

Datos nacionales sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) en Chile en el contexto de las infecciones de las vías respiratorias adquiridas en la comunidad: vínculos entre la susceptibilidad a los antimicrobianos, guías locales e internacionales de prescripción de antimicrobianos, acceso a los medicamentos y resultados clínicos

National data on Antimicrobial Resistance (AMR) in Chile in the context of community-acquired respiratory tract infections: links between antimicrobial susceptibility, local and international antimicrobial prescribing guidelines, access to medicines and clinical results

José Sandoval¹, Felipe Moraes dos Santos² y Jose Fernando Romero²

¹Departamento Médico, GSK Perú.

²Departamento Médico, GSK Chile.

Este estudio fue patrocinado por GSK

Conflictos de interés: Todos los autores son/fueron empleados formales de GSK. Jose Romero y José Sandoval poseen acciones de GSK.

Recibido: 25 de octubre de 2023 / Aceptado: 3 de junio de 2024

Resumen

Introducción: La resistencia a antimicrobianos (RAM), es una de las mayores amenazas para la salud pública mundial. Contribuyen a este proceso, entre otros factores, el indiscriminado uso de antimicrobianos en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. Cada país ha puesto en práctica estrategias para enfrentar este creciente fenómeno. El objetivo de esta revisión fue determinar las iniciativas chilenas para abordar la RAM, el uso y la prescripción de antimicrobianos y la disponibilidad de datos de susceptibilidad para los patógenos *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, patógenos críticos de la infección del tracto respiratorio adquirida en la comunidad (ITRAC) y detectar las áreas donde se necesita más información y sugerir un llamado a la acción para mejorar los resultados clínicos de los pacientes, a través de una revisión narrativa de la literatura. En Chile, la venta de antimicrobianos solo se realiza bajo prescripción médica; sin embargo, en los últimos años ha surgido un nuevo consumo asociado a la prescripción de medicamentos en el ámbito comunitario por parte de los médicos, especialmente para derivados de penicilina, quinolonas y macrólidos. Los datos han demostrado una reducción de la susceptibilidad *in vitro* a la combinación

Abstract

Background: Antimicrobial resistance (AMR) is one of the greatest threats to global public health. Contributing to this process, among other factors, is the indiscriminate use of antimicrobials in community-acquired respiratory infections. Each country has implemented strategies to confront this growing phenomenon. The objective of this review was to determine Chilean initiatives to deal with Antimicrobial Resistance (AMR), antibiotic use and prescribing, and availability of susceptibility data, for the critical community-acquired respiratory tract infection (CA-RTI) pathogens *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* and to spot areas where more information is needed and suggest a call to action to enhance patient clinical outcomes, through a narrative review of the literature. In Chile, antibiotics sales only occur under medical prescription; however, in later years, a new consumption associated with physician drug prescription has emerged in the community, especially for penicillin derivatives, quinolones, and macrolides. Data have shown a susceptibility reduction to amoxicillin and clavulanate combination and other antibiotics against *S. pneumoniae*. As a consequence, the local government proposed the National Plan on Antimicrobial Resistance 2017-2020. The

Correspondencia a:

Felipe Moraes

felipe.s.moraes@gsk.com

de amoxicilina y ácido clavulánico y otros antimicrobianos frente a *S. pneumoniae*. En consecuencia, el gobierno local propuso el plan nacional de resistencia antimicrobiana 2017-2020. La nueva versión de 2021 a 2025 podría explicar la tendencia decreciente de aislados de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en Chile. Tales resultados destacan la importancia del desarrollo de guías locales.

Palabras clave: fármaco-resistencia; resistencia microbiana; vigilancia en salud pública; América Latina; Chile.

new version from 2021 to 2025 led to a decreasing trend in Chile's *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolates. Such results highlight the importance of the development of local guidelines.

Keywords: drug resistance; microbial resistance; public health surveillance; Latin America; Chile.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia a antimicrobianos (RAM), es una de las mayores amenazas para la salud pública mundial¹. Aunque el desarrollo de la resistencia es un fenómeno natural, múltiples factores pueden aumentar la RAM a pesar de las iniciativas mundiales para hacer frente a esta amenaza². Cada país tiene su papel a través de iniciativas locales.

Se estima que en 2019 se produjeron 4,95 millones de muertes asociadas a la RAM bacteriana en todo el mundo. Las infecciones respiratorias bajas por sí solas representaron más de 400.000 muertes atribuibles y 1,5 millones de muertes asociadas a la RAM. América Latina y el Caribe tuvieron 338.000 muertes asociadas a la RAM³.

La economía de Chile es una de las de mayor crecimiento en Sudamérica y la RAM a los patógenos que fueran seleccionados por la OMS desde el año 2017 a vigilar (= *Enterobacteriaceae* R a carbapenemasas y/o, cefalosporinas de tercera generación, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* R a carbapenemasas, *Enterococcus faecium* R a vancomicina, *Staphylococcus* R a meticilina y vancomicina intermedia o R, *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp y *Shigella* spp R a fluoroquinolonas, *Helicobacter* R a claritromicina, *Neisseria gonorrhoeae* R a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación, *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a penicilina y *Haemophilus influenzae* R a ampicilina) aumentó globalmente en 4,6% entre 2005 y 2015. A pesar de ser esta resistencia, la cifra más baja de Sudamérica, sigue estando sustancialmente por encima de la media de 2,9% de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)⁴. En este contexto, es necesario revisar los datos actuales para identificar cómo se puede abordar en el futuro la RAM en Chile.

Métodos

Se utilizó información publicada que fuera obtenida de búsquedas realizadas en bases de datos como PubMed, Google Scholar y plataformas alternativas de Internet, como ATLAS⁵ y SENTRY⁶, para determinar las iniciativas nacionales, con el objetivo de hacer frente a la RAM, el uso y la prescripción de antimicrobianos, y la disponibilidad de datos de susceptibilidad, para los patógenos *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, causantes de infecciones críticas de las vías respiratorias adquiridas en la comunidad (CA-RTI). Adicionalmente, se revisaron las guías nacionales de prescripción de antimicrobianos

para otitis media aguda, rinosinusitis bacteriana y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, usualmente empleadas por los médicos en Chile, junto con la disponibilidad local de antimicrobianos. Además, esta revisión narrativa también pretende resaltar las áreas donde se necesita más información y sugerir un llamado a la acción para mejorar los resultados clínicos de los pacientes y reducir cualquier aumento de la RAM en Chile.

