, and interventions for infectious diseases of poverty. *Infectious diseases of poverty*, 3, 21.
- Bonelli, R. R., Moreira, B. M. y Picao, R. C.** (2014). Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in South America: history, current dissemination status and associated socioeconomic factors. *Drug Resistance Updates*, 17, 24-36.
- Brinsley, K., Srinivasan, A., Sinkowitz-Cochran, R., Lawton, R., McIntyre, R., Kravitz, G., et al.** (2005). Implementation of the campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings: 12 steps to prevent antimicrobial resistance among hospitalized adults—experiences from 3 institutions. *American journal of infection control*, 33, 53-54.
- Burki, T. K.** (2018). Superbugs: an arms race against bacteria. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6, 668.
- Byarugaba, D.** (2004). Antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. *International journal of antimicrobial agents*, 24, 105-110.

- Cabrera-Pardo, J. R., Lood, R., Udekwu, K., González-Rocha, G., Munita, J. M., Järhult, J. D., et al.** (2019). A one health—one world initiative to control antibiotic resistance: a Chile-Sweden collaboration. *One Health*, 8, 100100.
- Castañeda-Montes, F., Avitia, M., Sepúlveda-Robles, O., Cruz-Sánchez, V., Kameyama, L., Guarneros, G., et al.** (2018). Population structure of *Pseudomonas aeruginosa* through a MLST approach and antibiotic resistance profiling of a Mexican clinical collection. *Infection, Genetics and Evolution*, 65, 43-54.
- Castanheria, M., Deshpande, L. M., Mendes, R. E., Canton, R., Sader, H. S. y Jones, R. N.** (2019) Variations in the occurrence of resistance phenotypes and carbapenemase genes among Enterobacteriaceae isolates in 20 years of the Sentry antimicrobial surveillance program. *Open forum infectious diseases*, 15, 6, S23-S33.
- Centers For Disease Control & Prevention, CDC.** (2013). *Antibiotic resistance threats in the United States*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services.
- Chan, M., Kazatchkine, M., Lob-Levyt, J., Obaid, T., Schweizer, J., Sidibe, M., et al.** (2010). Meeting the demand for results and accountability: A call for action on health data from eight global health agencies. *PLoS Medicine*, 7, e1000223.
- Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, N. R., Boyd, S. E., Atun, R., Barlow, J., et al.** (2018). Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 18, e368-e378.
- Chokshi, A., Sifri, Z., Cennimo, D. y Horng, H.** (2019). Global contributors to antibiotic resistance. *Journal of global infectious diseases*, 11, 36-42.
- Cifuentes, M., Silva, F., Arancibia, J. M., Rosales, R., Ajenjo, M. C., Riedel, G., et al.** (2015). Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana, Chile: recomendaciones 2014 para el control de la resistencia bacteriana. *Revista chilena de infectología*, 32, 305-318.
- Cifuentes, M., Silva, F., Garcia, P., Bello, H., Briceno, I., Calvo, M., et al.** (2014). Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Revista chilena de infectología*, 31, 123-130.
- Clinical and Laboratory Standards Institute.** (2014). CLSI Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement M100-S24 January. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*.
- Collignon, P., Athukorala, P.-C., Senanayake, S. y Khan, F.** (2015). Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *PLoS One*, 10, e0116746.
- Collignon, P., Beggs, J. J., Walsh, T. R., Gandra, S. y Laxminarayan, R.** (2018). Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *The Lancet Planetary Health*, 2, e398-e405.

- Deaton, A.** (2013). *The great escape: health, wealth, and the origins of inequality*. Princeton, NJ, Princeton University Press.
- Dirección General de Aeronáutica Civil.** (2019). Servicios Climáticos. Santiago: Dirección General de Aeronáutica Civil Dirección Meteorológica de Chile. Disponible en: <https://climatologia.meteochile.gob.cl/> Revisado en octubre de 2019.
- Dominguez, I., Rosales R., Cabello, A., Bavestrello, L. y Labarca, J.** (2016). Evaluation of antimicrobial consumption en 15 Chilean hospitals: results of a collaborative work, 2013. *Revista chilena de infectología*, **33**, 307-312.
- European Centre for Disease Prevention and Control.** (2018). *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf> Revisado en septiembre de 2019.
- Fica, A., Bunster, N., Aliaga, F., Olivares, F., Porte, L., Braun, S., et al.** (2014). Bacteremic pneumococcal pneumonia: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, severity scores, risk factors and mortality in a single center in Chile. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **18**, 115-123.
- Frieden, T. R.** (2015). The future of public health. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1748-1754.
- Gandra, S., Barter, D. y Laxminarayan, R.** (2014). Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clinical Microbiology and Infection*, **20**, 973-980.
- García, P.** (2003). Resistencia bacteriana en Chile. *Revista chilena de infectología*, **20**, 11-23.
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M. y Group, E. P.** (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*, **365**, 579-587.
- Hart, C. y Kariuki, S.** (1998). Antimicrobial resistance in developing countries. *British Medical Journal*, **317**, 647.
- Hay, S. I., Rao, P. C., Dolecek, C., Day, N. P., Stergachis, A., López, A. D., et al.** (2018). Measuring and mapping the global burden of antimicrobial resistance. *BMC medicine*, **16**, 78.
- Hoffman, S. J., Caleo, G. M., Daulaire, N., Elbe, S., Matsoso, P., Mossialos, E., et al.** (2015a). Strategies for achieving global collective action on antimicrobial resistance. *Bulletin of the World Health Organization*, **93**, 867-876.
- Hoffman, S. J., Outterson, K., Rottingen, J.A., Cars, O., Clift, C., Rizvi, Z., et al.** (2015b). An international legal framework to address antimicrobial resistance. *SciELO Public Health*.
- Holmes, A. H., Moore, L. S., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., et al.** (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, **387**, 176-187.

