

2022

Informe sobre Resistencia  
Antimicrobiana

**Hiris**

---

# Hiris

Informe sobre Resistencia Antimicrobiana.

Autores

- Rafael Cantón.
- Esteban Lifschitz.
- Jesús María Aranaz.
- Ricard Ferrer.
- Paula Ramírez.
- Miguel Salavert.
- Alex Soriano.
- Jesús María Fernández Díaz.
- José Barberán.

Con la colaboración de Pfizer.



Cantón R, Lifschitz E, Aranaz JM, Ferrer R, Ramírez P, Salavert M, Soriano A, Fernández Díaz JM, Barberán J. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana. 2022. Hiris Innovation Technologies. ISBN: 978-84-09-45294-1

## Acerca de los autores

### Rafael Cantón

Jefe de Servicio de Microbiología en el Hospital Universitario Ramón y Cajal y profesor asociado en la Universidad Complutense (Madrid). Su trabajo de investigación en el Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS) y CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC) se centra en el estudio de los mecanismos de resistencia y su vigilancia, los nuevos métodos de estudio de sensibilidad antimicrobiana y las infecciones crónicas del tracto respiratorio. Es coordinador de datos clínicos del *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y pertenece al comité asesor de la *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* (JPIAMR). Es coeditor de los Procedimientos en Microbiología Clínica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Fue presidente de la SEIMC y de EUCAST.

### Esteban Lifschitz

Director Científico de Hiris Care. Licenciado en Medicina con Diploma de Honor y especialista en Clínica médica por Universidad de Buenos Aires. Máster en Gerencia y Administración de Sistemas y Servicios de Salud por la Universidad de Favaloro (Argentina). Director de la Carrera de Médico Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Ha sido Director Médico y Asesor de Presidencia de Obras Sociales (Seguridad Social) en Argentina. Exinvestigador en el Instituto de Medicina para la Seguridad Social y Evaluación Tecnológica (IMSSET), de la Universidad de Buenos Aires. Consultor especialista en Evaluación de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias. Consultor nacional e internacional en Gestión de Salud y Políticas Sanitarias.

### Jesús María Aranaz Andrés

Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública en el Hospital Universitario Ramón y Cajal y Catedrático de Ciencias de la Salud en la Universidad Internacional de la Rioja (UNIR). Su trabajo de investigación en el Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS) y en el Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) se centra en el estudio

# Hiris

de los Resultados en Salud. Es Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Ha sido Director del ENEAS (Estudio Nacional sobre Eventos Adversos en hospitales en España), Director del APEAS (Estudio Nacional sobre Eventos Adversos en Atención Primaria en España), Director del estudio IBEAS para la Seguridad del Paciente en hospitales de Latinoamérica, por encargo de la OMS y Director del ESHMAD (Estudio de Seguridad de los Pacientes en los Hospitales de la Comunidad de Madrid).

## **Ricard Ferrer**

Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Jefe del Grupo de Investigación SODIR del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), centrado en infecciones graves, sepsis y disfunción multiorgánica en el paciente crítico. Es autor o coautor de más de 200 publicaciones científicas con un factor de impacto de 56. Profesor asociado de la Universidad de Barcelona. Presidente Saliente de la Sociedad Española de Medicina intensiva, crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Miembro del Comité Directivo y Chairman Saliente de la sección de Sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), miembro del consejo de la World Federation of Intensive Care Societies (WFICC) y Patrono de la Fundación Código Sepsis. Fue miembro del Comité Directivo de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) y de la European Sepsis Alliance (GSA).

## **Paula Ramírez**

Doctora en Medicina por la Universidad de Barcelona. Especialista en Medicina Intensiva. Facultativo especialista en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Tutora de residentes desde el año 2001. Miembro de la SEMICYUC y del GTEIS (vicecoordinadora y coordinadora en los años 2013 a 2016). Excoordinadora regional de los proyectos Bacteriemia zero, Neumonía zero y Resistencia zero. Miembro del comité coordinador nacional de Resistencia zero. Presidenta del Comité de Infección nosocomial y política antibiótica del Hospital la Fe. Miembro del Comité de Investigación y del Comité de ética del Hospital la Fe.

# Hiris

Presidenta del Comité Científico de la SEMICYUC. Actividad de investigación en el campo de la infección y sepsis con más de 100 originales en revistas indexadas nacionales e internacionales. Investigadora principal de proyectos competitivos y de ensayos clínicos promovidos por la industria.

## **Miguel Salavert**

Especialista en Medicina Interna y en Microbiología y Parasitología. Actualmente es el responsable como Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas (Área Clínica Médica) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, de Valencia. Además, es el Coordinador Institucional de los Equipos PROA-Stewardship hospitalarios y miembro de la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos de su centro de trabajo. También es Miembro de la Unidad de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN) del Hospital La Fe (Valencia) para patologías infecciosas emergentes y de alto riesgo. Ha trabajado como Miembro de las CIBER-Redes de investigación nacional españolas. Investigador clínico sénior colaborador del Grupo de Investigación acreditado de Infección Grave, del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, de Valencia. Ha sido Presidente del Grupo de Estudio de Micología Médica (GEMICOMED), GEIH-GEIRAS y GEMARA de la SEIMC (Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Médica). Es Colaborador docente de diversas Universidades públicas o privadas de Valencia (Universidad de Valencia, Universidad Católica de Valencia, Universidad CEU Cardenal Herrera), en sus facultades de Medicina respectivas. Coordinador de módulos docentes de Masters Propios o Títulos de Experto Universitario.

Tras 35 años de profesión, es Autor de aproximadamente 317 artículos en publicaciones biomédicas indexadas (Pub Med) nacionales e internacionales (> 110), con más de 40 capítulos de libros, y al menos unos 20 libros y/o manuales. -Índice-h: 29.

Por último, es Miembro del comité editorial y revisor de las publicaciones "Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (EIMC)" y "Revista Española de Quimioterapia (REQ)".

## **Alex Soriano**

Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona y Profesor asociado de la Universidad de Barcelona. Su investigación como jefe del grupo de infección nosocomial del Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi Sunyer (IDIBAPS) y miembro del CIBER de

# Hiris

enfermedades infecciosas (CIBERINF), se centra en el estudio de las características y consecuencias de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios con particular atención a los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos o con inmunodepresión severa. Actualmente es el Presidente de la Sociedad Europea de Infecciones Osteoarticulares (EBJIS) y Editor de la revista “Infectious Diseases and Therapy”.

## **Jesús María Fernández Díaz**

Fundador y Director General de Hiris Care. Licenciado en Medicina por la Universidad de Navarra y Máster en Salud Pública por la Universidad de Pittsburgh. PDG en Business Management por IESE. Senior Management Program del King’s Fund – E. Nacional de Sanidad. Diplomado en Bioestadística por la Universidad de Barcelona. Galardonado en 2014 con el HIMSS Europe eHealth Leadership Award. Ha sido Cofundador y Director de B&F Gestión y Salud. Especialista Senior de Salud del Banco Mundial. Director Ejecutivo Internacional de Salud y Ciencias de la Vida (Oracle). ViceConsejero de Sanidad (Gobierno Vasco). Senior Honorary Fellow en el Centre for Health Management (University of Manchester). Profesor Colaborador de Sistemas de Salud en ESADE Business School. Ha sido consejero de compañías farmacéuticas Internacionales en España.

## **José Barberán**

Licenciado en Medicina y doctor en Medicina por la universidad Complutense en 1983 y 1999, respectivamente Jefe del servicio de M. Interna - E. infecciosas del Hospital Universitario HM Montepríncipe de Madrid Autor de más de 100 publicaciones nacionales e internacionales Profesor titular de la Facultad de Medicina de la universidad San Pablo DEU de Madrid Decano de la Facultad HM de Ciencias de la Salud de la Universidad Camilo José Cela de Madrid Presidente de la Sociedad Española de Quimioterapia.

## Contenido

Resumen ejecutivo .....	7
Introducción a la resistencia antimicrobiana (RAM) como problema de salud pública. Impacto de la RAM en la salud de la población y los costes para el sistema de salud. ....	13
Impacto de la COVID-19 sobre la RAM y oportunidades que ofrece la pandemia. ....	25
Estado del arte sobre RAM en España. ....	26
Acciones a nivel europeo: Buenas prácticas y lecciones aprendidas.....	32
Propuesta de indicadores para medir el impacto de la RAM (mortalidad, estancia hospitalaria, económicos, ...) .....	39
Discusión .....	42
Referencias.....	44

## Resumen ejecutivo

### **Introducción a la resistencia antimicrobiana (RAM) como problema de salud pública. Impacto de la RAM en la salud de la población y los costes para el sistema de salud.**

1. El problema de la RAM es multicausal y complejo, pero uno de los principales determinantes es el uso inadecuado de los antibióticos. Se produce cuando se indican como tratamiento de enfermedades que no son producidas por bacterias, cuando se prescriben antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de infecciones por microorganismos que podrían ser tratadas con otro tipo de antibióticos, pero también cuando se los utiliza por un período de tiempo mayor al necesario o se dosifican inadecuadamente.
2. La otra cara de la moneda, con graves consecuencias del uso inadecuado de los antibióticos, es que un elevado porcentaje de pacientes con infecciones graves no recibe un antibiótico correcto y esto incrementa su mortalidad.
3. En gran medida, la disponibilidad de nuevos antibióticos ha sido fundamental para mejorar los resultados de salud de la población. Pero debido a su uso inadecuado, entre otras causas, ha surgido la RAM con importantes consecuencias para la salud pública mundial.
4. Tan grande es el impacto de las muertes atribuibles a las infecciones por microorganismos multirresistentes, que en unos 35 años superaría al cáncer como primera causa de muerte.
5. Se estima que las infecciones por bacterias resistentes son responsables de la muerte de aproximadamente 700.000 personas cada año a nivel mundial, 33.000 de ellas en la Unión Europea (UE). No obstante, un estudio publicado recientemente ha elevado esta cifra, estimando que casi cinco millones de muertes han estado asociadas a la RAM en 2019 y 1,27 millones de esas muertes son atribuibles directamente a la RAM.
6. En España, las cifras reflejan unas 3.000 muertes atribuibles a la RAM al año y cerca de 4 millones de personas padecen infecciones graves por bacterias resistentes a los antibióticos. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) estimó, por su parte, que cada año mueren en España más de 35.000 personas por infecciones por bacterias multirresistentes (BMR).
7. El problema es relevante en sí mismo, pero genera aún mayor preocupación el hecho de que casi el 40 % de la carga sanitaria de la RAM está causada por bacterias resistentes a los antibióticos de último recurso (como los carbapenémicos o la colistina).
8. Se estima que el tratamiento que requieren las infecciones producidas por bacterias resistentes y la pérdida de productividad de quienes padecen esas infecciones añade un coste de aproximadamente 1.500 millones de euros cada año en la UE y que para el año 2050, el impacto

económico será similar al de la crisis financiera de 2008. Si se extrapola a España, supone un coste adicional de unos 150 millones de euros al año. Además del exceso de mortalidad, la RAM conlleva también un aumento en la estancia promedio en los hospitales y un aumento de los costes de los pacientes ingresados. Se estima que el exceso de coste del tratamiento de una infección producida por bacterias resistentes es entre 10.000 y 40.000 dólares cuando se compara con el de las infecciones producidas por bacterias sensibles.

9. El consumo de antibióticos se encuentra en descenso en los últimos años en España, tanto a nivel comunitario como hospitalario. Pero las tasas de consumo son aún superiores al promedio de la UE.
10. La reducción del consumo de antibióticos es una condición necesaria pero no suficiente para abordar la problemática de las RAM. De hecho, no hay una correlación directa entre el consumo de antimicrobianos a nivel nacional y el porcentaje de cepas resistentes que se aíslan.
11. La problemática de las RAM no está limitada a las bacterias y al uso de antibióticos. De hecho, en los últimos años se ha identificado un aumento de la RAM en *Candida* spp., agente etiológico de candidemia.

## **Impacto de la COVID-19 sobre la RAM y oportunidades que ofrece la pandemia.**

La COVID-19 ha tenido impacto sobre las RAM debido a múltiples factores, entre ellos el uso empírico inadecuado de los antibióticos. La propia Organización Mundial de la Salud (OMS) ha manifestado su preocupación por el posible agravamiento de las RAM en el contexto de la pandemia por COVID-19.

La COVID-19 genera amenazas para la salud pública mundial por la infección en sí misma, pero también por el impacto negativo que ha generado sobre otros problemas de salud prioritarios, “otras pandemias”, como las RAM.

Después de más de dos años de respuesta a la COVID-19, la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos no solo sigue presente, sino que se ha convertido en una amenaza aún más prominente. Los microorganismos continúan propagándose y desarrollando nuevos tipos de resistencia. Se necesitan más inversiones para continuar abordando la resistencia a los antimicrobianos y al mismo tiempo responder a la COVID-19 y otras amenazas para la salud (CDC; 2022).

## **Estado de las RAM en España.**

El último Informe de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) publicado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene en diciembre de 2021 evidencia el problema de la RAM en España. El mayor porcentaje de resistencias en las infecciones

relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) se produce en *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*.

España cuenta con el Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de las bacterias resistentes y, consecuentemente, reducir el impacto de este problema sobre la salud de las personas y los animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes. Este enfoque integrado de la salud humana, animal y el medioambiente se conoce como *One Health* (“una sola salud”) a nivel mundial.

Han sido muchos los avances del PRAN en el período 2014-2018, donde destacan la mejora en el sistema de vigilancia del consumo de antibióticos en salud humana, la aprobación del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) y el consenso de un grupo de indicadores para la vigilancia del consumo y para facilitar la monitorización de los datos nacionales.

Recientemente se ha aprobado el nuevo PRAN para el período 2022-2024 (PRAN, 2022); el cual recoge nuevamente seis líneas estratégicas con un enfoque *One Health*: 1) Vigilancia del consumo de antibióticos y de la resistencia a los antibióticos, 2) Control las resistencias bacterianas, 3) Prevención de la necesidad del uso de los antibióticos, 4) Estrategia en investigación, 5) Formación, y 6) Comunicación y sensibilización de la población.