Carga de enfermedad y consumo de antimicrobianos

En el año 2019, una de cada diez personas falleció en Chile por causas respiratorias, ocupando el tercer lugar entre las causas generales de muerte (2019: 13.864 muertes, 12,6% del total). Entre las enfermedades respiratorias, las de mayor mortalidad relativa fueron los grupos específicos de influenza y neumonía, con 5.694 defunciones registradas en 2019 (41% del total de defunciones respiratorias). Según el grupo de edad, los adultos mayores de 65 años comprendieron 87,7% de la mortalidad⁷.

Entre 2000 y 2015, la tasa de consumo de antimicrobianos aumentó en cinco dosis diarias definidas (DDD) por cada mil habitantes al día. Las DDD se establecieron mediante la conversión de kilogramos de ventas utilizando el Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica del Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos. Los datos de población del Banco Mundial DataBank definieron la tasa de consumo de antimicrobianos en DDD por cada mil habitantes al día (considerando un adulto que pesa 70 kg). Posteriormente, se compararon las tasas de consumo de antimicrobianos obtenidas de la base de datos de IQVIA MIDAS, que utiliza encuestas de ventas de antimicrobianos para desarrollar estimados de volumen total de ventas, entre grupos de países, en función de su clasificación de ingresos del Banco Mundial en 2007. Chile presentó el 31º mayor aumento en el consumo de antimicrobianos y la 59ª mayor tasa de consumo de antimicrobianos en 2015 de los 76 países investigados en este estudio⁸. Además, Chile presentó la 7ª mayor tasa de consumo de antimicrobianos entre los 11 países latinoamericanos analizados⁸.

Planes de acción

En 2014, la Asamblea Mundial de la Salud advirtió sobre el riesgo de la RAM para la salud pública mundial y estableció un Plan de Acción Mundial para controlar esta amenaza. Por lo tanto, Chile elaboró un Plan de Acción Nacional de acuerdo con las recomendaciones de los organismos internacionales y el enfoque de “Una Sola Salud”, diseñan-

do estrategias relacionadas con el uso de antimicrobianos y sus consecuencias ecológicas con otros sectores. Las mismas líneas estratégicas utilizadas por el Plan de Acción Global de la OMS fueron empleadas en el primer Plan Nacional Chileno sobre RAM (2017-2020), logrando avances en salud humana y animal, gracias al trabajo conjunto de diversos organismos gubernamentales y en colaboración con universidades y sociedades científicas. Chile también tiene una larga historia de vigilancia de microorganismos resistentes con control de infecciones nosocomiales e implementación de medidas higiénico-sanitarias. El segundo Plan Nacional de Resistencia Antimicrobiana (2021-2025) mantiene el compromiso centrado en las enfermedades infecciosas con la preservación de la eficacia antimicrobiana. También debe lograrse la gestión de las infecciones bacterianas con el uso eficaz de antimicrobianos en pacientes infectados por el SARS-CoV-2⁹.

Uso y prescripción de antimicrobianos en Chile

En 1999, Chile implementó una regulación estricta de la venta de antimicrobianos con una involucración amplia de las farmacias y una campaña de información pública. Hubo una disminución inicial de 30% en las ventas de antimicrobianos, pero este logro no se mantuvo en el tiempo, y las ventas volvieron a los niveles de partida¹⁰.

Además, entre 2021 y 2022, el ISP registró un preocupante aumento en la venta ilegal de medicamentos. El número de incautaciones realizadas en 2022 fue de más de 10 millones de unidades farmacéuticas, lo que supone un aumento de 1.000% respecto a 2021. Los antimicrobianos más incautados fueron ciprofloxacino y amoxicilina¹¹.

El Plan Nacional Chileno oficial sobre la RAM fue lanzado en 2017 para abordar la resistencia a los antimicrobianos (Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos); a pesar de ello, lamentablemente, este plan aún no se había implementado completamente en 2019⁴. Allel y cols. (año 2023), evaluaron datos de 39 hospitales chilenos entre 2008 y 2017 e informaron de un aumento de la RAM clínicamente relevante. Sin embargo, existe una brecha en las acciones para el control de antimicrobianos en el periodo de 1999 y 2017 en el país¹². En diciembre de 2020, el Ministerio de Salud elaboró la Norma General Técnica 210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica. Esta norma establece plazos para que los hospitales de alta y mediana complejidad cuenten con Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) y apliquen estrategias de optimización del uso de antimicrobianos, en estos establecimientos de salud en todo el país¹³. Entre los años 2021-2022 se realizó una encuesta entre el Grupo Iniciativa del Milenio para la investigación colaborativa en Resistencia Bacteriana (MICROB-R) y el Ministerio de Salud para evaluar la situación basal de los PROA en

Chile, encontrándose que, a la fecha de la presentación del informe, 83% de los hospitales contaba con un equipo PROA, de los cuales 60% tenía menos de dos años de funcionamiento¹⁴.

Además, el Ministerio de Salud de Chile también elaboró guías que permiten a los prescriptores tomar la mejor decisión sobre el uso de antimicrobianos para las infecciones comunitarias ambulatorias. El Programa de Administración de Antimicrobianos y el Plan Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos también proponen este tipo de recomendaciones. Las guías clínicas son especialmente útiles si se tiene en cuenta que la mayoría de las infecciones comunitarias se tratan empíricamente^{10,13}.

El enfoque “Una Sola Salud” es extremadamente importante para Chile, ya que 95% (7.775 toneladas) de las tetraciclinas, fenicoles y quinolonas consumidas entre 1998 y 2015 fueron para uso veterinario: El 19% (1.480 toneladas) fueron quinolonas, 35% (2.683 toneladas) fueron fenicoles y 46% (3.612 toneladas) fueron tetraciclinas. La acuicultura utilizó 1.132 toneladas (77%) de quinolonas en este periodo. Los fenicoles para uso veterinario aumentaron de 3,2 toneladas entre 2000 y 2003 a 1.606 toneladas entre 2012 y 2015, principalmente para la cría de salmón. Este uso de antimicrobianos ha sido directamente proporcional a la expansión de la producción acuícola de salmón. En el mismo periodo, 381 toneladas de antimicrobianos (5% del total) se utilizaron en medicina humana: 312 toneladas (82%) de quinolonas, 28 toneladas (7%) de fenicoles y 41 toneladas (11%) de tetraciclinas¹⁵.