- Ilic, K., Jakovljevic, E. y Škodric-Trifunovic, V.** (2012). Social-economic factors and irrational antibiotic use as reasons for antibiotic resistance of bacteria causing common childhood infections in primary healthcare. *European journal of pediatrics*, 171, 767-777.
- International Labour Office, ILO.** (2012). *International Standard Classification of Occupations. Structure, group definitions, and correspondence tables.* ISCO-08. Disponible en: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/--d-reports/--dcomm/--publ/documents/publication/wcms_172572.pdf
- Khan, A., Davlieva, M., Panesso, D., Rincón, S., Miller, W. R., Diaz, L., et al.** (2019a). *Antimicrobial sensing coupled with cell membrane remodeling mediates antibiotic resistance and virulence in Enterococcus faecalis.* Proceedings of the National Academy of Sciences.
- Khan, A., Rivas, L. M., Spencer, M., Martínez, R., Lam, M., Rojas, P., et al.** (2019b). A multicenter study to evaluate ceftaroline breakpoints: performance in an area with high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 5 lineage. *Journal of clinical microbiology*, 57, e00798-19.
- Klein, E. Y., Van Boeckel, T. P., Martínez, E. M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S. A., et al.** (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115, E3463-E3470.
- Kristiansson, C., Grape, M., Gotuzzo, E., Samalvides, F., Chauca, J., Larsson, M., et al.** (2009). Socioeconomic factors and antibiotic use in relation to antimicrobial resistance in the Amazonian area of Peru. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 41, 303-312.
- Larsson, S., Prioux, M., Fasth, T., Ternhag, A., Struwe, J., Dohnhammar, U., et al.** (2018). A microsimulation model projecting the health care costs for resistance to antibacterial drugs in Sweden. *European Journal of Public Health*, 29, 392-396.
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K., Wertheim, H. F., Sumpradit, N., et al.** (2013). Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*, 13, 1057-1098.
- Laxminarayan, R., Sridhar, D., Blaser, M., Wang, M. y Woolhouse, M.** (2016). Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science*, 353, 874-875.
- Malik, B. y Bhattacharyya, S.** (2019). Antibiotic drug-resistance as a complex system driven by socio-economic growth and antibiotic misuse. *Scientific reports*, 9, 9788.
- Ministerio de Desarrollo Social y Familia.** (2019). *Observatorio Social.* Archivo histórico de la Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional. Ministerio de Desarrollo Social y Familia, Gobierno de Chile. Disponible en: http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen/casen_obj.php

- Ministerio de Salud de Chile.** (2019). *Estadísticas por tema*. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Disponible en: <http://www.deis.cl/>
- Ministerio de Salud de Chile.** (2017). *Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos*. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/08/Plan-Nacional-contr-la-resistencia-a-los-antimicrobianos.pdf
- Ministerio de Salud de Chile.** (2018). Norma Técnica N203 sobre Contención de Diseminación de Agentes con Resistencia a los Antimicrobianos de Importancia en Salud Pública (Arais) en Establecimientos Cerrados de Salud. En: División Jurídica Gabinete Ministerial, Ministerio de Salud (ed.) 203, exento 132. Santiago.
- Mladenovic- Antic, S., Kocic, B., Velickovic-Radovanovic, R., Dinic, M., Petrovic, J., Randjelovic, G., et al.** (2016). Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 41, 532-537.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. y Altman, D. G.** (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the Prisma statement. *PLOS Medicine*, 6, e1000097.
- Munita, J. M. & Arias, C. A.** (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology spectrum*, 4.
- Nellums, L. B., Thompson, H., Holmes, A., Castro-Sánchez, E., Otter, J. A., Norredam, M., et al.** (2018). Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18, 796-811.
- Nomaniukor, B. O., Horner, C., Kirby, A. y Hughes, G. J.** (2015). Living conditions are associated with increased antibiotic resistance in community isolates of *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70, 3154-3158.
- Okeke, I. N., Klugman, K. P., Bhutta, Z. A., Duse, A. G., Jenkins, P., O'Brien, T. F., et al.** (2005). Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *The Lancet infectious diseases*, 5, 568-580.
- Okeke, I. N., Lamikanra, A. y Edelman, R.** (1999). Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerging infectious diseases*, 5, 18.
- Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico OCDE.** (2018). *Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More*. OECD Health Policy Studies. Paris, France: OECD.
- Organización Mundial de la Salud, OMS.** (2012). *The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action*. Geneva: World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44812>