Entre las fortalezas del PRAN destacan la amplia participación de diferentes actores en su desarrollo y la identificación de la manera en la que cada uno de ellos podría contribuir para reducir el impacto de la RAM.

Dentro de las acciones prioritarias del PRAN en el ámbito de la salud humana se ha confirmado la necesidad de continuar avanzando en la implementación de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) en hospitales y Atención Primaria por parte de las CCAA. Estos Programas PROA pretenden establecer estrategias para reducir el uso inadecuado de los antibióticos en todos los ámbitos sanitarios. Es de destacar que el concepto PROA surge antes de la creación del PRAN, y que el Plan Nacional lo adoptó al considerarlo una buena estrategia para abordar la RAM.

Los objetivos de los PROA son tres: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los eventos adversos asociados a la utilización de los antimicrobianos (fundamentalmente el desarrollo y diseminación de resistencia antimicrobiana) y garantizar la administración de tratamientos coste-eficaces.

Tanto las tasas de bacteriemia primaria (BP) como de bacteriemia relacionada con catéter (BRC), así como la tasa de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) y de-infección del tracto urinario asociada a sonda uretral (ITUSU) se han reducido en los últimos años. Para alcanzar estos logros ha

sido fundamental la contribución de los Proyectos Zero implantados en las Unidades de Cuidados Intensivos.

La industria farmacéutica es también un actor relevante para reducir el impacto de la RAM. Ya en 2016, más de cien compañías de la industria farmacéutica, biotecnológica y de diagnóstico, entre ellas Pfizer, firmaron una Declaración sobre RAM, que fue presentada en el Foro Económico Mundial de Davos. En esa Declaración se hizo un llamamiento a la acción colectiva para crear un mercado sostenible y predecible de antibióticos, vacunas y métodos diagnósticos, y para fomentar el uso adecuado de los antibióticos nuevos y de los existentes.

A principios de 2020, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) presentaron diez líneas de acción concretas para su implementación en el corto-medio plazo en España: 1) realizar un diagnóstico de la situación de las RAM en España; 2) definir e implementar indicadores en todos los centros sanitarios; 3) mejorar las estructuras informáticas de los centros sanitarios; 4) redefinir el proceso asistencial del tratamiento del paciente infeccioso; 5) establecer redes de laboratorios o redes de hospitales con servicio de microbiología 24/7; 6) promover la investigación y el desarrollo de la innovación en el ámbito de las resistencias antimicrobianas; 7) actualizar las guías nacionales de tratamiento antibiótico; 8) establecer un sistema de reconocimientos a nivel de las CC.AA. para aquellos centros sanitarios que logren resultados positivos para enfrentar la problemática de la RAM, 9) difundir los resultados de las iniciativas llevadas a cabo en torno al uso adecuado de antibióticos y 10) llevar a cabo campañas de concienciación de la problemática de la RAM entre la sociedad y promover programas de educación en RAM en sectores concretos, por ejemplo, la reducción del autoconsumo de antibióticos.

Es de destacar que el mercado de los antibióticos es diferente al del resto de los medicamentos, específicamente porque si bien la investigación y desarrollo de cualquier fármaco es costosa, los antibióticos suelen tener precios bajos y volúmenes de venta más limitados. Esto afecta la sostenibilidad de las empresas farmacéuticas que se dedican a la producción e investigación de antibióticos, lo cual podría repercutir negativamente en la disponibilidad de nuevos y mejores antibióticos en el mercado. Por ello es necesario implementar mecanismos de financiación innovadores que incentiven a las empresas a invertir en su desarrollo y garantizar la disponibilidad de este grupo de medicamentos.

### **Acciones a nivel europeo: buenas prácticas y lecciones aprendidas.**

El primer instrumento de política sanitaria definido en conjunto a nivel europeo para enfrentar el desafío de la RAM fue la Estrategia Comunitaria contra la Resistencia Antimicrobiana del año 2001,

actualizada en 2011 en respuesta a la convocatoria del Parlamento Europeo para desarrollar un Plan de Acción frente a las RAM.

En la Asamblea Mundial de la Salud de 2015 los países se comprometieron a aplicar el marco establecido en el Plan de Acción Global sobre la RAM, que incluía cinco objetivos: 1) mejorar la concienciación y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación eficaces; 2) fortalecer el conocimiento a través de la vigilancia y la investigación basada en la evidencia; 3) reducir la incidencia de infecciones a través de la implementación de medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de infecciones; 4) optimizar el uso de los antimicrobianos en salud humana y animal; y 5) desarrollar la evidencia económica para argumentar la necesidad de una inversión sostenible en nuevos medicamentos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.

A finales del siglo XX, la investigación en RAM tuvo un notable desarrollo a nivel mundial, sobre todo en Europa. Desde 2004, la UE ha realizado inversiones superiores a los 1.500 millones de euros en la investigación de las RAM.

Una de las iniciativas más relevantes es la *Innovative Medicines Initiative* (IMI), la mayor asociación público-privada en investigación de las RAM a nivel mundial. Esta iniciativa ha surgido a partir de la asociación de la UE y la industria farmacéutica, representada por la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas y Asociaciones (EFPIA, por sus siglas en inglés), y entre sus objetivos está el desarrollo de medicamentos innovadores, entre ellos, nuevos antibióticos.

Específicamente en el área de las RAM, la IMI cuenta con varios proyectos en curso, entre los que destacan: AMR Accelerator, cuyo objetivo es desarrollar nuevos medicamentos para el tratamiento o la prevención de infecciones por bacterias resistentes; ND4BB (*New Drugs for Bad Bugs*), que cuenta a su vez con varias iniciativas y cuyo principal objetivo es apoyar la construcción de infraestructuras y redes críticas para acelerar la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos para la prevención y el tratamiento de infecciones por bacterias resistentes; iABC (*Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis*), que pretende desarrollar antibióticos inhalados para los pacientes con bronquiectasias y fibrosis quística; y VALUE-Dx, cuyo objetivo es generar evidencia sobre el impacto clínico y económico, así como el valor que supone una mejora en el proceso diagnóstico de las RAM.

En 2017, la UE presentó el segundo Plan de Acción sobre Resistencia a los Antibióticos, en el cual se presentaron una serie de actividades identificadas como Buenas Prácticas para su implementación en el período 2018-2022. Esas Buenas Prácticas incluyen:

- a) mejorar:
  - i. la evidencia y el conocimiento sobre el desafío de las RAM;
  - ii. la coordinación y la implementación de las normativas europeas;
  - iii. la prevención y el control de las RAM;
- b) abordar el rol del medio ambiente; y
- c) fortalecer la asociación colaborativa y mejorar la disponibilidad de antimicrobianos.

Otra de las iniciativas regionales incluye la Acción Conjunta Europea sobre Resistencia a los Antimicrobianos e Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria (EU-JAMRAI), cuya misión es fomentar las sinergias entre los Estados miembros para luchar contra la RAM y las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IRAS). España lidera las áreas de trabajo de “Diseminación”, “Comunicación” y “Uso prudente de los antibióticos” a través del equipo del PRAN. Esta estrategia está coordinada por la AEMPS y cuenta con la participación de ocho Ministerios, las Comunidades Autónomas, Sociedades Científicas, Universidades y Colaboradores expertos.

Pese al desarrollo de múltiples iniciativas y la financiación que ha implementado la UE para abordar la problemática de la RAM, el Tribunal de Cuentas Europeo ha alertado sobre el escaso impacto que han tenido hasta ahora las medidas implementadas por los países de la UE sobre la carga sanitaria de la RAM.

A final de 2020, se presentó la nueva Estrategia Farmacéutica Europea, cuyo objetivo es garantizar la calidad y la seguridad de los medicamentos y al mismo tiempo, impulsar la competitividad del sector. En esta Estrategia se identifica la necesidad de favorecer la investigación y desarrollo en áreas sanitarias con necesidades insatisfechas, por ejemplo, las RAM.

A partir de un *benchmarking* sobre los Planes de Acción Nacionales, las iniciativas europeas e incluso el Plan de Acción Global sobre RAM se han identificado un grupo de Buenas Prácticas que deberían guiar el desarrollo y/o la actualización de cualquier iniciativa en este terreno a nivel mundial: 1) aumentar la concienciación sobre el verdadero impacto de la RAM en la salud y la economía; 2) fortalecer la vigilancia y la monitorización del problema; 3) fortalecer la Gobernanza de los Planes de Acción Nacionales; 4) regular el proceso de prescripción y dispensación de antibióticos, para reducir el uso inadecuado de los mismos; 5) optimizar las estancias hospitalarias y descomplejizar a los pacientes tan pronto como sea posible; 6) incentivar la investigación y desarrollo de antibióticos innovadores y de métodos de diagnósticos más rápidos y eficientes. Se trata en definitiva de hacer

un uso adecuado de los antimicrobianos y para ello, se deberían respetar las siguientes medidas: 1. no prescribir antimicrobianos si no es necesario; Prescribir el antimicrobiano más adecuado empíricamente; 2. desescalar el tratamiento antimicrobiano según los resultados microbiológicos tan pronto sea posible; y 3. optimizar la duración del tratamiento antimicrobianos.

Todas estas iniciativas y Buenas Prácticas para enfrentar la RAM requieren de fuentes de financiación que permitan su implementación y continuidad. En lo que se refiere a la salud humana, la OCDE estima que en los países de ingresos altos y en muchos países de ingresos medios los costes de la aplicación de medidas para reducir la resistencia antimicrobiana son de aproximadamente US\$ 2 por persona y año.

### **Propuesta de indicadores para medir el impacto de la RAM (mortalidad, estancia hospitalaria, económicos. ...)**

A partir de la revisión de la literatura especializada y un debate con un grupo de expertos que integran el Consejo Asesor del proyecto, se ha confeccionado un listado de indicadores que permitirán monitorizar la situación de las RAM en diferentes momentos y a partir de ellos, guiar el desarrollo y la implementación de medidas para reducir la RAM.

La pandemia del COVID-19 ha afectado a todos los sistemas de salud, no solo por el impacto que ha tenido sobre las personas infectadas sino también, por el *daño colateral* que ha causado sobre otras prioridades sanitarias. La atención casi exclusiva que ha suscitado la COVID-19 desde principios de 2020, ha generado también un retroceso en algunos programas sanitarios sobre las cuales se ha venido trabajando en los últimos años, como, por ejemplo, el abordaje de las Resistencias Antimicrobianas (RAM). La COVID-19 ha dejado en evidencia la necesidad de enfrentar esas “otras pandemias” de otra manera y, sobre todo, ha quedado claro que los problemas de salud prioritarios, como la RAM, no pueden quedar invisibilizados. Es fundamental diseñar nuevas estrategias que permitan abordar los problemas sanitarios de manera colaborativa. Pero esa nueva manera de enfrentar los desafíos en términos sanitarios excede a la COVID-19 y al desarrollo de las vacunas para esta infección, debemos aprovechar esta delicada situación para implementar nuevos modelos para enfrentar los problemas de salud prioritarios.

### **Introducción a la resistencia antimicrobiana (RAM) como problema de salud pública. Impacto de la RAM en la salud de la población y los costes para el sistema de salud.**

Desde el descubrimiento de la penicilina, han sido muchos los avances en el desarrollo de nuevos antibióticos para el tratamiento de las infecciones. En gran medida, la disponibilidad de nuevos y mejores antibióticos han sido fundamentales para mejorar los resultados de salud de la población, como por ejemplo el aumento promedio de 3,3 años en la Esperanza de Vida al Nacer (EVN) en la

# Hiris

Unión Europea (Comisión Europea, 2020a) o la reducción de más del 70% de la mortalidad global por enfermedades infecciosas desde 1942 (Wellcome, s.f.).

Debido a un uso inadecuado de los antibióticos, ha surgido la denominada RAM, con consecuencias importantes para la salud pública mundial. La RAM es un mecanismo por el cual un microorganismo previamente sensible se vuelve resistente bien por procesos de mutación o por adquisición de genes de resistencia (Comisión Europea, 2017; European Observatory on Health Systems and Policies, 2019). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad (OMS, 2020a). La RAM es un grave problema que requiere un abordaje urgente a través de un plan de acción coordinado (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

Pese a que se estima que las infecciones por bacterias resistentes son responsables de la muerte de aproximadamente 700.000 personas cada año a nivel mundial (OCDE, 2019), 33.000 de ellas en la Unión Europea (UE), un estudio publicado recientemente estimó que casi cinco millones de muertes han estado asociadas a la RAM en 2019 y 1,27 millones de esas muertes son atribuibles directamente a la RAM (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Estas cifras ubican a las Resistencias Antimicrobianas como la tercera causa de muerte a nivel mundial en 2019, solo por detrás de la cardiopatía isquémica y el ictus.

Estas cifras permiten estimar unas 6,5 muertes cada 100.000 personas en Europa atribuibles a la RAM en 2019 y 28 muertes cada 100.000 personas asociadas a la RAM (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Es de destacar que Europa se encuentra entre las regiones con menores tasas de mortalidad atribuible a la RAM, cifra que alcanza las 27,3 muertes cada 100.000 personas en África Occidental.

Las infecciones por microorganismos multirresistentes constituyen entre el 15% y el 20% del total de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IRAS), pero multiplican la morbimortalidad por entre tres y cinco veces (Fundación Tecnología y Salud, 2017).