El uso total de antimicrobianos en Chile es casi 20 veces mayor que en la medicina humana. Así, el uso indiscriminado de antimicrobianos pone en riesgo la salud humana, animal, ambiental y la industria acuícola. El factor más crucial para la aparición y diseminación de genes de resistencia a los antimicrobianos que afectan a la salud humana en Chile podría prevenirse mediante una atención veterinaria adecuada al bienestar de los animales, especialmente en la acuicultura¹⁵.

En ese sentido, el Plan Nacional contra la resistencia a los antimicrobianos Chile 2021-2025, bajo el enfoque de Una Salud, reúne los esfuerzos de los Ministerios de Salud, Economía, Fomento y Turismo, Agricultura, Ciencia y Tecnología, Conocimiento e Innovación. Educación y el ISP, así como la Sociedad Chilena de Infectología y otros colaboradores⁹. Las líneas estratégicas del Plan contemplan la concientización pública y la formación profesional, la vigilancia integrada de la RAM, el control de infecciones, el monitoreo de uso de los antimicrobianos y el fortalecimiento de la investigación sobre la temática. A partir de estos lineamientos se desarrollan objetivos estratégicos y operacionales para seres humanos, animales de producción, animales de compañía

y medio ambiente¹⁶. Posterior a la publicación del plan, el Ministerio de Agricultura chileno crea el Programa de Uso Responsable y Prudente de Antimicrobianos en la Producción Primaria, que fomenta el uso responsable de antimicrobianos a través de la aplicación de buenas prácticas productivas y la reducción del uso de antimicrobianos de importancia crítica¹⁷. Y en el año 2023, con el objetivo de implementar un sistema de monitoreo del consumo de antimicrobianos que permita una mejor gestión para el control de su uso, vigilando la prescripción y uso de los antimicrobianos en la industria de animales de producción terrestre y acuáticos, además de animales de compañía, se crea con resolución exenta 4116/2023, el Sistema para la prescripción electrónica de antimicrobianos veterinarios, declaración de uso de antimicrobianos y de biomasa, dándose un paso muy importante para el control en el uso de los antimicrobianos¹⁸.

En todo caso, Chile parece ser el líder en el control de la resistencia a antimicrobianos en Sudamérica, pero lamentablemente aún está lejos de ser uno de los países líderes en el mundo. Es esencial que el gobierno chileno priorice de acuerdo a la importancia crítica del problema y acelere la implementación de estrategias de control⁴.

Vigilancia

La vigilancia de la resistencia a antimicrobianos de origen comunitario y los agentes de infecciones asociadas a la atención sanitaria están en el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria, establecido 2019 en Chile por el Ministerio de la Salud. Laboratorios públicos y privados del país envían aislados de agentes infecciosos sujetos a vigilancia de RAM al Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile para el análisis consolidado de estos datos.

Este análisis no detectó resistencia a amoxicilina/ác. clavulánico en cepas de *H. influenzae* aisladas de enfermedad invasora en el período 2011-2018. En 2019 hubo resistencia en 5% de los aislados de este patógeno, mientras que en 2020 fue de 17%. La resistencia antimicrobiana a ampicilina aumentó de 27% en 2011 a 60% en 2020. Azitromicina no superó el 1% de la categorización de no sensible durante todo el período, mientras que ciprofloxacina no superó el 3%.

Los datos del ISP relacionados con *S. pneumoniae* mostraron que, en los aislados obtenidos de pacientes con meningitis, la resistencia a penicilina estuvo entre 17,7 y 41,7%, mientras que, en cepas con diagnósticos distintos a meningitis, la resistencia a penicilina varió entre 0 y 1%. Las cepas recuperadas de pacientes con meningitis resistentes a cefotaxima alcanzaron un máximo de 4,2% en 2020, mientras que las cepas aisladas de pacientes con otros diagnósticos (no meningitis) oscilaron entre 0 y 0,3% de resistencia intermedia durante el período de estudio. Cloranfenicol, levofloxacina y rifampicina

demonstraron hasta 1% de aislados con resistencia durante todo el período analizado. Por otro lado, los datos demostraron resistencia a clindamicina (19,2%), cotrimoxazol (21,9%) y eritromicina (29,7%) para todo el período analizado. El grupo de pacientes bajo 5 años de edad presentó el mayor porcentaje de resistencia a los tres antimicrobianos¹⁹.

La Red Latinoamericana y del Caribe de Vigilancia de la Resistencia a Antimicrobianos (ReLAVRA+) fue creada por la oficina regional de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/OMS en 1996. Su objetivo es promover políticas e intervenciones de prevención y gestión de la RAM en América Latina y el Caribe, mediante datos fiables, comparables y reproducibles sobre RAM. Desde el año 2000, 15 Estados miembros, incluido Chile, informan sobre patógenos nosocomiales y adquiridos en la comunidad, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*²⁰.

En el 2005, la OPS puso en marcha el SIREVA II (Sistema de Vigilancia en Red de los Agentes Bacterianos responsables de Neumonía y Meningitis), que incluye a Chile. En la vigilancia se analizan aislados de *S. pneumoniae* procedentes de enfermedades neumocócicas invasoras, como meningitis y bacteriemia²¹. Sin embargo, pocos aislados neumocócicos proceden de neumonías, y los resultados de susceptibilidad no son relevantes para el manejo de las CA-RTI²¹.

Estudios de vigilancia global

Encuesta sobre Resistencia a Antimicrobianos-SOAR. La SOAR es un sistema internacional de vigilancia de la resistencia a antimicrobianos que se puso en marcha en el año 2002. Se ha centrado en las dos principales bacterias CA-RTI de las infecciones adquiridas en la comunidad: *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Dichos resultados incluyen datos de América Latina²².

En 2020 se publicó un análisis chileno del SOAR. Los datos de 73 aislados de *S. pneumoniae* muestran que 89% eran susceptibles a penicilina, según los puntos de corte de CLSI para el uso intravenoso (IV) del fármaco y 35,6%, según los puntos de corte para su uso oral, mientras que $\geq 98,6\%$ de los aislados eran susceptibles a fluoroquinolonas y a ceftriaxona utilizando los puntos de corte definidos en el CLSI. Igualmente, se observó susceptibilidad a amoxicilina o amoxicilina/ác. clavulánico, considerando los puntos de corte CLSI de dosis bajas, para la mayoría de los aislados (84,9%). Además, se observó susceptibilidad a macrólidos y a cotrimoxazol según los puntos de corte CLSI en 34,2 y 43,8% de los aislados, respectivamente²² (Tabla 1).