- Organización Mundial de la Salud , OMS.** (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. Geneva: World Health Organization.
- Organización Mundial de la Salud , OMS.** (2017). *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. Geneva: World Health Organization. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
- Otaiza, F., Orsini, M. y Pohlenz, M.** (2015). *Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud*. Santiago: Ministerio de Salud, Chile.
- Otaiza, F., Orsini, M. y Pohlenz, M.** (2016) *Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud*. Santiago: Ministerio de Salud, Chile.
- Otaiza, F., Orsini, M., Pohlenz, M. y Tarride, T.** (2017). *Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud*. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile.
- Reed, S., Sullivan, S. y Laxminarayan, R.** (2001). *Socioeconomic issues related to antibiotic use. Appropriate antibiotic use*. The Royal Society of Medicine Press, London.
- Review on Antimicrobial Resistance.** (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. UK, Review on Antimicrobial Resistance.
- Roberts, R. R., Hota, B., Ahmad, I., Scott, R. D., Foster, S. D., Abbasi, F., et al.** (2009). Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clinical infectious diseases*, 49, 1175-1184.
- Robinson, T., BU, D., Carrique-Mas, J.,Fèvre, E., Gilbert, M., Grace, D., et al.** (2016). Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 110, 377-380.
- Roope, L. S. J., Smith, R. D., Pouwels, K. B., Buchanan, J., Abel, L., Eibich, P., et al.** (2019). The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. *Science*, 364, eaau4679.
- Schwaber, M. J., Lev, B., Israeli, A., Solter, E., Smollan, G., Runinovitch, B., et al.** (2011). Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clinical infectious diseases*, 52, 848-855.
- See, I., Wesson, P., Gualandi, N., Dumiaty, G., Harrison, L. H., Leshner, L., et al.** (2017). Socioeconomic factors explain racial disparities in invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease rates. *Clinical Infectious Diseases*, 64, 597-604.
- Silva, F., Cifuentes, M., Pinto, C. & Eugenia, M.** (2011). Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Revista chilena de infectología*, 28, 19-27.

- Smith, R. y Coast, J.** (2013). The true cost of antimicrobial resistance. *Bmj*, 346, f1493.
- Souza, T. B., Morais, M. B., Tahan, S., Melli, L. C., Rodrigues, M. S. y Scaletsky, I. C.** (2009). High prevalence of antimicrobial drug-resistant diarrheagenic *Escherichia coli* in asymptomatic children living in an urban slum. *Journal of Infection*, 59, 247-251.
- Tacconelli, E. y Pezzani, M. D.** (2019). Public health burden of antimicrobial resistance in Europe. *The Lancet Infectious Diseases*, 19, 4-6.
- Temkin, E., Fallach, N., Almagor, J., Gladstone, B. P., Tacconelli, E., Carmelli, Y., et al.** (2018). Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 6, e969-e979.
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., et al.** (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, 5649-5654.
- Van Katwyk, S. R., Grimshaw, J. M., Nkangu, M., Nagi, R., Mendelson, M., Taljaard, M., et al.** (2019). Government policy interventions to reduce human antimicrobial use: A systematic review and evidence map. *PLOS Medicine*, 16, e1002819.
- Versporten, A., Sharland, M., Bielicki, J., Drapier, N., Vankerckhoven, V. y Goossens, H.** (2013). The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *The Pediatric infectious disease journal*, 32, e242-e253.
- Versporten, A., Zarb, P., Caniaux, I., Gros, M.-F., Drapier, N., Miller, M., et al.** (2018). Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *The Lancet Global Health*, 6, e619-e629.

CÓMO CITAR ESTE CAPÍTULO:

Allel, K., García, P., Labarca, J., Carvajal, C., Munita, J. y Undurraga, E. A. (2020). Propuestas de control y prevención de la resistencia antimicrobiana: análisis longitudinal de factores socioeconómicos y demográficos en hospitales de Chile. En: Centro de Políticas Públicas UC (ed.), *Propuestas para Chile. Concurso de Políticas Públicas 2019*. Santiago: Pontificia Universidad Católica de Chile, pp. 115-151.