Según datos publicados en 2019 por la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net, por sus siglas en inglés), más de la mitad de las cepas de *Escherichia coli* y más de un tercio de las de *Klebsiella pneumoniae* eran resistentes al menos a un grupo de antimicrobianos (Sriram, 2021). Asimismo, seis bacterias (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, y *Pseudomonas aeruginosa*) fueron responsables de entre 900.000 y 1,27 millones de muertes atribuibles a la RAM en 2019 (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

# Hiris

La carga de enfermedad de las RAM puede dimensionarse también mediante el cálculo de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD o DALYs<sup>1</sup>, por su sigla en inglés) que este tipo de infecciones genera. En 2019, solo el *Staphylococcus aureus* resistente a metilina fue responsable de 3,5 millones de DALYs atribuibles a la resistencia antimicrobiana (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

El problema es relevante en sí mismo, pero genera aún mayor preocupación el hecho de que casi el 40 % de la carga sanitaria de la RAM está causada por bacterias resistentes a los antibióticos de último recurso (como carbapenémicos o colistina). La pérdida de la eficacia de esa última “línea de defensa” puede devenir en la imposibilidad de contar con tratamientos efectivos para los pacientes infectados (Tribunal de Cuentas Europeo, 2019).

Pero la problemática de las Resistencias Antimicrobianas no está limitada a las bacterias y al uso de antibióticos. De hecho, en los últimos años se ha identificado un aumento de la RAM en *Candida* spp. como agente etiológico de candidemia, lo cual es motivo de preocupación ya que son infecciones graves con altas tasas de mortalidad (OMS, 2019; Bilbao Bilbao, 2018). La *Candida* spp. resistente es también motivo de la prolongación de la estancia hospitalaria, la cual aumenta entre 3 y 13 días, y genera un aumento de los costes (entre 5.000 € y 23.000 € por paciente) (Bilbao Bilbao, 2018). Este tipo de infecciones son un desafío para los sistemas de salud ya que no todos los países tienen disponibles las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos.

En España, las cifras reflejan unas 3.000 muertes atribuibles a la RAM al año y cerca de 4 millones de personas padecen infecciones graves por bacterias resistentes a los antibióticos. Tan grande es el impacto de las muertes atribuibles a las infecciones por microorganismos multirresistentes, que en unos 35 años superaría al cáncer como primera causa de muerte (PRAN, 2022; O’Neill, 2016; SEIMC, 2020). Las cifras de mortalidad podrían incluso estar infravaloradas en España. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, 2018a) estimó que cada año mueren más de 35.000 por infecciones por bacterias multirresistentes (BMR) en España. Esa cifra de fallecimientos por infecciones por BMR es 30 veces superior a la de los accidentes de carretera (SEIMC, 2018b).

En términos económicos, el impacto de la RAM también es crítico. Se estima que el tratamiento que requieren las infecciones producidas por bacterias resistentes y la pérdida de productividad de quienes padecen esas infecciones añade un coste de aproximadamente 1.500 millones de euros cada año en la UE y que para el año 2050, el impacto económico será similar al de la crisis financiera de 2008 (PRAN, 2022; Comisión Europea, 2017). Si se extrapola a cifras nacionales, ello supone un coste adicional de unos 150 millones de euros al año para España.

---

<sup>1</sup> Disability-adjusted life-years.

# Hiris

Además del exceso de mortalidad, la RAM conlleva también un aumento en la estancia promedio en los hospitales y un aumento de los costes de los pacientes ingresados. Se estima que el coste del tratamiento de una infección producida por bacterias resistentes es entre 10.000 y 40.000 dólares superior al coste de tratar las infecciones producidas por bacterias sensibles (OCDE, 2019; European Observatory on Health Systems and Policies, 2019).

Pero el coste de las RAM para los países puede estimarse también a partir de medir el impacto de la inacción, esto es el coste de no implementar las medidas que se requieren para hacer frente a este severo problema de salud pública. La Comisión Europea estima una pérdida acumulada de 88 trillones de euros a nivel mundial para 2050 en caso de inacción (Comisión Europea, 2016a).

Existen diferentes informes sobre el impacto económico de la RAM, pero todos ellos coinciden en que el impacto económico será muy relevante si no se implementan medidas para modificar la evolución actual.

Las proyecciones de la magnitud del impacto, tanto en término de muertes como de pérdidas del Producto Interno Bruto (PIB) dependen de los diferentes escenarios que se han analizado. En un modelo encargado por el Gobierno del Reino Unido, basándose en un escenario en el cual se duplicaría la tasa actual de infecciones bacterianas y con una resistencia del 100% en todos los países, se estimó una caída del PIB mundial de 14 trillones de dólares para 2050 (KPMG, 2014; European Observatory on Health Systems and Policies, 2019).

Así como las consecuencias de la RAM son varias, sus causas también lo son (gráfico 1). El problema de la RAM es multicausal y complejo, pero uno de los principales determinantes es el uso inadecuado de los antibióticos, particularmente para el tratamiento de enfermedades que no son producidas por bacterias (como la gripe). En España, los menores de 5 años y los mayores de 85 años son los grupos que más antibióticos utilizan, con una exposición anual del 60%. Esa cifra, que se mantiene en el tiempo, es mayor al porcentaje de exposición comunicado en países europeos (PRAN, 2017).

Gráfico 1: Causas del uso inadecuado de antibióticos.



Fuente: Elaboración propia.

Estamos hablando, por tanto, de un Evento Adverso asociado a la asistencia sanitaria, de acuerdo con la taxonomía de la OMS, y supone un grave problema para la Seguridad del Paciente (OMS, 2009). También estamos hablando de sobreutilización de los recursos, que es una de las causas más citadas de la falta de calidad asistencial de los sistemas sanitarios en todos los países (Brownlee et al., 2017). Consiste en la prestación de servicios sanitarios en circunstancias en las que el riesgo potencial de causar daño al paciente supera sus posibles beneficios. Por consiguiente, representa un riesgo para la seguridad de los pacientes (Lipitz-Snyderman & Korenstein, 2017) y, también, una amenaza para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios como consecuencia del incremento de los costes que conlleva (Korenstein et al., 2018; Green et al., 2018; Shrank et al, 2019).

Otros condicionantes del uso inadecuado de los antibióticos incluyen la incertidumbre diagnóstica y el conocimiento insuficiente por parte de los profesionales sanitarios para tomar decisiones terapéuticas. Pero también, la presión de los pacientes para recibir un antibiótico ante cualquier cuadro febril, la automedicación e incluso la dispensación de antibióticos sin receta. En atención primaria, esta situación se produce a diario en el 27% de los casos (Mira et al., 2018); mientras que, en el ámbito quirúrgico, el 50% de los facultativos refieren encontrarse en ella con una frecuencia semanal o diaria, y hasta un 15% reconocieron ceder ante tales presiones de manera habitual (Vicente Guijarro et al., 2020).

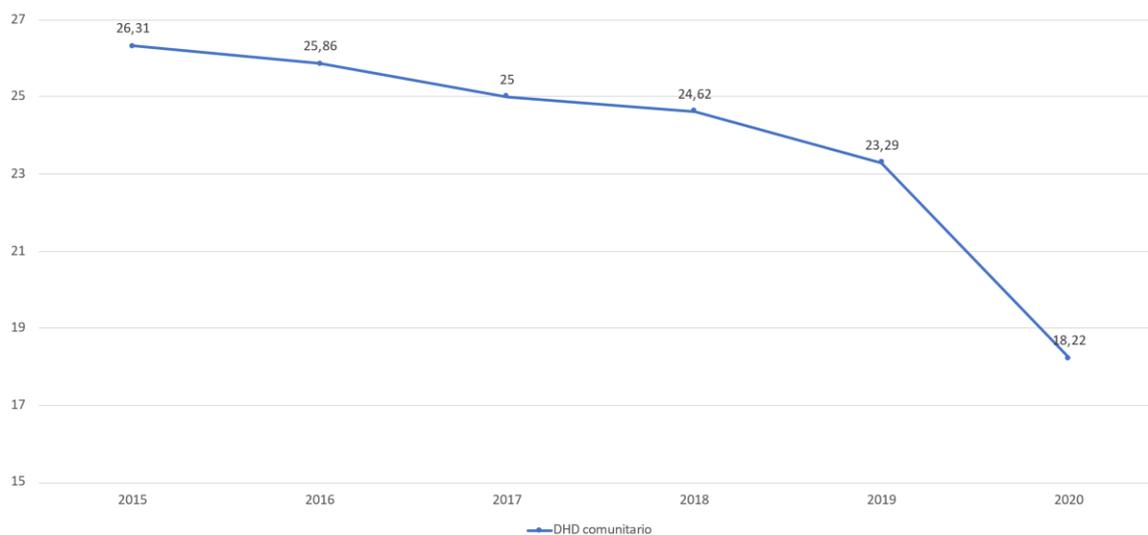
# Hiris

De hecho, si bien la aparición de la resistencia antimicrobiana está asociada obviamente al uso de los antibióticos, un tratamiento inadecuado incrementaría su incidencia. Este incluye el exceso en el uso y la elección de antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de infecciones por microorganismos que podrían ser tratadas con otro tipo de antibióticos. Se estima que hasta el 50% de los tratamientos antibióticos es optimizable (PRAN, s.f.a).

Pese a lo que podría suponerse, la prescripción de antibióticos es mayor a nivel ambulatorio que en pacientes ingresados. En Inglaterra, por ejemplo, el 74% de las prescripciones de antibióticos son realizadas por médicos generalistas y solo 11% se prescriben a pacientes ingresados (European Observatory on Health Systems and Policies, 2019). Sin embargo, los hospitales y los centros de larga estancia se comportan como reservorios para las bacterias multirresistentes y favorecen el desarrollo de las infecciones intrahospitalarias.

En 2020, el consumo global de antibióticos en España fue de 19,76 dosis diarias definidas por mil habitantes y día (DHD). En el ámbito comunitario, el consumo de antibióticos fue de 18,22 DHD en 2020. Esa tasa de consumo representa un descenso del 21,87% respecto a 2019 y casi un 31% en relación con 2015. (gráfico 2). Este valor es un 11% superior a la media de DHD comunitaria reportada por 27 Estados Miembros de la UE y dos países del Espacio Económico Europeo en 2020 (PRAN, s.f.b; ECDC, 2020). Un dato alentador es que España está entre los 10 países que tuvieron una mayor reducción en el consumo global de antibióticos entre 2019-2020.

**Gráfico 2: Consumo de antibióticos en el ámbito comunitario. En DHD. España.**

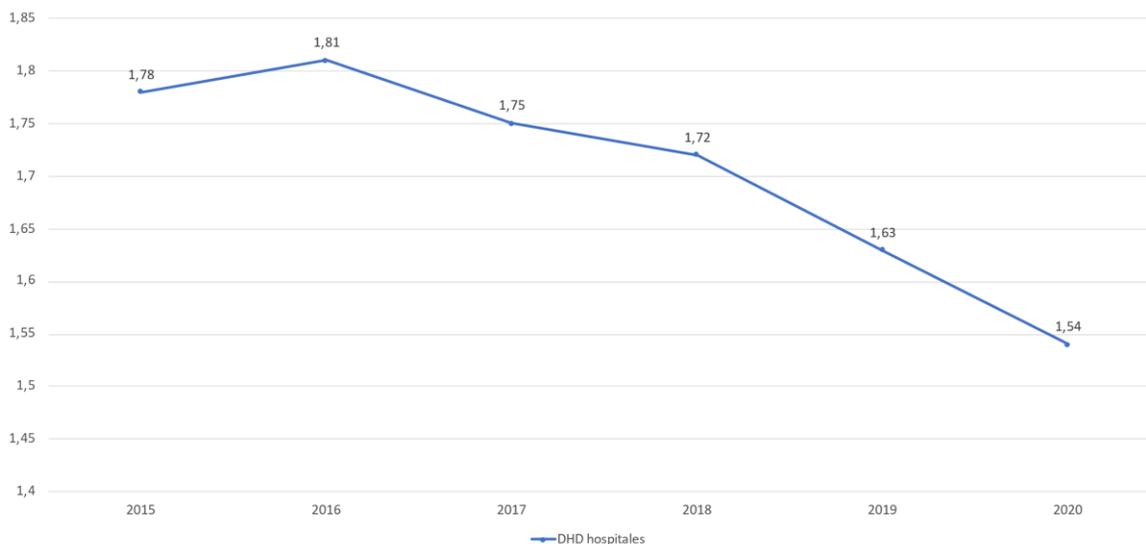


Fuente: PRAN. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana>

Nota: Incluye receta oficial y privada.

El consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario (públicos y privados) también muestra un descenso en los hospitales españoles (gráfico 3) e incluso las cifras del año 2020 (1,54 DHD) son menores en España que la media de consumo en los hospitales de la UE (1,6 DHD).

**Gráfico 3: Consumo de antibióticos en hospitales. En DHD. España.**



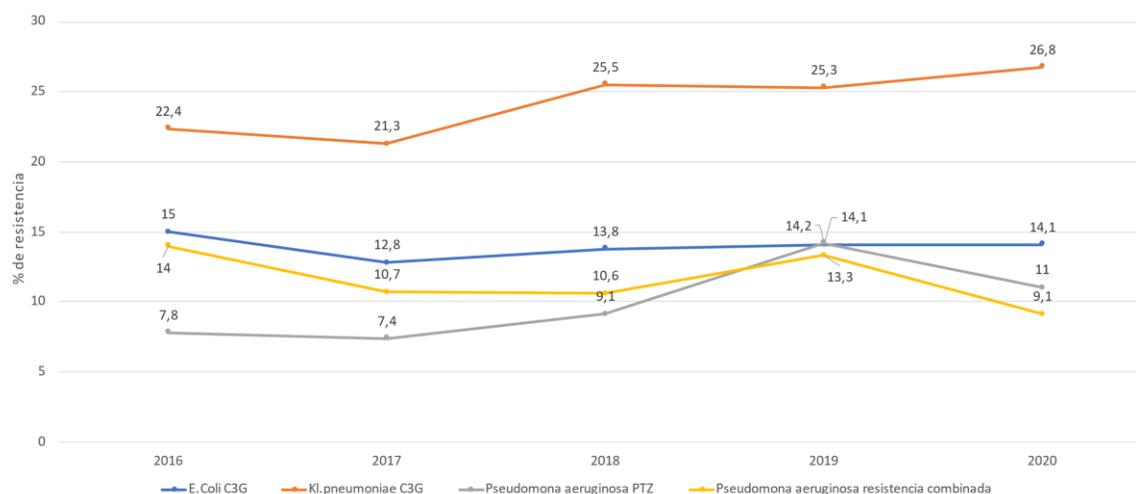
Fuente: PRAN (s.f.b): <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana>

Pero el problema sanitario que representan las Resistencias Antimicrobianas no solo se debe a la prescripción de mayor o menor cantidad de antibióticos. Una de las causas de la RAM se relaciona con la duración de las pautas de antibiótico y es allí donde existe aún hoy un largo camino por recorrer para reducir la sobreutilización de este grupo de medicamentos y contribuir a la disminución de la RAM. Es de destacar que la inducción de las resistencias a los antibióticos crece con el tiempo de exposición, por lo que la posibilidad de inducir y seleccionar bacterias resistentes será mayor cuanto mayor sea el tiempo en el cual se mantenga en tratamiento antibiótico (INFAC, 2019). Los estudios no han mostrado diferencias en término de curación clínica y microbiológica, mortalidad y recaída, e incluso han permitido identificar que los pacientes con tratamientos cortos presentaron un 9% menos de riesgo de desarrollar infecciones por microorganismos multirresistentes. Es por ello, que una de las intervenciones clave es promover la duración mínima indispensable de los tratamientos antibióticos con el objetivo de reducir la aparición y diseminación de resistencias y la diarrea por *Clostridioides difficile* (Álvarez Martins et al., 2020).