En el mismo estudio, 77 aislados de *H. influenzae* procedentes de Chile mostraron que 83,1% (n= 64) eran β -lactamasa negativos. El 92,3% de los aislados β -lactamasa positivos (16,9%) eran resistentes a ampicilina. Todos los aislados eran sensibles a amoxicilina/ácido clavulánico,

las cefalosporinas (excepto cefaclor) y fluoroquinolonas, mientras que 98,7% eran sensibles a cefaclor, 89,6% a macrólidos, 81,8% a ampicilina y 77,9% a cotrimoxazol según los puntos de corte del CLSI²². Se observaron perfiles de susceptibilidad iguales o similares utilizando los puntos

de corte del EUCAST, excepto para amoxicilina, porque los puntos de corte del CLSI no están disponibles. Según el punto de corte de EUCAST, 81,8% de los aislados eran sensibles a amoxicilina (0,75-1 g $\times$ 3 oral)²².

Análisis Antimicrobiano, Liderazgo y Vigilancia-ATLAS

La base de datos ATLAS es uno de los mayores programas de vigilancia de RAM del mundo y representa la integración de tres programas de vigilancia: TEST (Ensayo de Vigilancia de la Evaluación de Tigeciclina), AWARE (Evaluación de la Resistencia Antimicrobiana Mundial) e INFORM (Red Internacional para la Vigilancia Óptima de Resistencia). El acceso gratuito a los datos de ATLAS sobre patrones emergentes de resistencia bacteriana y fúngica y sensibilidad a antimicrobianos mejora la comprensión de las tendencias de resistencia e informa sobre el uso adecuado de antimicrobianos y vacunas⁵.

Los datos para Chile dentro de ATLAS muestran una alta susceptibilidad a la combinación de amoxicilina y clavulanato en 2016 (75,76%) que disminuyó hasta 74,36% en el año 2017; no hubo datos para los años siguientes. También se observó una disminución de la susceptibilidad a otros antimicrobianos probados de 2016 a 2019, mientras que los aislados se mantuvieron totalmente susceptibles, tanto a levofloxacina como a moxifloxacina. Sin embargo, en 2019 solo había cinco aislados de *S. pneumoniae* para determinar la RAM y esta pequeña muestra puede no ser suficiente para obtener información precisa. Los resultados de susceptibilidad de *S. pneumoniae* de 2016 a 2019 se encuentran en la Figura 1⁵.

Tabla 1. Datos de susceptibilidad para aislados de *Streptococcus pneumoniae* (n = 73) de Chile utilizando puntos de corte CLSI.

Antimicrobiano	Susceptibilidad por CLSI		
	% S	% I	% R
Amoxicilina	84,9	2,8	12,3
Amoxicilina/ác. clavulánico	84,9	2,8	12,3
Penicilina (2,4 g 2 MU % 4-6 IV)	89,0	11,0	0,0
Penicilina (oral)	35,6	45,2	19,2
Cefaclor	42,5	21,9	35,6
Cefdinir	68,5	5,5	26,0
Cefpodoxima	72,6	1,4	26,0
Ceftriaxona	98,6	1,4	0,0
Cefuroxima	72,6	5,5	21,9
Azitromicina	34,2	2,7	63,0
Claritromicina	34,2	0,0	65,8
Eritromicina	34,2	0,0	65,8
Levofloxacina	98,6	1,4	0,0
Moxifloxacina	100	0,0	0,0
Cotrimoxazol	43,8	20,6	35,6

S: susceptible; I: intermedio; R: resistente. Fuente: Torumkuney D, et al. J Antimicrob Chemother. 2020; 75 (Supp 1):i43-59.²²

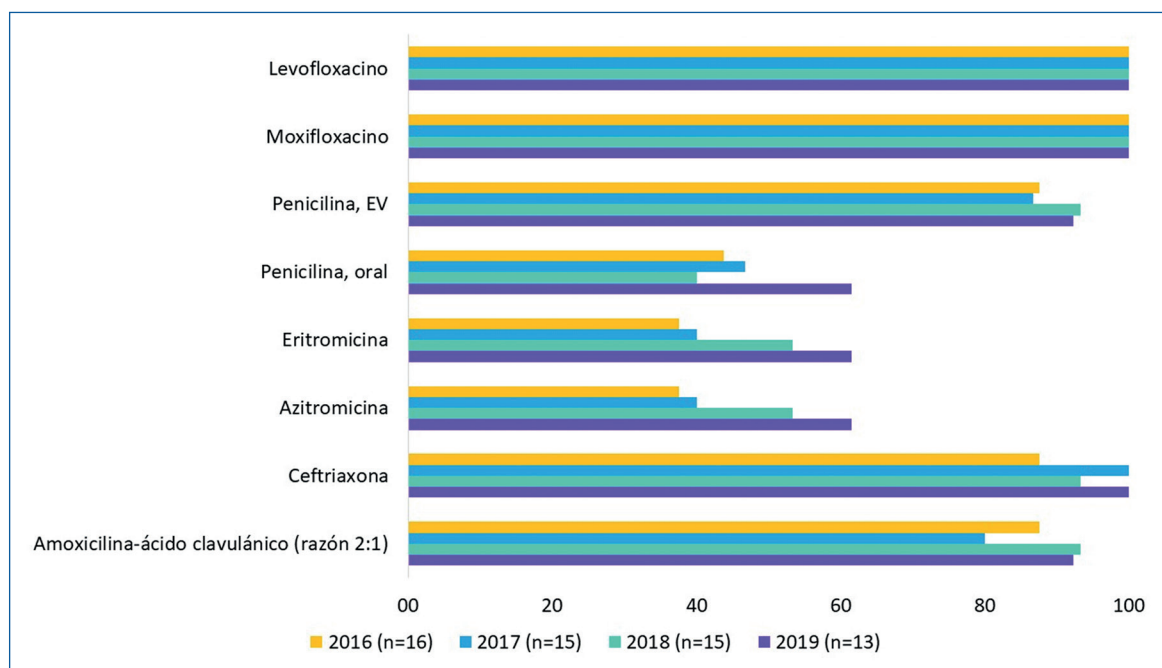


Figura 1. Tasas porcentuales de susceptibilidad basadas en puntos de corte CLSI para antimicrobianos contra aislados de *Streptococcus pneumoniae* del programa de vigilancia ATLAS en Chile 2016-19. Fecha de acceso a los datos: 25 de octubre de 2022.

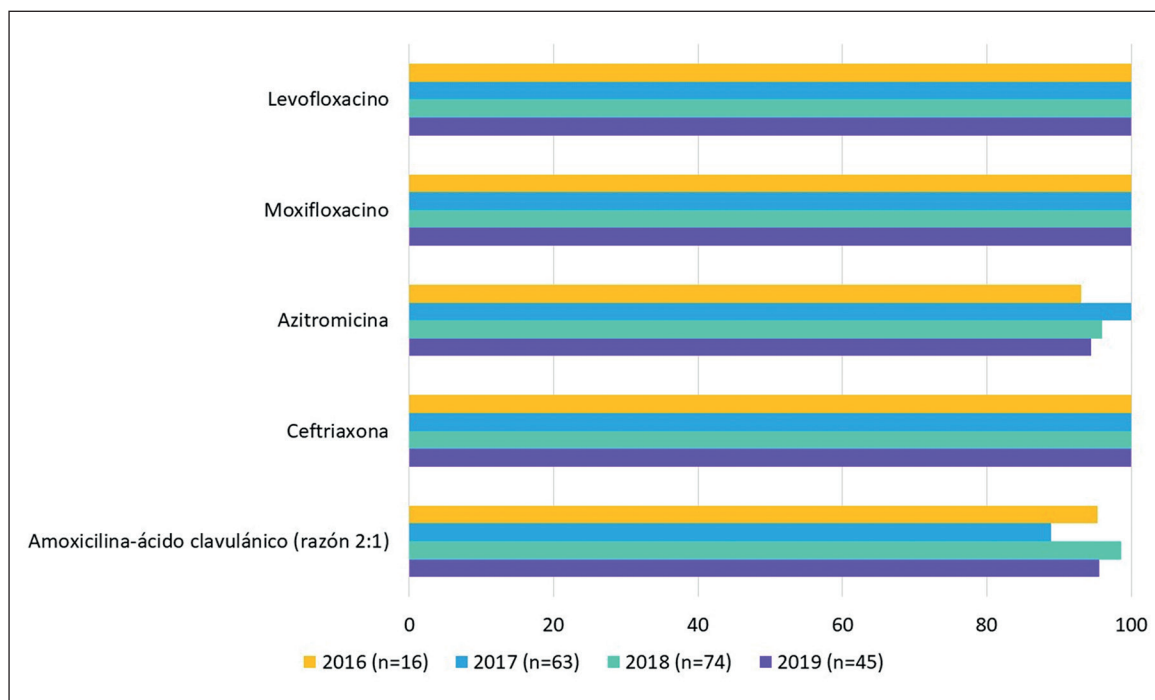


Figura 2. Tasas porcentuales de susceptibilidad basadas en puntos de corte CLSI para antimicrobianos contra cepas aisladas de *S. pneumoniae* del programa de vigilancia SENTRY en Chile 2016-19. Fecha de acceso a los datos: 25 de octubre de 2022.

Con respecto a *H. influenzae*, los datos de vigilancia ATLAS describen que el antimicrobiano que mostró mayor resistencia entre 2016 y 2017 fue azitromicina (susceptibilidad de 78,57 y 71,43%, respectivamente) entre amoxicilina/clavulanato (susceptibilidad de 94,12 y 89,29%, respectivamente), azitromicina, ceftriaxona (susceptibilidad de 100% para ambos años) y levofloxacina (susceptibilidad de 100% para ambos años). Se observó susceptibilidad a amoxicilina/ác.clavulánico (95%), azitromicina (100%), ceftriaxona (100%) y levofloxacina (100%) para todos los aislados en 2018 (n = 20 para los cuatro antibacterianos). En este período, no hubo resultados disponibles dentro de la vigilancia ATLAS para la susceptibilidad de *H. influenzae* a eritromicina, moxifloxacina y penicilina⁵.

Programa de Vigilancia Antimicrobiana-SENTRY

El Programa SENTRY se estableció en 1997 y se caracteriza por ser uno de los programas de vigilancia antimicrobiana más duraderos del mundo. SENTRY supervisa los patrones mundiales de resistencia a lo largo del tiempo⁶.

Los datos de SENTRY para la susceptibilidad de *S. pneumoniae* en Chile mostraron 79 aislados entre 2016 y 2019. La susceptibilidad a amoxicilina/ác. clavulánico en 2016 (87,5%) aumentó hasta 2019 a 92,3% según los puntos de corte CSLI. No se informa de la resistencia a fluoroquinolonas (levofloxacina y moxifloxacina). La

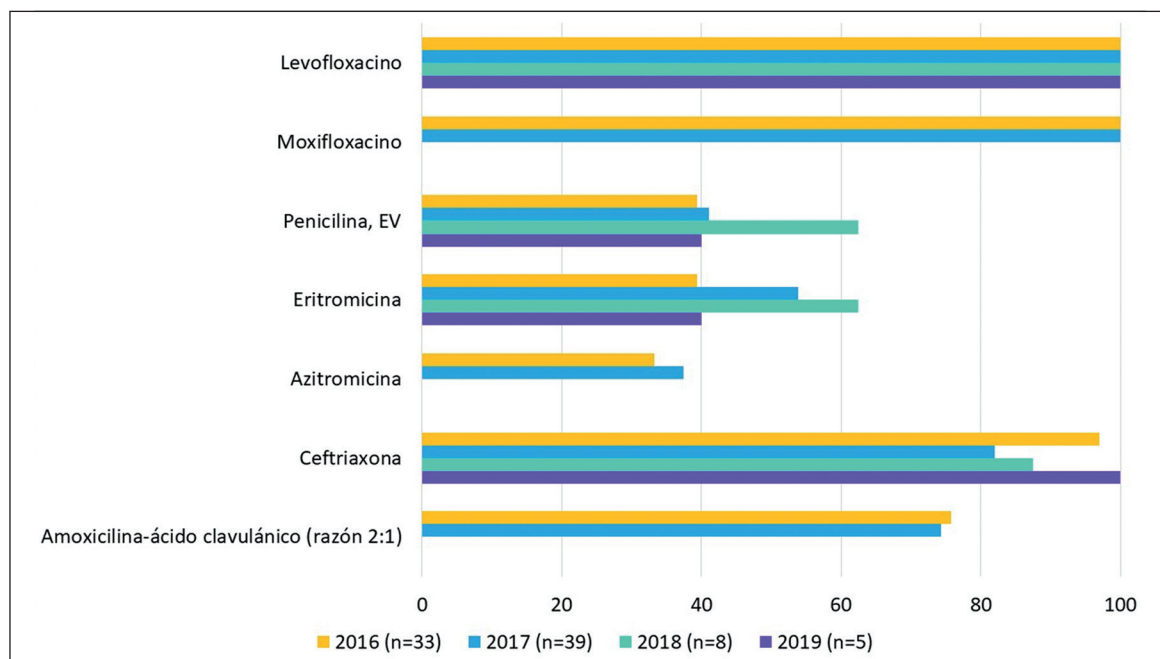
Figura 2 muestra los resultados de susceptibilidad de *S. pneumoniae* a antimicrobianos seleccionados⁶.