Otro de los aspectos que merecen ser abordados para reducir el impacto de la RAM sobre la salud de la población es favorecer la investigación, pero no solo en nuevos antibióticos, sino en estrategias asociadas que disminuyan el impacto ecológico (microbiota intestinal) de los antibióticos.

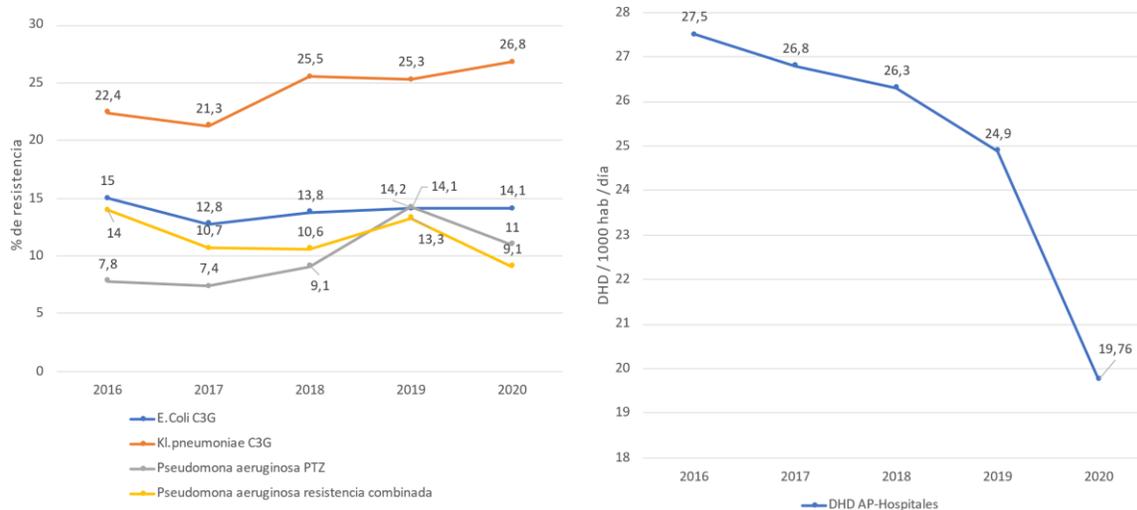
En el siguiente gráfico se presenta el porcentaje de aislamiento de un grupo de bacterias resistentes en España entre 2016 y 2020, específicamente, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación (C3G) y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a Piperacilina-Tazobactam y con resistencia combinada (al menos a tres antibióticos). Por su parte, el gráfico 5, presenta de manera comparativa la evolución del aislamiento del grupo de bacterias descritos en el gráfico 4 y el consumo de antimicrobianos en AP y a nivel hospitalario en el mismo período. Ello deja en evidencia que la reducción del consumo de antibióticos es una condición necesaria pero no suficiente para abordar la problemática de las RAM. Las tasas de resistencias que se observan en el siguiente gráfico permiten reconocer que no hay una correlación directa entre el consumo de antimicrobianos a nivel nacional y el porcentaje de cepas resistentes que se aíslan. De hecho, en algunos casos la resistencia no solo no ha disminuido, sino que, se encuentra en aumento.

**Gráfico 4: Porcentaje de aislamiento de bacterias resistentes. España. 2016-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de ECDC (2022). [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EUEEA\\_trend\\_tables\\_for\\_individual\\_isolates\\_2020.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EUEEA_trend_tables_for_individual_isolates_2020.pdf)

**Gráfico 5: Aislamiento de bacterias resistentes y consumo de antimicrobianos. España. 2016-2020**



Fuente: Elaboración propia a partir de PRAN (s.f.b): <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana> y

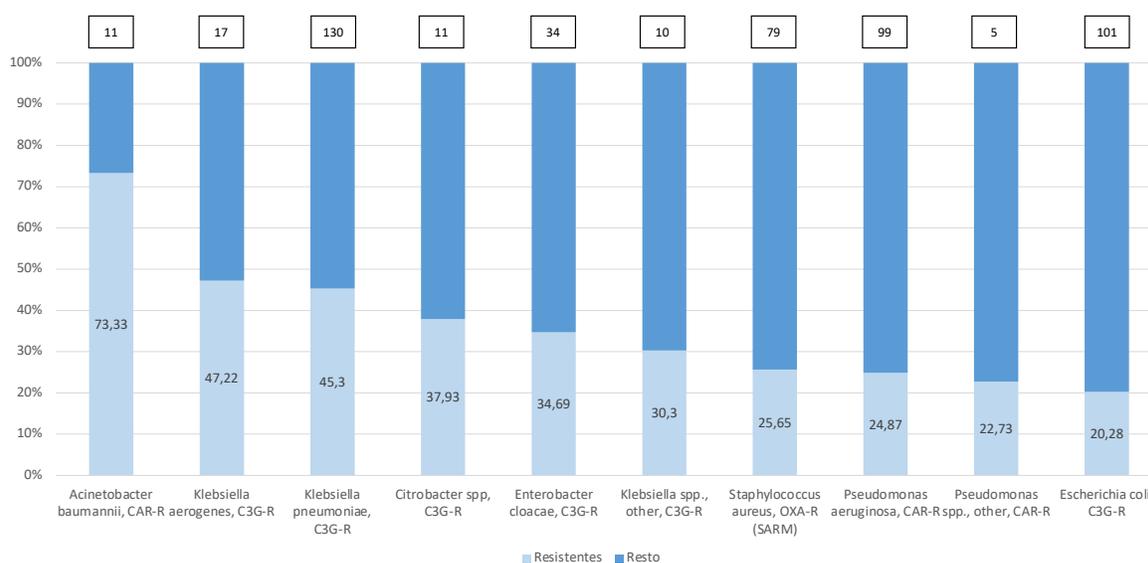
ECDC (2022): [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EUEEA\\_trend\\_tables\\_for\\_individual\\_solates\\_2020.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EUEEA_trend_tables_for_individual_solates_2020.pdf)

La importancia de la RAM queda en evidencia al analizar el porcentaje de microorganismos resistentes sobre el total de microorganismos con resultado conocido del antibiograma. Según el último Informe de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) publicado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene en diciembre de 2021, el mayor porcentaje de microorganismos resistentes aislados en pacientes con IRAS fue *Acinetobacter baumannii* (con un 73% de resistentes sobre el total de microorganismos con resultado conocido del antibiograma), aunque en términos absolutos, la mayor cantidad de microorganismos aislados con resultado resistente en antibiograma fue *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas (SEMPSPH, 2021). En el caso de las infecciones comunitarias, el Estudio EPINE número 31 identificó

a *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de 3ª generación como la responsable del mayor número absoluto de microorganismos aislados con resultado resistente en el antibiograma.

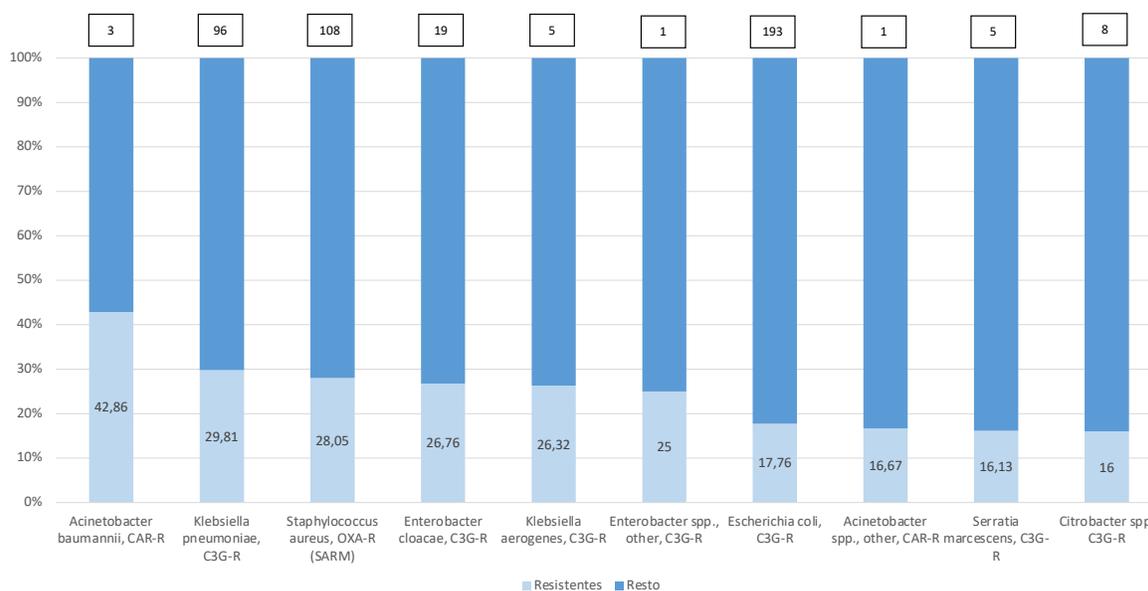
En los gráficos 6 y 7 se presentan los diez microorganismos con mayor porcentaje de resistencias en las IRAS y las infecciones comunitarias, respectivamente. Asimismo, se presenta el valor absoluto de microorganismos resistentes de cada una de las diez bacterias incluidas en cada gráfico.

**Gráfico 6: Microorganismos resistentes sobre el total de microorganismos con resultado conocido del antibiograma. Porcentaje y valor absoluto. IRAS. Año 2021**



Fuente: Elaboración propia a partir de SEMSPH, 2021. <https://epine.es/api/documento-publico/2021%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2027122021.pdf/reports-esp>

**Gráfico 7: Microorganismos resistentes sobre el total de microorganismos con resultado conocido del antibiograma. Porcentaje y valor absoluto. Infecciones Comunitarias. Año 2021.**



Fuente: Elaboración propia a partir de SEMSPH, 2021. <https://epine.es/api/documento-publico/2021%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2027122021.pdf/reports-esp>

La otra cara de la moneda, con graves consecuencias del uso inadecuado de los antibióticos es que un elevado porcentaje de pacientes con infecciones graves no recibe un antibiótico correcto y esto incrementa su mortalidad (García-Lamberechts et al., 2017). La evidencia ha demostrado que el pronóstico de los pacientes sépticos depende en gran medida del tiempo hasta la instauración de la antibioterapia y de la prescripción adecuada desde el primer momento de atención (Kumar et al., 2006; Kollef et al., 1999). En un estudio prospectivo de cohortes observacional realizado en pacientes ingresado a UCI por shock séptico, se observó una mayor demora en el inicio del tratamiento antibiótico en los pacientes fallecidos en relación con los supervivientes, con una mediana de 2,7 h y 1 h, respectivamente (Suberviola Cañas et al., 2014). Este mismo estudio evidenció que la mortalidad se incrementó un 1% por cada hora de retraso en la antibioterapia, independientemente de la procedencia del paciente, de su gravedad o del origen de la infección. Este incremento de la mortalidad es inferior al reportado en otros estudios, donde se ha evidenciado

un aumento del 10% en la mortalidad por cada hora de retraso en el inicio del tratamiento antibiótico (Peltan et al., 2019).

## **Impacto de la COVID-19 sobre la RAM y oportunidades que ofrece la pandemia.**

La COVID-19 ha acaparado prácticamente toda la atención a nivel mundial y ello ha afectado negativamente el adecuado control de enfermedades crónicas como la Hipertensión Arterial o la Diabetes Mellitus y ha favorecido la demora en la consulta de pacientes con síntomas de Infarto Agudo de Miocardio, debido al temor que les generaba la posibilidad de contraer la infección por coronavirus en el hospital (Ibañez, 2020).

El impacto de la COVID-19 sobre las RAM se debe a múltiples factores, entre ellos el uso inadecuado de los antibióticos debido a situaciones que generan sospecha sobre posibles coinfecciones o sobreinfecciones bacterianas e incluso por la generación de recomendaciones, no siempre basadas en evidencia de buena calidad, sobre el uso de ciertos antibióticos (como la azitromicina) para tratar las infecciones por el coronavirus SARS-CoV-2.