En relación con *H. influenzae*, se colectaron 310 cultivos aislados en Chile. No se notificó resistencia a fluoroquinolonas ni ceftriaxona⁶. No había datos para penicilina ni eritromicina. La Figura 3 muestra la actividad de amoxicilina/ác.clavulánico, ceftriaxona, azitromicina, levofloxacina y moxifloxacina, por puntos de corte CLSI.

Es interesante, y al mismo tiempo optimista, observar que, los datos locales de susceptibilidad de *S. pneumoniae* mostraron una baja resistencia a β -lactámicos¹⁹, principalmente penicilina y cefotaxima. Esta información está alineada con los resultados de vigilancia epidemiológica globales descritos en el análisis de los datos chilenos de la encuesta SOAR²², así como en ATLAS⁵ y SENTRY⁶, que mostraron una baja resistencia frente a penicilina IV, ceftriaxona, amoxicilina y amoxicilina/ác. clavulánico.

Un punto que no debe pasar desapercibido es la resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos observadas en la data del ISP, en SOAR y en ATLAS^{5,6,19}. El uso de macrólidos en los países de la región es solo superado por las penicilinas; en un estudio descriptivo de las tendencias en el uso de antimicrobianos en ocho países de Latinoamérica, Chile ha sido descrito como el tercer país con mayor uso de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas²³. Es por ello que debe tomarse en consideración la presencia de *S. pneumoniae* resistente a esta clase terapéutica.

Figura 3. Tasas porcentuales de susceptibilidad basadas en puntos de corte CLSI para antimicrobianos frente a aislados de *Haemophilus influenzae* del programa de vigilancia SENTRY en Chile 2016-2019. Fecha de acceso a los datos: 25 de octubre de 2022.



Guías de manejo de la enfermedad

En este sentido, el Ministerio de Salud de Chile publicó en 2021 la Guía Técnica para el Uso de Antimicrobianos en Infecciones Comunitarias de Manejo Ambulatorio. Los objetivos de esta guía fueron estandarizar el tratamiento antimicrobiano de las infecciones respiratorias, urinarias, cutáneas y dentales prevalentes en la práctica clínica ambulatoria, promover mejores resultados clínicos con el tratamiento antimicrobianos con los menores efectos adversos posibles y difundir la clasificación AWARe adaptada a los antimicrobianos disponibles en Chile¹⁰.

La clasificación AWARe de antimicrobianos fue propuesta por el Comité de Expertos de la OMS en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales en 2017. Clasifica los antimicrobianos en tres categorías, *Acceso*, *Vigilancia* y *Reserva*, y fue desarrollada para apoyar la administración de antimicrobianos. El impacto de los diferentes antimicrobianos y clases de antimicrobianos en la resistencia a los antimicrobianos se considera en cada grupo y se enfatiza la necesidad de su uso correcto. La clasificación AWARe de la OMS se actualizó en 2021, con lo que el total asciende a 258 antimicrobianos²⁴.

En Chile, se ha adaptado la clasificación AWARe para los antimicrobianos disponibles en el país¹⁰ (Tabla 2).

Guías Nacionales de prescripción de antimicrobianos

En el año 2019, Revista Chilena de Infectología de la Sociedad Chilena de Infectología, publicó recomendacio-

nes para el diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de la otitis media aguda, rinosinusitis bacteriana y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en pediatría²⁵⁻²⁷. El tratamiento de primera línea recomendado tanto para la otitis media aguda como para la rinosinusitis bacteriana es amoxicilina 50 mg/kg/día en dos dosis diarias durante 10 días para los niños^{25,26}. Asimismo, la neumonía neumocócica sospechada o confirmada debe tratarse con amoxicilina por vía oral, ya que su acción antineumocócica es superior a la de los macrólidos o azálidos y las cefalosporinas orales de primera, segunda y tercera generación²⁷. La dosis recomendada de amoxicilina es de 50 mg/kg/día cada 12 horas, durante 7 días²⁷. Para todas estas infecciones, la respuesta terapéutica debe evaluarse en las 48 horas siguientes a su inicio²⁵⁻²⁷.

La Guía Técnica Chilena para el Uso de Antimicrobianos en el Manejo de Infecciones Comunitarias Ambulatorias, elaborada por el Ministerio de Salud (año 2021), también incluye el tratamiento de la rinosinusitis bacteriana aguda, la otitis media aguda y la neumonía adquirida en la comunidad, entre otras enfermedades infecciosas¹⁰. El tratamiento de primera línea de elección para la rinosinusitis bacteriana es la amoxicilina 50 mg/kg/día en dos dosis diarias durante 10 días para los niños y, para los adultos, amoxicilina 500 mg a 1 g cada 8 horas durante 5-7 días. Para la otitis media aguda en niños se recomienda amoxicilina 50 mg/kg/día en dos dosis diarias durante 7 días, mientras que para los adultos se recomienda amoxicilina 500 mg cada 12 horas durante