Es cierto que el propio confinamiento y la reducción en el número de visitas a los centros asistenciales ha favorecido una reducción en la prescripción de los antibióticos, tal como han sido presentados con motivo del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos y la Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de Los Antimicrobiano. En dicho evento y según datos del PRAN, en el período enero-junio de 2020 el consumo de antibióticos fue un 21% menor en Atención Primaria y un 5% más bajo en hospitales en comparación con el mismo período de 2019 (Diariofarma, 2020). Sin embargo, la reducción en el uso de los antibióticos poco o nada dice sobre la adecuada o inadecuada prescripción de los mismos. Es altamente probable que, con el advenimiento de la teleconsulta, donde el profesional sanitario no puede auscultar al paciente, la prescripción de antibióticos no haya sido la adecuada. Es importante aclarar que una práctica sanitaria se considera adecuada cuando se la adopta en situaciones en las que su efectividad haya sido probada, pero también, cuando se evita su uso en aquellas situaciones que hayan demostrado ocasionar más riesgos que beneficios. Por tanto, la inadecuación hace referencia a la realización o evaluación de un procedimiento sanitario cuando éste podría ser innecesario. La inadecuación se clasifica como sobreutilización (*overuse*), si se realiza una práctica médica innecesaria; e infrautilización o subutilización (*underuse*), si no se realiza una práctica médica pertinente. Si bien, también existen algunas fuentes que contemplan el uso indebido (*misuse*) como un tercer tipo de inadecuación (González-Del Castillo et al., 2017).

La propia OMS ha manifestado su preocupación por el posible agravamiento de las RAM en el contexto de la pandemia por COVID-19. Según datos provenientes del Sistema de Vigilancia Global de las Resistencias Antimicrobianas (GLASS, por sus siglas en inglés), son pocos los casos de

pacientes que padecen una infección por el SARS-COV-2 que requieren antibióticos, por lo que la entidad sanitaria mundial ha enfatizado en la necesidad de evitar la prescripción de antibióticos en pacientes con casos leves de COVID-19 o en los casos moderados que no tengan justificación clínica para recibirlos (OMS, 2020b). La situación de la COVID-19 como potencial favorecedor del aumento de las resistencias bacterianas ha llevado a la generación, por parte del PRAN, de recomendaciones para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia en España (AEMPS, 2020b). Dichas recomendaciones incluyen buscar el asesoramiento del equipo PROA del hospital o del área de salud correspondiente, apoyar la decisión clínica en valores indirectos como ciertos biomarcadores, evitar la profilaxis antibiótica de forma generalizada y el uso sistemático de azitromicina ante la falta de evidencia y sus potenciales efectos adversos.

Aun cuando hay incertidumbre sobre el verdadero origen de la infección por el coronavirus, todo parece indicar que esta infección que ha afectado y afecta la salud humana ha tenido un origen zoonótico. Si bien esta situación dimensiona aún más la importancia de abordar la problemática de las RAM desde una perspectiva *One Health* (“una sola salud”), en la cual se coordinen las medidas para prevenir y tratar estas infecciones en humanos y en animales, este informe se focalizará en la salud humana.

En definitiva, la COVID-19 genera amenazas para la salud pública mundial por la infección en sí misma, pero también por el impacto negativo que ha generado sobre otros problemas de salud prioritarios, como las resistencias antimicrobianas. Pero la pandemia es también una oportunidad para reafirmar la importancia que tienen y seguirán teniendo las enfermedades infecciosas en el destino de la humanidad (Sriram, 2021).

## **Estado del arte sobre RAM en España.**

España cuenta con el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN, s.f.c), aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS en 2014, cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos y, consecuentemente, reducir el impacto de este problema sobre la salud de las personas y los animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes. Este enfoque integrado de la salud humana, animal y el medioambiente se conoce como *One Health*.

La coordinación del PRAN está a cargo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Han sido muchos los avances en el ámbito de la salud humana en el período 2014-2018, donde destacan la mejora en el sistema de vigilancia del consumo de antibióticos en salud humana, la aprobación del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Relacionadas con la Asistencia

Sanitaria (IRAS) y el consenso de un grupo de indicadores para la vigilancia del consumo y para facilitar la monitorización de los datos nacionales.

Recientemente se ha aprobado el nuevo PRAN para el período 2022-2024, (PRAN, 2022) que da continuidad a las líneas de trabajo del PRAN 2019-2021, donde se reconocen seis líneas estratégicas en el ámbito de la salud humana con una visión *One Health*:

1. **Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos:** Se ha enfatizado que es necesario crear un sistema de vigilancia que permita agregar datos en el ámbito nacional y en el que se utilicen indicadores comunes. Para ello es necesario, entre otras acciones, implementar la Red Nacional de Laboratorios de Apoyo para el Diagnóstico de la Resistencia a los Antibióticos y promover el uso de pruebas de sensibilidad con criterios EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) y recogidos por el Comité Español de Antibiograma (COESANT) en los laboratorios de microbiología clínica.
2. **Control de la resistencia a los antibióticos:** El objetivo es reducir el consumo de antibióticos por debajo de la media de consumo de la UE.
3. **Prevención de la necesidad del uso de los antibióticos:** Para ello es necesario generar recomendaciones y programas cuyo objetivo sea reducir el riesgo de infección y la transmisión de microorganismos resistentes en el ámbito hospitalario y en Atención Primaria, lo cual incluye el desarrollo y/o la profundización de un Programa de Higiene de Manos. Es fundamental que los directivos lideren este tipo de programas y faciliten su implementación en los centros sanitarios.
4. **Estrategia de investigación:** Se requiere de una estrategia común para impulsar la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, que revierta la reducida inversión actual por parte de la industria farmacéutica en este tipo de medicamentos. La investigación de nuevos antibióticos es muy compleja y es necesario profundizar en el conocimiento sobre los factores que contribuyen a la resistencia bacteriana a los antibióticos.
5. **Formación:** La misma debería comenzar desde la educación infantil y mantenerse de manera continuada en la formación de los profesionales sanitarios.
6. **Comunicación y sensibilización de la población:** Se trata de concienciar a diferentes grupos de la población sobre la importancia del uso prudente de los antibióticos y los riesgos que supone su uso inadecuado.

Una fortaleza del PRAN está dada por la amplia participación de diferentes actores en su desarrollo, entre quienes destacan todas las CCAA, ocho Ministerios, Sociedades Científicas, universidades y colaboradores expertos. Asimismo, resulta interesante que el PRAN identifica de qué manera podrían contribuir cada uno de los actores para reducir el impacto de la RAM (PRAN, 2019). Así,

# Hiris

reconoce qué podrían hacer los profesionales sanitarios, los directores de hospital y gerentes de Atención Primaria, pero también, los pacientes y los trabajadores de la industria farmacéutica. Para este último grupo, identifica dos maneras de contribuir para reducir el problema de la RAM: Por un lado, a partir del desarrollo de nuevos antibióticos y alternativas al tratamiento con antibióticos y por otro, establecer colaboraciones sólidas con universidades e instituciones científicas para impulsar nuevos programas de investigación.

Dentro de las acciones prioritarias del PRAN en el ámbito de la salud humana se ha incluido la necesidad de continuar avanzando en la implementación de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) en hospitales y Atención Primaria por parte de las CCAA. Para ello se ha planteado la necesidad de crear la figura del coordinador científico-técnico PROA en cada Comunidad Autónoma y establecer un procedimiento para la acreditación de las unidades/servicios PROA. Es de destacar que el concepto PROA surge antes de la creación del PRAN, y que el Plan Nacional lo adoptó al considerarlo una buena estrategia para abordar la RAM. De hecho, ya en el año 2012, la SEIMC, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) presentaron un documento de consenso donde destacaban la relevancia de implementar los PROA en los hospitales (Rodríguez-Baño, 2012). En ese documento se describe qué es un PROA, cuáles son sus objetivos y prioridades.

Ciertas acciones pueden aportar mucho a la reducción del uso innecesario de los antibióticos, como el desarrollo de Guías de Práctica Clínica, la prescripción diferida de antibióticos en infecciones no complicadas o la adecuación de los envases de antibióticos a la duración del tratamiento.

Tanto las tasas de bacteriemia primaria (BP) como de bacteriemia relacionada con catéter (BRC) se han reducido a menos de la mitad respecto a 2008, y se mantienen estables en los últimos años. Por su parte, la tasa de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) ha alcanzado en 2019 el menor valor desde 2015, con 4,4 NAVVM/1000 días de ventilación mecánica. También se observa una reducción de la tasa infección del tracto urinario asociada a sonda uretral (ITUSU), con 1,81 episodios de ITUSU/1.000 días de SU. Para alcanzar estos logros ha sido fundamental la contribución de los Proyectos Zero en las Unidades de Cuidados Intensivos (Ministerio de Sanidad – SEMICYUC, s.f.).

Los Programas PROA pretenden establecer estrategias para reducir el uso inadecuado de los antibióticos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria. El primer paso para abordar esta problemática es identificar y priorizar las oportunidades de mejora. A nivel hospitalario, las oportunidades de mejora incluyen la adecuación de la duración de los tratamientos antibióticos, la redefinición de la necesidad de prescribir tratamientos empíricos, la posibilidad de ajustar los tratamientos después de confirmar el microorganismo responsable de la infección y la adecuación de la profilaxis antibiótica prequirúrgica a las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, entre otras (PRAN, s.f.a).

# Hiris

En Atención Primaria también hay numerosas oportunidades de mejora para optimizar los tratamientos antibióticos, entre las que destacan la posibilidad de reducir el uso de estos fármacos para el tratamiento de infecciones de origen viral (como la gripe), la adecuación de las dosis y hasta la duración de los tratamientos.

Los objetivos de los PROA son tres: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los eventos adversos asociados a la utilización de los antimicrobianos (fundamentalmente el desarrollo y diseminación de resistencia antimicrobiana) y garantizar la administración de tratamientos coste-eficaces.

La implementación de este tipo de programas requiere de un fuerte compromiso de los directivos, ya que los PROA deben ser iniciativas institucionales que permitan alinear los procesos internos de mejora continua con las necesidades de los pacientes.

Entre las herramientas recomendadas para abordar las múltiples causas del uso inadecuado de los antibióticos destacan el desarrollo y difusión de guías de práctica locales para el uso de estos medicamentos, la capacitación continua de los profesionales sanitarios en el uso adecuado de los antibióticos, la implementación de herramientas de soporte para la toma de decisiones, así como la realización de auditorías para monitorizar las prescripciones.

Sumado a las medidas que se implementen a nivel nacional, el abordaje de las RAM requiere involucrar a múltiples actores a nivel nacional, autonómico y local (hospitales y centros de AP), cada uno de ellos con diferentes responsabilidades y actividades, pero alineados en un objetivo común: Favorecer el uso racional de los antibióticos para reducir el impacto de las resistencias antimicrobianas sobre la salud de la población y sobre los costes para el SNS.

La industria farmacéutica es también un actor relevante para reducir el impacto de la RAM. Ya en 2016, más de cien compañías de la industria farmacéutica, biotecnológica y de diagnóstico, entre ellas Pfizer, firmaron una Declaración sobre RAM, que fue presentada en el Foro Económico Mundial de Davos. En esa Declaración se hizo un llamamiento a la acción colectiva para crear un mercado sostenible y predecible de antibióticos, vacunas y métodos diagnóstico, y fomentar el uso adecuado de los antibióticos nuevos y de los existentes.

Pfizer es una empresa farmacéutica comprometida con esta problemática, la cual queda evidenciada en su política corporativa (Pfizer, s.f.a; Pfizer, s.f.b), y puede resumirse en los siguientes aspectos:

- La propagación de la resistencia antimicrobiana se puede reducir aplicando una mayor supervisión del uso de antibióticos, favoreciendo una prescripción más racional.

- Pfizer se compromete a garantizar que la fabricación, el uso y la disponibilidad de sus productos, incluidos los antibióticos, no afecten negativamente a la salud humana ni al medio ambiente.
- La vigilancia regional y mundial de los patrones de resistencia a los antibióticos son herramientas importantes para evaluar tanto la naturaleza como el alcance del problema, así como la eficacia de nuestros esfuerzos para combatirlos.
- Las vacunas son herramientas fundamentales para ayudar a prevenir infecciones y, por lo tanto, disminuir el uso de medicamentos antiinfecciosos.
- El establecimiento de un marco normativo escalonado que permita tanto las indicaciones basadas en enfermedades como aquellas basadas en patógenos y promueva el uso más adecuado de nuevos agentes.
- Incentivos y nuevos modelos de negocio en el acceso de los antimicrobianos.

A principios de 2020, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica – SEIMC -, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria – SEFH - y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias - SEMICYUC – (2020) presentaron diez líneas de acción concretas para su implementación en el corto-mediano plazo en España. Dichas líneas de acción surgieron a partir de un debate del denominado Grupo Multidisciplinar para el Abordaje de las Resistencias Antimicrobianas (GMARA), que estuvo integrado por expertos clínicos y políticos de diferentes áreas afectadas por las RAM.

Las diez líneas de acción incluyeron:

1. Realizar un diagnóstico de la situación de las RAM en España.
2. Definir e implementar indicadores (de estructura, de proceso y de resultados) en todos los centros sanitarios.
3. Mejorar las estructuras informáticas de los centros sanitarios para favorecer la comunicación entre los diferentes niveles asistenciales.
4. Redefinir el proceso asistencial del tratamiento del paciente infeccioso, para reducir la variabilidad en la práctica médica.
5. Establecer redes de laboratorios o redes de hospitales con servicio de microbiología 24/7 que den apoyo a todos los centros sanitarios, para reducir los retrasos en los resultados necesarios para adecuar los tratamientos.

En línea con este punto, el PRAN ha impulsado la implantación de una red de laboratorios que permite el acceso al diagnóstico y estudio de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) en todo el territorio español. El objetivo de esta red de laboratorios (RedLabRa) es mejorar la

rapidez y precisión en el diagnóstico de los microorganismos resistentes, lo cual repercutirá positivamente en el diagnóstico temprano de la RAM para administrar el tratamiento de forma precoz y mejorar los sistemas de vigilancia de las mutantes resistentes (PRAN, 2022).

También se ha creado un CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC, [CIBERINFEC :: Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Infecciosas | CIBERINFEC](#)) con cuatro programas, uno de ellos dedicado específicamente a las resistencias a los antimicrobianos y otro a las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

Es de destacar que, en el marco de una encuesta realizada por el Sistema de Vigilancia de las IRAS, sólo el 38% de los laboratorios de microbiología encuestados tenía capacidad para realizar la caracterización genotípica de los patógenos con mecanismos de resistencia a las carbapenems mediado por carbapenemasas.

La RedLabRa se establece en tres niveles:

- Nivel 1: Nivel **básico** con capacidad para detectar los microorganismos resistentes. Incluirá a todos los laboratorios de Microbiología Clínica del Sistema Nacional de Salud, tanto públicos como privados.
  - Nivel 2: Laboratorios de apoyo con capacidad para realizar **todos los requerimientos diagnósticos** que figuran en los protocolos de vigilancia, incluida la caracterización molecular. Serán designados por cada Comunidad Autónoma.
  - Nivel 3: Constituido por el Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III, se desempeñará como **centro de referencia** para los laboratorios de nivel 2 y para los laboratorios de las CCAA que no tengan designado ningún laboratorio de apoyo.
6. Promover la investigación y el desarrollo de la innovación en el ámbito de las resistencias antimicrobianas, lo cual redundará en la disponibilidad de nuevos antibióticos que puedan utilizarse en los casos de bacterias con complejos mecanismos de resistencia.
  7. Actualizar las guías de tratamiento antibiótico, dicha estandarización favorecerá un uso más adecuado de este grupo de medicamentos.
  8. Establecer un sistema de reconocimientos a nivel de las CC.AA., con incentivos y premios para aquellos centros sanitarios que logren resultados positivos para enfrentar la problemática de la RAM.

9. Difundir los resultados de las iniciativas llevadas a cabo en torno al uso adecuado de antibióticos, para ampliar el grupo de personas que conocen las iniciativas y los resultados de las mismas.
10. Llevar a cabo campañas de concienciación de la problemática de la RAM entre la sociedad y promover programas de educación en RAM en sectores concretos, por ejemplo, la reducción del autoconsumo de antibióticos.

Es de destacar que el mercado de los antibióticos es diferente al mercado del resto de los medicamentos, específicamente porque si bien la investigación y desarrollo de cualquier medicamento es costosa, los antibióticos suelen tener precios bajos y volúmenes de venta más limitados (The Pew Charitable Trusts, 2021). Sumado al coste que se requiere para desarrollar un nuevo antibiótico, estimado en más de un billón de dólares, el proceso para su desarrollo es lento, siendo este al menos de nueve años (Wellcome, s.f.).

Esto afecta la sostenibilidad de las empresas farmacéuticas que se dedican a la producción de antibióticos, lo cual podría repercutir negativamente en la disponibilidad de nuevos y mejores antibióticos en el mercado. De hecho, el desarrollo de nuevos antibióticos se ha reducido drásticamente desde la década de 1950, cuando alcanzó su máximo, hasta la fecha y también se han reducido las empresas farmacéuticas que se dedican al desarrollo de antibióticos. Frente a las 18 empresas farmacéuticas de 1990, actualmente solo 5 empresas desarrollan este grupo de medicamentos (Wellcome, s.f.). Por ello es necesario implementar mecanismos de financiación innovadores que incentiven a las empresas a invertir en el desarrollo de nuevos y mejores antibióticos y garantizar la disponibilidad de este grupo de medicamentos.

### **Acciones a nivel europeo: Buenas prácticas y lecciones aprendidas.**

En las últimas dos décadas, los esfuerzos han sido muy importantes para intentar mitigar el impacto de las RAM sobre la salud de la población. La UE ha estado involucrada desde el principio, con el objetivo de liderar el abordaje de esta problemática y convertirse en una región referente en Buenas Prácticas en esta materia.

El primer instrumento de política sanitaria definido en conjunto a nivel europeo para enfrentar el desafío de la RAM fue la Estrategia Comunitaria contra la Resistencia Antimicrobiana del año 2001. Dicha Estrategia fue actualizada en 2011 en respuesta a la convocatoria del Parlamento Europeo para desarrollar un Plan de Acción frente a las RAM. Este Plan de Acción, que abarcó el período 2011-2016, fue elaborado desde la perspectiva *One Health* (Comisión Europea, 2016b; European Observatory on Health Systems and Policies, 2019). La evaluación de este Plan de Acción por la Comisión Europea (CE) generó una serie de recomendaciones que fueron consideradas para el desarrollo de los siguientes Planes de Acción frente a la RAM. Las recomendaciones de la CE

incluyeron: mejorar la coordinación y brindar un mayor soporte a los Estados Miembros, la necesidad de que la UE contribuyera a las iniciativas internacionales frente a las RAM, y el requerimiento de un mayor apoyo a las actividades de investigación e innovación (Comisión Europea, 2016c).

En la Asamblea Mundial de la Salud de 2015 los países se comprometieron a aplicar el marco establecido en el Plan de Acción Global sobre la RAM, y a la elaboración y aplicación de planes de acción nacionales multisectoriales (OMS, 2015; OMS, 2020a). El Plan de Acción Global incluía cinco objetivos:

- Mejorar la concienciación y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación eficaces.
- Fortalecer el conocimiento a través de la vigilancia y la investigación basada en la evidencia.
- Reducir la incidencia de infecciones a través de la implementación de medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de infecciones.
- Optimizar el uso de los antimicrobianos en salud humana y animal.
- Desarrollar la evidencia económica para argumentar la necesidad de una inversión sostenible en nuevos medicamentos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.

A finales del siglo XX, la investigación en RAM tuvo un notable desarrollo a nivel mundial y, sobre todo, en Europa. Desde 2004, la UE ha realizado inversiones superiores a los 1500 millones de euros en la investigación de las Resistencias Antimicrobianas (Tribunal de Cuentas Europeo, 2019).

Una de las iniciativas más relevantes es la *Innovative Medicines Initiative* (IMI, s.f.), la mayor asociación público-privada en investigación de las RAM a nivel mundial. Esta iniciativa ha surgido a partir de la asociación de la UE y la industria farmacéutica europea, representada por la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas y Asociaciones (EFPIA, por sus siglas en inglés), y entre sus objetivos está el desarrollo de medicamentos innovadores, entre ellos, nuevos antibióticos. Específicamente en el área de las resistencias antimicrobianas, la IMI cuenta con varios proyectos en curso, entre los que destacan:

- **AMR Accelerator:** El objetivo de este proyecto es desarrollar nuevos medicamentos para el tratamiento o la prevención de infecciones por bacterias resistentes. Una de las iniciativas que incluye este proyecto es el denominado **AB-Direct** cuyo objetivo es evaluar el potencial de Gepotidacin para el tratamiento de las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*. Otra de las iniciativas que se enmarcan en el AMR Accelerator es el **GNA NOW (Novel Gram-negative antibiotic now)**, el cual se sustenta en la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos que ataquen el grupo de bacterias Gram negativas de diferentes maneras.

Incluye tres programas paralelos, en el que el foco de cada uno de ellos es un medicamento con diferente mecanismo de acción.

También dentro de este marco se creó el denominado **COMBINE** (*Collaboration for prevention and treatment of MDR bacterial infections*) para coordinar y dar soporte a todos los proyectos que conforman el AMR Accelerator.

- **ND4BB (New Drugs for Bad Bugs)**: Este proyecto incluye diferentes iniciativas, una de las cuales son los denominados **COMBACTE**, cuyo principal objetivo es apoyar la construcción de infraestructuras y redes críticas para acelerar la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos para la prevención y el tratamiento de infecciones por bacterias resistentes. Pueden reconocerse diferentes tipos dentro de la iniciativa COMBACTE, de acuerdo con el microorganismo al cual están dirigidos. Mientras que el foco del **COMBACTE-CARE** (*Combating Bacterial Resistance in Europe – Carbapenem Resistance*) son las enterobacterias resistentes a carbapenem (CRE, por sus siglas en inglés), consideradas como una de las bacterias resistentes más peligrosas a nivel mundial, el **COMBACTE-MAGNET** (*Combating bacterial resistance in Europe – molecules against Gram negative infections*) incluye el desarrollo de medicamentos para la prevención y el tratamiento de infecciones severas por bacterias Gram negativas. Este último proyecto incluye la generación de una Red Europea de Epidemiología (EPI-Net), la cual ayudará a mejorar la vigilancia de la RAM en Europa. Es de destacar que Pfizer colabora actualmente en algunos ensayos clínicos de la iniciativa COMBACTE (s.f.), tanto en el desarrollo de Aztreonam-Avibactam en los ensayos REJUVENATE y REVISIT, así como en el estudio EUREKA.
- **iABC (Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis)**: Las infecciones respiratorias suelen ser severas en pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias y pese a la existencia de antibióticos inhalados, la resistencia de las bacterias que generan esas infecciones es cada vez mayor. Por ese motivo, este proyecto pretende desarrollar dos antibióticos inhalados para los pacientes con esas dos enfermedades.
- **VALUE-Dx**: A diferencia de los otros proyectos, el objetivo de Value-Dx es generar evidencia sobre el impacto clínico y económico, así como el valor que supone una mejora en el proceso diagnóstico de las RAM. El foco del proyecto son las infecciones respiratorias ambulatorias ya que son una de las principales áreas donde se realiza un uso inadecuado de los antibióticos.

La UE ha reconocido este problema como prioritario y ya en el año 2011 el Parlamento Europeo publicó una resolución no legislativa por la que se estableció un Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas para el período 2011-2016 (PRAN, 2019). En el marco de esta estrategia común a nivel europeo, España aprobó el PRAN en 2014 y en 2016 nuestro país recibió la visita del Centro

Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), entidad encargada de asistir a los países en el desarrollo de sus planes nacionales. El informe presentado por ECDC evidenció varias fortalezas del Plan implementado en 2014, pero sirvió también para identificar debilidades y oportunidades de mejora para evitar que el esfuerzo e inversión realizados en el país se fueran diluyendo con el tiempo. Uno de los aspectos remarcados por el ECDC fue la inexistencia de la especialización en Enfermedades Infecciosas lo cual impide la formación de expertos en esta área.

En 2017, la UE presentó el segundo Plan de Acción sobre Resistencia a los Antibióticos cuyo foco incluía no solo la reducción de la RAM sino la promoción de la investigación en este tema. En ese Plan de Acción se presentaron una serie de actividades identificadas como **Buenas Prácticas** para su implementación en el período 2018-2022 (PRAN, 2019; Comisión Europea, 2020b):

1. Mejorar la evidencia y el conocimiento sobre el desafío de las RAM.
  - a. Fortalecer la vigilancia de las RAM con una perspectiva One Health.
  - b. Aprovechar la mejor evidencia disponible.
  - c. Profundizar el conocimiento sobre esta problemática.
2. Mejorar la coordinación y la implementación de las normativas europeas.
  - a. Mejorar la coordinación entre los países miembros.
  - b. Mejorar la implementación de las normativas europeas.
3. Mejorar la prevención y el control de las RAM.
  - a. Fortalecer las medidas de prevención y control.
  - b. Promover el uso prudente de los antibióticos.
4. Abordar el rol del medio ambiente.
5. Fortalecer la asociación colaborativa y mejorar la disponibilidad de antimicrobianos.

Otra de las iniciativas regionales es la **Acción Conjunta Europea sobre Resistencia a los Antimicrobianos e Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria (EU-JAMRAI)**. Esta iniciativa, que cuenta con un presupuesto de 4200 millones de euros, fue creada en septiembre de 2017 con la misión de fomentar las sinergias entre los Estados miembros para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos y las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria a través de iniciativas ya existentes y la propuesta de nuevas acciones. Se trata de un proyecto cofinanciado por sus 44 socios y por el Programa de Salud de la Unión Europea (EU-JAMRAI, s.f.; Tribunal de Cuentas Europeo, 2019).

España lidera las áreas de trabajo de “Diseminación”, “Comunicación” y “Uso prudente de los antibióticos” a través del equipo del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Esta estrategia está coordinada por la AEMPS y cuenta con la participación de ocho Ministerios, las Comunidades Autónomas, Sociedades Científicas, Universidades y Colaboradores expertos.

Esta colaboración pretende impulsar un cambio de comportamiento a nivel individual y comunitario en relación con el uso prudente de los antibióticos. También abordar esta cuestión desde el enfoque “*One Health*”, que tiene en cuenta la prevención y el control en la salud humana, la sanidad animal y el medioambiente (AEMPS, 2020a).

En el marco del EU-JAMRAI, España recibió la visita de sus socios de los Países Bajos, quienes se mostraron muy satisfechos con los resultados que han podido relevar. El informe sobre esta visita realizada en 2018 (EU-JAMRAI, 2018) destacó varios aspectos positivos y algunas oportunidades de mejora para España.

Los aspectos mejor valorados, los cuales han sido considerados como Buenas Prácticas a ser replicadas en otros países que integran esta iniciativa, han sido:

- La existencia de un Plan de Acción Nacional.
- La estrategia del equipo de comunicación.
- La cooperación entre CCAA y el nivel nacional.
- El abordaje desde la perspectiva *One Health* coordinado por AEMPS.

Por su parte, entre las oportunidades de mejora, el equipo auditor identificó que el foco actual del Plan de Acción está centrado en aspectos de la administración de los medicamentos y resaltó la necesidad de fortalecer la prevención de la RAM, así como una mayor coordinación a nivel Estatal.

Sin embargo, pese al desarrollo de múltiples iniciativas y la financiación que ha implementado la UE para abordar la problemática de la RAM, el Tribunal de Cuentas Europeo (2019) ha alertado sobre el escaso impacto que han tenido hasta ahora las medidas implementadas por los países de la UE sobre la carga sanitaria de la RAM.

A finales de 2020, se presentó la nueva Estrategia Farmacéutica Europea, cuyo objetivo es garantizar la calidad y la seguridad de los medicamentos y al mismo tiempo, impulsar la competitividad del sector (Comisión Europea, 2020a). En esta Estrategia se identifica la necesidad de favorecer la investigación y desarrollo en áreas sanitarias con necesidades insatisfechas, por ejemplo, las Resistencias Antimicrobianas. Entre las iniciativas se encuentra la importancia de promover la inversión y la coordinación en la investigación, el desarrollo, la fabricación y el uso de nuevos antibióticos como parte de la nueva Autoridad de Respuesta a Emergencias Sanitarias de la UE.