Tabla 2. AWaRe clasificación de antimicrobianos adaptado para Chile

Acceso	Vigilancia	Reserva
Amoxicilina	Quinolonas y fluoroquinolonas (ejemplo: ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina)	Cuarta generación cefalosporinas
Amoxicilina/ác. clavulánico oral	Segunda generación cefalosporinas (ejemplo: cefuroxima)	Quinta generación cefalosporinas
Ampicilina	Tercera generación cefalosporinas (ejemplo: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima)	Aztreonam
Penicilina sódica	Azitromicina	Fosfomicina intravenosa
Penicilina benzatina	Claritromicina	Daptomicina
Cloxacilina	Clindamicina	Oxazolidona (linezolid)
Flucloxacilina	Doxiciclina	Polimixinas (colistin, polimixina B)
Eritromicina	Teicoplanina	Carbapenémicos (imipenem/cilastina, meropenem, ertapenem)
Primera generación cefalosporinas (cefazolina, cefradina, cefadroxilo)	Otras penicilinas inhibidoras de β -lactamasa (ejemplo: piperacilina/tazobactam; ampicilina/sulbactam; amoxicilina/sulbactam; cefoperazona/sulbactam)	Ceftolozano tazobactam
Cloramfenicol	Rifampicina*	Ceftazidima/avibactam
Metronidazol	Dapsona	Antivirales para uso intravenosos
Gentamicina	Vancomicina	Antifúngicos orales para uso sistémico
Amikacina	Antivirales orales de uso sistémico	Nuevos fármacos por desarrollar
Nitrofurantoina	Antifúngicos orales para uso sistémico	
Tetraciclina	Fosfomicina oral**	
Cotrimoxazol	Trometamol oral	

*Autorizado por el Programa de Tuberculosis sólo en casos especiales. **Debe utilizarse bajo guías clínicas en pacientes que presenten ITU por agentes resistentes a otros antimicrobianos y su consumo debe ser monitoreado y auditado, al menos retrospectivamente. Fuente: Chile. Ministerio de Salud. Orientación técnica para el uso de antimicrobianos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio.

5 -7 días. La neumonía adquirida en la comunidad debe tratarse inicialmente con amoxicilina 50 mg/kg/día en dos dosis diarias durante 7 días en niños y amoxicilina 1 g cada 8 horas durante 5 días en adultos sin comorbilidades¹⁰.

Las Guías Clínicas de Infecciones Respiratorias Agudas Bajas para el Manejo Ambulatorio en Niños Menores de 5 Años, también preparados por el Ministerio de Salud (año 2013), recomiendan para la neumonía adquirida en la comunidad por *S. pneumoniae*, amoxicilina 80-100 mg/kg/día, cada 12 horas durante 7 días, máximo 2 gramos/día. En caso de sospecha de infección por *Mycoplasma* o *Chlamydia* o de alergia a β -lactámicos, debe utilizarse azitromicina 10 mg/kg/día durante 5 días (máximo 500 mg/día) o claritromicina 15 mg/kg/día cada 12 horas durante 10 días (máximo 1 g/día)²⁸.

En 2016, se realizó una revisión de validez de las recomendaciones básicas, publicadas originalmente en 2011, de las guías clínicas AUGA (*Acceso Universal*

de Garantías Explícitas) del manejo ambulatorio de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos mayores de 65 años. Este documento recomienda la terapia antimicrobiana durante los dos primeros días con amoxicilina 1 g cada 8 horas o amoxicilina 500 mg más ácido clavulánico 125 mg cada 12 horas. En caso de alergia a penicilina, iniciar la terapia antimicrobiana durante los dos primeros días con claritromicina 500 mg/12 horas o azitromicina 500 mg al día²⁹.

Vacunas

La prevención de las infecciones mediante vacunas también es fundamental para reducir la necesidad de antimicrobianos³⁰. Las vacunas pueden reducir la aparición y propagación de la resistencia antimicrobiana a través de la reducción, tanto de la prevalencia de los patógenos resistentes, como el uso de antimicrobianos. Probablemente el ejemplo mejor documentado de este efecto sea

la vacuna antineumocócica, sugiriendo que la disminución de la portación de patógenos y las infecciones en los vacunados reduce sustancialmente las prescripciones de antimicrobianos y disminuye la circulación de cepas resistentes³¹.

La población de personas mayores de 65 años en Chile ha ido aumentando paulatinamente en los últimos años, y el esquema de inmunizaciones actual indica que la población adulta mayor debe recibir una dosis de vacuna antineumocócica a partir de los 65 años. El último reporte de coberturas vacunales, previo a la preparación de esta publicación, es del año 2023, y muestra que las coberturas de vacuna antineumocócica anuales desde el 2012 a la fecha no han superado el 24,6%³². Es importante destacar que, desde el año 2012, en Chile se ha vacunado a más de 1.000.000 de personas, y el total de personas mayores de 65 años estimadas al 2021 fueron poco más de 2.000.000. En ese sentido, al ser una vacuna que se administra por una vez, si bien anualmente las coberturas han sido bajas, en el acumulado aproximadamente 50% de la población de personas mayores de 65 años ha sido vacunada contra *S. pneumoniae*.

Asimismo, es reconocido que las recomendaciones de los profesionales de la salud son cruciales para que un paciente decida vacunarse; por tal razón, un punto clave que impacta en las inmunizaciones en adultos es la falta de concientización y de recomendación de la vacunación por parte de los profesionales de la salud en la práctica clínica. Lanza y cols., reportaron que los principales factores que llevan a un médico a no recomendar la vacunación antineumocócica son: que esta concierne solo a un subgrupo de pacientes, que la vacunación no está en la mente del médico constantemente, y la falta de tiempo³³.

Por ello, el trabajo que los profesionales de la salud realizan en los servicios de atención primaria para difundir la inmunización es fundamental y debe ser reforzado con un plan de sensibilización en los servicios de salud, de la mano de un plan de comunicación y educación robusto que llegue al adulto mayor³⁴.

Conclusiones

Según la OPS, mejorar las prácticas de prescripción de antimicrobianos mejora la calidad de la atención, la seguridad de los pacientes y la eficiencia de los servicios de salud y es esencial para contener la RAM. Sin embargo, casi 50% del uso de antimicrobianos es innecesario. Además, está demostrado que la resistencia a los antimicrobianos viene determinada por el volumen de agentes antimicrobianos utilizados. En todo el mundo se han notificado tasas elevadas de resistencia a los antimicrobianos para tratamientos comunes en entornos de atención hospitalaria y comunitarios³⁵.

En Chile, la normativa establece que la venta de antimicrobianos solo se realiza bajo prescripción médica desde 1999. Esta ley logró reducir el consumo de estos fármacos a través de farmacias privadas. Sin embargo, en los últimos años ha surgido un nuevo consumo asociado a la prescripción médica, especialmente de derivados de penicilina, quinolonas y macrólidos¹⁰.