Asimismo, se identifica el aporte de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) para identificar las tecnologías que suponen un valor para los pacientes.

A partir de un *benchmarking* sobre los Planes de Acción Nacionales, las iniciativas europeas e incluso el Plan de Acción Global sobre RAM, se han identificado un grupo de **Buenas Prácticas** que deberían guiar el desarrollo y/o la actualización de cualquier iniciativa para enfrentar este flagelo a nivel mundial:

1. Aumentar la concienciación sobre el verdadero impacto de la RAM en la salud y la economía: requiere de campañas de difusión masiva, programas de educación en los colegios y estrategias de capacitación dirigidas a los profesionales sanitarios.
2. Fortalecer la vigilancia y la monitorización del problema: incluye la definición de un marco de indicadores que permita conocer el grado de desarrollo de las medidas implementadas y el impacto de esas medidas sobre la salud de las personas, de los animales, y sobre la economía de los países. Es deseable que esos resultados sean conocidos por todos los actores involucrados, tanto pacientes como profesionales sanitarios, a fin de favorecer la aceptación del cambio o la profundización de las medidas cuando sea necesario.
3. Fortalecer la Gobernanza de los Planes de Acción Nacionales: No se trata solo de desarrollar Planes de Acción Nacionales sino, sobre todo, de implementarlos de manera adecuada. Por ello es necesario definir los roles de cada uno de los actores, la manera en que se coordinarán sus acciones, la forma en que se definirán se medirá y eventualmente se corregirán las metas a alcanzar, y hasta las fuentes de financiación para la concreción de los objetivos que se definan.
4. Regular el proceso de prescripción y dispensación de antibióticos, para reducir el uso inadecuado de los mismos. Ello debería incluir, al menos, la protocolización del adecuado uso de los antibióticos (mediante Guías de Práctica Clínica), el uso de medidas de soporte para la toma de decisiones, la posibilidad de diferir la prescripción de antibióticos toda vez que el cuadro clínico lo permita, la prohibición de la dispensación de antibióticos sin receta médica y la adecuación de las unidades de antibióticos a los requerimientos de cada paciente. Esto último requiere de una activa participación de los farmacéuticos y de la colaboración entre los profesionales sanitarios en el proceso de prescripción y dispensación de este grupo de medicamentos.
5. Optimizar las estancias hospitalarias y descomplejizar a los pacientes tan pronto como sea posible. Ello incluye: evitar ingresos de pacientes que puedan ser tratados fuera de los hospitales, planificar el egreso de los pacientes ingresados desde el mismo momento de su ingreso para evitar retrasos producidos por situaciones potencialmente gestionables, adecuar los tratamientos antibióticos al microorganismo causante de la infección tan pronto

como se lo identifique, evitar el uso de catéteres cuando sea posible o retirar los mismos precozmente para reducir las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitarias (IRAS). Asimismo, se debería profundizar el cumplimiento de medidas sencillas como el lavado de manos.

6. Incentivar la investigación y desarrollo de antibióticos innovadores y de métodos de diagnósticos más rápidos y eficientes. Esos incentivos podrían incluir desde subsidios a la I+D hasta la implementación de Acuerdos de Entrada al Mercado que permita generar contrataciones basadas en valor. Es deseable que exista algún grado de coordinación de la investigación en estas tecnologías sanitarias para evitar que existan áreas de interés sin investigar y al mismo tiempo, evitar duplicación de esfuerzos en la investigación y desarrollo de estas.
7. Se trata en definitiva de hacer un uso adecuado de los antimicrobianos y para ello, se deberían respetar las siguientes medidas:
  - a. No prescribir antimicrobianos si no es necesario.
  - b. Prescribir el antimicrobiano más adecuado empíricamente.
  - c. Desescalar al tratamiento antimicrobiano según los resultados microbiológicos tan pronto sea posible.
  - d. Optimizar la duración del tratamiento con antimicrobianos.

Todas estas iniciativas y Buenas Prácticas para enfrentar la RAM requieren de fuentes de financiación que permitan su implementación y continuidad. El Grupo Coordinador en Resistencias Antimicrobianas (IACG, por sus siglas en inglés) presentó un informe para el Secretario General de las Naciones Unidas en el cual han dejado en evidencia que, si se retrasan las inversiones necesarias para hacer frente a las RAM, los efectos serán catastróficos y el coste que deberá enfrentar el mundo será mucho mayor (IACG, 2020). Entre las recomendaciones presentadas en este informe, la IACG hace un llamamiento a las entidades públicas, privadas y filantrópicas que financian investigaciones y a otras partes interesadas para que, partiendo de las iniciativas actuales de investigación y desarrollo, inviertan en nuevos antimicrobianos, pruebas diagnósticas, vacunas, herramientas de gestión de desechos y alternativas seguras y eficaces a los antimicrobianos y fortalezcan la investigación operacional y sobre la aplicación y la coordinación y colaboración en este ámbito en el contexto del enfoque *One Health*.

En lo que se refiere a la salud humana, la OCDE (2018) estima que en los países de ingresos altos y en muchos países de ingresos medios los costes de la aplicación de medidas para reducir la resistencia antimicrobiana son de aproximadamente US\$ 2 por persona y año.

Son varias las fuentes de financiación a nivel mundial (Rex, 2020), entre las que destaca el Fondo para la Acción en RAM creado por más de veinte compañías farmacéuticas líderes, entre ellas Pfizer, que invertirá un billón de dólares con el fin de apoyar los estudios de fase 2 y fase 3, que permitan tener entre 2 y 4 nuevos antibióticos aprobados en 2030. Asimismo, este Fondo de inversión se propone crear las condiciones de mercado que favorezcan una inversión sostenible en antibióticos. Pero es necesario mantener e incluso profundizar los mecanismos internacionales existentes para apoyar la investigación y desarrollo en la salud humana, en particular CARB-X, la Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos, la Iniciativa sobre medicamentos innovadores, la JPIAMR, la Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis, la Cooperación de los países europeos y de los países en desarrollo sobre ensayos clínicos y la Coalición para la Promoción de Innovaciones en pro de la Preparación ante Epidemias (CEPI). A su vez, es de destacar la iniciativa REPAIR Impact Fund, cuyo objetivo es aumentar el arsenal terapéutico frente a las resistencias antimicrobianas. Se espera que este Fondo, creado en 2018, invierta entre veinte y cuarenta millones de dólares en un período de 3 a 5 años en 20 proyectos. El objetivo final de dicha financiación es lograr la incorporación de al menos un nuevo antimicrobiano al mercado (Repair Impact Fund, s.f.).

## **Propuesta de indicadores para medir el impacto de la RAM (mortalidad, estancia hospitalaria, económicos, ...)**

Los indicadores permitirían conocer la situación de las RAM en diferentes momentos y a partir de ellos, guiar el desarrollo y la implementación de medidas para reducir la RAM. Asimismo, podrían ser herramientas válidas para conocer el verdadero impacto de las medidas implementadas sobre las RAM. Son muchos los indicadores que podrían utilizarse, los cuales permiten conocer diferentes aspectos del impacto de la RAM, sobre la salud de la población, sobre el uso de recursos asistenciales, sobre los costes, entre otros.

A continuación, se presentan algunos indicadores (Tabla 1) que permitirían conocer diferentes aspectos sobre la RAM en España. Los mismos han surgido de la revisión de la literatura y la propuesta de los expertos que integran el Consejo Asesor de este proyecto.

**Tabla 1: Propuesta de indicadores para medir RAM.**

Indicadores	Fuente
Consumo global de antibióticos DHD (en AP y hospitales).	PRAN – PROA.
Consumo de preparados de base alcohólica (PBA) en AP y hospitales.	PRAN.
Tasa de bacteriemia global.	Miembros del Consejo Asesor.
Bacteriemia relacionada con catéteres (BRC).	PRAN.
Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica (NAVM).	PRAN.
Infecciones del Tracto Urinario asociado a sonda uretral (ITU-SU).	PRAN.
Mortalidad por infecciones producidas por bacterias resistentes.	OCDE.
Estancia media en infecciones producidas por bacterias resistentes.	OCDE - European Observatory on Health Systems and Policies.
Coste adicional por internación debido a infecciones por bacterias resistentes.	PRAN – Comisión Europea.
Tasa de incidencia de infección por <i>Clostridioides difficile</i> (ICD).	Miembros del Consejo Asesor / Wise Antimicrobial Stewardship Support System (WASPSS).
Tasa de ICD recurrente (ICDr).	Miembros del Consejo Asesor.
Coste asociado a la ICDr.	Miembros del Consejo Asesor.
Tasa de shock séptico.	Miembros del Consejo Asesor.
Tasa de fiebre neutropénica.	Miembros del Consejo Asesor.
Mortalidad global (precoz y tardía) por candidemia.	Miembros del Consejo Asesor.

# Hiris

Estancia hospitalaria relacionada con candidemia.	Miembros del Consejo Asesor.
Tasa de infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina.	Wise Antimicrobial Stewardship Support System (WASPSS)
Tasa de infección por enterococo resistente a vancomicina.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina y cefotaxima.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Streptococcus pyogenes</i> resistente a eritromicina.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Haemophilus influenzae</i> resistente a amoxicilina-clavulánico.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Salmonella</i> spp resistente a ciprofloxacina.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Escherichia coli</i> (proveniente de UCI) resistente a amoxicilina-clavulánico.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>Escherichia coli</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido / resistente a cefotaxima.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>Escherichia coli</i> productoras de carbapenemasas / resistente a carbapenem.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente.	WASPSS
Tasa de infección por <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente.	WASPSS

Fuente: Elaboración propia.

## Discusión

La RAM genera severas consecuencias para la salud humana y la salud animal, y provoca pérdidas millonarias para la economía mundial. Se trata de un problema de salud pública complejo de encarar y requiere de múltiples estrategias para afrontarlo y la coordinación de esas estrategias, incluso de la participación de varios países en forma conjunta.

Pese a que en las últimas dos décadas los esfuerzos nacionales e internacionales para reducir el impacto de las RAM han sido enormes, se considera que las medidas implementadas son menores en cantidad y envergadura a las requeridas por un problema de tal magnitud y aún queda mucho camino por recorrer. En parte, porque no resulta sencillo implementar las medidas, incluso aquellas que aparentan ser sencillas como el lavado de manos.

Pese a que el impacto económico de la RAM es enorme, también lo son los costes para que los países implementen sus Planes de Acción Nacionales. Si bien la calidad de la evidencia es aún baja, algunos informes presentados por OCDE afirman que las estrategias para hacer frente a las RAM son coste-efectivas, por lo que es necesario identificar la manera de sortear los obstáculos económico-financieros para favorecer la obtención de mejores resultados pese al coste incremental que inicialmente suponen este tipo de estrategias.

Resulta claro que es necesario implementar medidas que reduzcan progresivamente el uso inadecuado de los antibióticos, y que las medidas impacten sobre todos los actores relacionados con el uso de este grupo de medicamentos. Ello incluye a la comunidad en general, a los prescriptores, a quienes dispensan este grupo de medicamentos, a la industria farmacéutica e incluso al legislador. Es deseable entonces que se implementen campañas de difusión en la comunidad no sanitaria, y que se desarrollen protocolos con recomendaciones sobre el uso adecuado de los antibióticos para los pacientes y los profesionales sanitarios.

Pero también es necesario reforzar algunas medidas de notable impacto para reducir las infecciones potencialmente prevenibles, como aquellas asociadas al inadecuado lavado de manos o a la realización de procedimientos invasivos (entre ellos, el uso de catéteres y los procedimientos quirúrgicos).

Resulta evidente que es imprescindible un cambio radical en la prescripción, el consumo de antibióticos y los modelos de financiación derivados de su uso. Pero, probablemente, las medidas dirigidas a favorecer un uso más racional de los antibióticos no serán suficientes para mitigar el impacto que este problema está teniendo sobre la población mundial. El principal desafío de las RAM es que los países puedan implementar también acciones que incentiven el desarrollo de nuevos y mejores antibióticos. Solo una estrategia 360° permitirá abordar con éxito un problema de salud pública multicausal, y si bien el coste de implementar las medidas requeridas puede ser

# Hiris

elevado, todo indica que el coste de la inacción es aún mayor y con consecuencias fatales para la salud de la población.

## Referencias

- AEMPS. (2020a). Nace el primer símbolo global para concienciar a la ciudadanía sobre el problema de la resistencia a los antibióticos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2020-laaemps/nace-el-primer-simbolo-global-para-concienciar-a-la-ciudadania-sobre-el-problema-de-la-resistencia-a-los-antibioticos/>
- AEMPS. (2020b). Resistencia bacteriana y COVID-19: recomendaciones del PRAN para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia. Disponible en: <https://cofpo.org/wp-content/uploads/Docus/Informacion%20Sanitaria/Coronavirus/2020-05-27%20RESISTENCIA%20SANITARIA%20Y%20COVID-19%20RECOMENDACIONES%20PRAN%20USO%20PRUDENTE%20ANTIBIOTICOS%2027-05-2020.pdf>
- Álvarez Martins M, Giménez Pérez M, Reynagac E, Carabias Anéa L y Mòdol Deltell JM. (2020). Novedades en la duración recomendada de los tratamientos antibióticos. Terapéutica en APS. 2020;27(5):247-253. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2019.09.015>
- Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. Jan 18:S0140-6736(21)02724-0. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02724-0)
- Bilbao Bilbao N. (2018). Estado actual de las resistencias de Cándida a los fármacos antifúngicos y estudio de los mecanismos implicados. Disponible en: [https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/30830/TFG\\_Bilbao\\_Bilbao\\_Rev.pdf;jsessionid=EBDFA2AD3DBB61D5825AC80D83E4FED0?sequence=4](https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/30830/TFG_Bilbao_Bilbao_Rev.pdf;jsessionid=EBDFA2AD3DBB61D5825AC80D83E4FED0?sequence=4)
- Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug A, Glasziou P, Heath I, Nagpal S, Saini V, Srivastava D, Chalmers K, Korenstein D. (2017). Evidence for Overuse of Medical Services Around the World. Lancet. 2017;390:157-68. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32585-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32585-5)
- COMBACTE. (Sin Fecha). Trials. Disponible en: <https://www.combacte.com/trials/> (último acceso 27 de febrero de 2021).
- Comisión Europea. (2016a). Roadmap. Commission's Communication on a One-Health Action Plan to support Member States in the fight against Antimicrobial Resistance (AMR). Disponible en: [https://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016\\_sante\\_176\\_action\\_plan\\_against\\_amr\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2016_sante_176_action_plan_against_amr_en.pdf)

# Hiris

- Comisión Europea. (2016b). Evaluation of the Action Plan against the rising threats from antimicrobial resistance. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_evaluation\\_2011-16\\_evaluation-action-plan.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_evaluation_2011-16_evaluation-action-plan.pdf)
- Comisión Europea. (2016c). Evaluation of the EC Action Plan against the rising threats from antimicrobial resistance. Final Report. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_final-report\\_2016\\_rand.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_final-report_2016_rand.pdf)
- Comisión Europea. (2017). A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2017\\_action-plan.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf)
- Comisión Europea. (2020a). Pharmaceutical Strategy for Europe. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/pharma-strategy\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/pharma-strategy_report_en.pdf)
- Comisión Europea. (2020b). PROGRESS REPORT 2017 EU AMR ACTION PLAN. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2018-2022\\_actionplan\\_progressreport\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2018-2022_actionplan_progressreport_en.pdf)
- Diariefarma. (2020). La necesidad de un buen uso de los antibióticos con enfoque 'One Health' se hace más patente con la covid-19. Disponible en: [https://www.diariefarma.com/2020/11/18/la-necesidad-de-un-buen-uso-de-los-antibioticos-con-enfoque-one-health-se-hace-mas-patente-con-la-covid-19?utm\\_source=nwlt&utm\\_medium=regular&utm\\_campaign=11/19/2020&utm\\_source=diariefarma&utm\\_campaign=0b3f628879-20160129MasLeidas\\_COPY\\_01&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_31971fe691-0b3f628879-244635121](https://www.diariefarma.com/2020/11/18/la-necesidad-de-un-buen-uso-de-los-antibioticos-con-enfoque-one-health-se-hace-mas-patente-con-la-covid-19?utm_source=nwlt&utm_medium=regular&utm_campaign=11/19/2020&utm_source=diariefarma&utm_campaign=0b3f628879-20160129MasLeidas_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_31971fe691-0b3f628879-244635121)
- ECDC. (2020). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net). Annual Epidemiological Report for 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf>
- ECDC. (2022). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020. Disponible en: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EUEEA\\_trend\\_tables\\_for\\_individual\\_isolates\\_2020.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EUEEA_trend_tables_for_individual_isolates_2020.pdf)

- EU-JAMRAI. (Sin fecha). Disponible en: <https://eu-jamrai.eu/vision-mision/>
- EU-JAMRAI. (2018). Summary country to country visit Netherlands – Spain. Disponible en: <https://eu-jamrai.eu/strengthening-national-response-country-to-country-visits/>
- European Observatory on Health Systems and Policies. (2019). Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance. Economic and Policy Responses. DOI 10.1017/9781108864121. Disponible en: [https://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0007/432790/Challenges-to-tackling-antimicrobial-resistance.pdf](https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0007/432790/Challenges-to-tackling-antimicrobial-resistance.pdf)
- Fundación Tecnología y Salud. (2017). Propuesta de Plan de Lucha contra las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Disponible en: <http://calidadasistencial.es/wp-seca/wp-content/uploads/2017/07/archivo4.pdf>
- García-Lamberechts EJ, González-del Castillo J, Hormigo-Sánchez AI, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, y Martín-Sánchez FJ. (2017). Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2017; 40(1): 119-130. <https://doi.org/10.23938/assn.0011>
- González-Del Castillo J, Domínguez-Bernal C, Gutiérrez-Martín MC, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. (2017). Effect of the inadequacy of antibiotic therapy in the Emergency Department on hospital stays. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:208-13.
- Green AR, Tung M, Segal JB. (2018). Older Adults' Perceptions of the Causes and Consequences of Healthcare Overuse: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med.* 2018;33:892-7. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4264-y>
- IACG. (2020). NO PODEMOS ESPERAR: ASEGURAR EL FUTURO CONTRA LAS INFECCIONES FARMACORRESISTENTES. Disponible en: [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_report\\_ES.pdf](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_ES.pdf)
- Ibañez B. (2020). Infartos en tiempos de la COVID-19. *Revista española de cardiología*, 73(12), 975–977. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.022>
- INFAC. (2019). DURACIÓN DE LA ANTIBIOTERAPIA: DESMONTANDO MITOS. Disponible en: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2019/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_27\\_2\\_antibioticos.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_2_antibioticos.pdf)
- Innovative Medicines Initiative. (s.f.). Disponible en: <https://www.imi.europa.eu/> (último acceso 19 de febrero de 2021).

- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. (1999). Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115(2): 462-74. <https://doi.org/10.1378/chest.115.2.462>
- Korenstein D, Chimonas S, Barrow B, Keyhani S, Troy A, Lipitz-Snyderman A. (2018). Development of a Conceptual Map of Negative Consequences for Patients of Overuse of Medical Tests and Treatments. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1401-07. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3573>
- KPMG. (2014). The global economic impact of anti-microbial resistance. Disponible en: <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/pdf/2014/12/amr-report-final.pdf>
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, & Cheang M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589–1596. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000217961.75225.e9>
- Lipitz-Snyderman A, Korenstein D. (2017). Reducing Overuse-Is Patient Safety the Answer? *JAMA.* 2017;317:810-1. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0896>
- Ministerio de Sanidad – SEMICYUC. (Sin Fecha). Programa de Seguridad en los Pacientes Críticos (Proyectos Zero). Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/>. [Consultado el 11 de mayo de 2021].
- Mira JJ, Carrillo I, Silvestre C, Pérez-Pérez P, Nebot C, Olivera G, González de Dios J, Aranaz Andrés JM. (2018). Drivers and strategies for avoiding overuse. A cross-sectional study to explore the experience of Spanish primary care providers handling uncertainty and patients' requests. *BMJ Open.* 2018;8:e021339. <https://bmjopen.bmj.com/content/8/6/e021339>
- OCDE. (2018). Stemming the superbug tide: Just a few dollars more. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/9789264307599-en/index.html?itemId=/content/publication/9789264307599-en>
- OCDE. (2019). Averting the AMR crisis POLICY BRIEF 32 What are the avenues for policy action for countries in Europe? Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Averting-the-AMR-crisis-Policy-Brief-32-March-2019.PDF>
- O'Neill J. (2016). TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. Disponible en: [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)

# Hiris

- OMS. (2009). Más que palabras: Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente. Informe Técnico Definitivo Enero de 2009. Disponible en: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf) [Consultado el 11 de mayo de 2021]
- OMS. (2015). GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1)
- OMS. (2019). Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Protocolo de implementación temprana para la inclusión de Candida spp. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326927/WHO-WSI-AMR-2019.4-spa.pdf?ua=1>
- OMS. (2020a). Resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (último acceso 19 de febrero de 2021)
- OMS. (2020b). Record number of countries contribute data revealing disturbing rates of antimicrobial resistance. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/01-06-2020-record-number-of-countries-contribute-data-revealing-disturbing-rates-of-antimicrobial-resistance>
- Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, Sorensen J, Samore MH, Allen TL, & Hough CL. (2017). ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.008>
- Pfizer. (Sin Fecha a). Antimicrobial Resistance (AMR). Disponible en: <https://www.pfizer.com/science/therapeutic-areas/anti-infectives/antimicrobial-resistance> (último acceso 27 de febrero de 2021).
- Pfizer. (Sin Fecha b). Committed to the fight against Antimicrobial Resistance (AMR). Disponible en: [https://www.pfizeuropolicy.eu/article/committed-fight-against-antimicrobial-resistance-amr#:~:text=Tackling%20antimicrobial%20resistance%20\(AMR\)%20requires%20the%20combined%20efforts,of%20providing%20solutions%20that%20protect%20from%20infectious%20disease.](https://www.pfizeuropolicy.eu/article/committed-fight-against-antimicrobial-resistance-amr#:~:text=Tackling%20antimicrobial%20resistance%20(AMR)%20requires%20the%20combined%20efforts,of%20providing%20solutions%20that%20protect%20from%20infectious%20disease.) (último acceso 27 de febrero de 2021).
- PRAN. (Sin Fecha a). Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA). Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content\\_images/programas\\_de\\_optimizacion\\_de\\_uso\\_de\\_antibioticos\\_proa.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/programas_de_optimizacion_de_uso_de_antibioticos_proa.pdf) (último acceso 27 de febrero de 2021).

# Hiris

- PRAN. (Sin Fecha b). Consumo antibióticos sector comunitario. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana> (último acceso 6 de octubre de 2022).
- PRAN. (Sin Fecha c). Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es> (último acceso 18 de febrero de 2021).
- PRAN. (2017). Objetivos de mejora prioritarios en Atención Primaria (Pediatria). Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content\\_images/objetivos de mejora prioritarios ap pediatria.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/objetivos_de_mejora_prioritarios_ap_pediatria.pdf)
- PRAN. (2018). Red de laboratorios para la vigilancia de los microorganismos resistentes. Disponible en: [https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/red\\_laboratorios\\_vigilancia.pdf?file=1&type=node&id=499&force=0](https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/red_laboratorios_vigilancia.pdf?file=1&type=node&id=499&force=0)
- PRAN. (2019). Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021. Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran\\_2019-2021\\_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0](https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0)
- PRAN. (2020). Informe anual PRAN junio 2019 - junio 2020. Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe\\_anual\\_pran\\_2019\\_2020\\_0.pdf?file=1&type=node&id=577&force=0](https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_anual_pran_2019_2020_0.pdf?file=1&type=node&id=577&force=0)
- PRAN. (2022). PLAN ESTRATÉGICO 2022-2024 DEL PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS (PRAN) FECHA DE PUBLICACIÓN: SEPTIEMBRE 2022 [PRAN 2022-2024 \(resistenciaantibioticos.es\)](https://www.resistenciaantibioticos.es)
- [Red de Laboratorios para la Vigilancia de los Microorganismos Resistentes \(RedLabRA\) \(isciii.es\)](https://www.isciii.es)
- Repair Impact Fund. (Sin Fecha). Disponible en: <https://www.repair-impact-fund.com/about/> (último acceso 27 de febrero de 2018).
- Rex JH. (2020). AMR Action Fund: A \$1b Down Payment from Industry; A Call for Creation of Strong Pull Incentives. Disponible en: <https://amr.solutions/2020/07/09/amr-action-fund-a-1b-downpayment-from-industry-a-call-for-creation-of-strong-pull-incentives/>
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S, Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P,...y Sierra R.

Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geiras/dcientificos/documentos/geih-dyc-2011-PROA.pdf>

- SEIMC (2018a). “Más de 35.000 personas mueren cada año con infecciones causadas por bacterias multirresistentes”. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-nt-180517-presentacion-del-registro-de-pacientes-BMR-SEIMC.pdf>
- SEIMC. (2018b). REGISTRO HOSPITALARIO DE PACIENTES AFECTADOS POR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS. Disponible en: [https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-Registro\\_de\\_Pacientes\\_BMR.pdf](https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-Registro_de_Pacientes_BMR.pdf)
- SEIMC. (2020). Llamada a la acción para un mejor abordaje de la AMR en España. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/formacioncontinuada/patrocinados/seimc-fc2020-P10.pdf>
- CDC. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>
- SEMPSPH. (2021). ESTUDIO EPINE-EPPS nº 31: 2021. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2021%20EPINE%20Informe%20Espana%20C3%B1a%2027122021.pdf/reports-esp>
- Shrank WH, Rogstad TL, Parekh N. (2019). Waste in the US Health Care System: Estimated Costs and Potential for Savings. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13978>
- Sriram A, Kalanxhi E, Kapoor G, Craig J, Balasubramanian R, Brar S, Criscuolo N, Hamilton A, Klein E, Tseng K, Van Boeckel T, & Laxminarayan R. (2021). State of the world's antibiotics 2021: A global analysis of antimicrobial resistance and its drivers. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, Washington DC. Disponible en: <https://cddep.org/wp-content/uploads/2021/02/The-State-of-the-Worlds-Antibiotics-2021.pdf>
- Suberviola Canas B, Jáuregui R, Ballesteros MA, Leizaola O, González-Castro A, y Castellanos-Ortega A. Efectos del retraso y la inadecuación del tratamiento antibiótico en la supervivencia de los pacientes en shock séptico. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.12.006>

- The Pew Charitable Trusts. (2021). Antibiotic Development Needs Economic Incentives. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2021/antibiotic-development-needs-economic-incentives> (último acceso: 12 de mayo de 2021).
- Tribunal de Cuentas Europeo. (2019). Informe especial nº21. Actuación contra la resistencia a los antimicrobianos: Pese a los avances en el sector animal, esta amenaza sanitaria sigue siendo un reto para la UE. [https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR19\\_21/SR\\_Antimicrobial\\_resistance\\_ES.pdf](https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/SR19_21/SR_Antimicrobial_resistance_ES.pdf)
- Vicente-Guijarro J, Valencia-Martín JL, Moreno-Nunez P, Ruiz-López P, Mira-Solves JJ, Aranaz-Andrés JM, et al. (2020). Estimation of the Overuse of Preoperative Chest X-rays According to «Choosing Wisely», «No Hacer», and «Essencial» Initiatives: Are They Equally Applicable and Comparable? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17238783>
- Wellcome. (Sin Fecha). It's time to fix the antibiotic market. Disponible en: <https://wellcome.org/what-we-do/our-work/drug-resistant-infections/its-time-fix-broken-antibiotics-market> (último acceso: 12 de mayo de 2021).