Como resultado, se pudo observar una reducción de la susceptibilidad a amoxicilina y, por ende, a su combinación con ácido clavulánico frente a *S. pneumoniae*, así como a otros antimicrobianos, entre 2014 y 2017 (92,3 y 80%, respectivamente), por parte del programa de vigilancia SENTRY^{5,6}. La respuesta del gobierno chileno fue implementar el Plan Nacional de Resistencia Antimicrobiana 2017-2020 y la nueva versión que comprende de 2021 a 2025⁹. El primer Plan logró avances, tanto en salud humana como animal, y el nuevo plan mantiene su compromiso de combatir las enfermedades infecciosas salvaguardando la eficacia de los antimicrobianos en un momento complejo debido a la pandemia de COVID-19⁹. La RAM mostró una tendencia decreciente en los aislados de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en Chile entre 2017 y 2019. Probablemente, este resultado ha estado ocurriendo debido a la intervención del Ministerio de Salud a través de los Planes Nacionales de Resistencia Antimicrobiana³.

Referencias bibliográficas

- 1.- World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- 2.- Cantón R, Akova M, Langfeld K, Torumkuney D. Relevance of the Consensus Principles for Appropriate Antibiotic Prescribing in 2022. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Sep 6; 77(Suppl 1):i2-9.
- 3.- Ikuta KS, Swetschinski LR, Robles Aguilar G, Sharara F, Mestrovic T, Gray AP, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022 Dec;400(10369): 2221 48. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7.
- 4.- Cabrera-Pardo JR, Lood R, Udekwa K, Gonzalez-Rocha G, Munita JM, Järhult JD, et al. A One Health One World initiative to control antibiotic resistance: A Chile - Sweden collaboration. *One Health*. 2019 Dec 14;8:100100. doi: 10.1016/j.onehlt.2019.100100
- 5.- Antimicrobial testing leadership and surveillance [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://atlas-surveillance.com>
- 6.- JMI Laboratories. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://sentry-mvp.jmilabs.com/>
- 7.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Informe de monitoreo de auditorías de defunciones por neumonía ocurridas en domicilio - Año 2021 [Internet]. 2021 [cited 2019 Dec 14;8:100100. doi: 10.1016/j.onehlt.2019.100100]

- 2023 Apr 6]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/09/Informe-auditorias-2020.pdf>
- 8.- Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci*. 2018 Apr 10; 115(15): E3463 70. doi: 10.1073/pnas.1717295115.
 - 9.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Plan Nacional contra la resistencia a los antimicrobianos. Chile 2021-2025. 2021 [cited 2024 Jun 24]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Plan-Nacional-Contra-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Chile-2021-2025.pdf>
 - 10.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Orientación técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 6]. p. 42. Available from: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Orientacion-Tecnica-para-el-uso-de-antibioticos-en-infecciones-comunitarias-de-manejo-ambulatorio-2021.pdf>
 - 11.- Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública de Chile. Director (s) del ISP junto al senador Juan Luis Castro advierten sobre los peligros del comercio ilegal de medicamentos. [Internet]. [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://www.ispch.gob.cl/noticia/director-s-del-isp-junto-al-senador-juan-luis-castro-advierten-sobre-los-peligros-del-comercio-ilegal-de-medicamentos/>
 - 12.- Allel K, Labarca J, Carvajal C, García P, Cifuentes M, Silva F, et al. Trends and socioeconomic, demographic, and environmental factors associated with antimicrobial resistance: a longitudinal analysis in 39 hospitals in Chile 2008 2017. *Lancet Reg Heal - Am*. 2023 May; 21: 100484. doi: 10.1016/j.lana.2023.100484
 - 13.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Resolución Exenta N° 1146 de 2020. Ministerio de Salud. Aprueba Norma General Técnica n°210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/RES.-EXENTA-N°1146-Aprueba-Norma-Gral.-Técnica-N°0210-para-la-racionalización-del-uso-de-antimicrobianos-en-la-Atención-Clinica_v2.pdf
 - 14.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS. Informe de situación basal en hospitales de alta y mediana complejidad. [Internet]. 2022. Available from: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Informe-de-situacion-de-PROGRAMA-DE-OPTIMIZACION-DE-USO-DE-ANTIMICROBIANOS-PROA.pdf>
 - 15.- Millanao AR, Barrientos-Schaffel C, Siegel-Tike CD, Tomova A, Ivanova L, Godfrey HP, et al. Resistencia a los antimicrobianos en Chile y el paradigma de Una Salud: manejando los riesgos para la salud pública humana y animal resultante del uso de antimicrobianos en la acuicultura del salmón y en medicina. *Rev Chil Infectol*. 2018; 35(3): 299 308. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000300299>
 - 16.- Sociedad Chilena de Infectología. Antecedentes del Plan Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos Chile 2021-2025 [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 24]. Available from: <https://sochinf.cl/antecedentes-del-plan-nacional-contra-la-resistencia-a-los-antimicrobianos-chile-2021-2025/>
 - 17.- Ministerio de Agricultura. Gobierno de Chile. Resolución Exenta N° 1129 de 2022. Crea el Programa de Uso Responsable y Prudente de Antimicrobianos en la Producción Primaria [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 24]. Available from: https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/resol._1129.pdf
 - 18.- Ministerio de Agricultura. Gobierno de Chile. Resolución Exenta N° 4116 de 2023. Crea el Sistema para la prescripción electrónica de antimicrobianos veterinarios, declaración de uso de antimicrobianos y de biomasa y deroga Resolución Exenta N°3149/2023 de la Dirección Nacional SAG [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 24]. Available from: <https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/Resol.4116.pdf>
 - 19.- Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública de Chile. Boletín de resistencia microbiana [Internet]. 2022. Available from: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/09/BoletinRAM_FINAL-1-1.pdf
 - 20.- Pan American Health Organization (PAHO). Latin American Network for Antimicrobial Resistance Surveillance ReLAVRA [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.paho.org/en/topics/antimicrobial-resistance/latin-american-network-antimicrobial-resistance-surveillance>
 - 21.- Torumkuney D, Nijhara P, Beltrame CO, Baisch EQ, Ferreira RM. Country data on AMR in Brazil in the context of community-acquired respiratory tract infections: links between antibiotic susceptibility, local and international antibiotic prescribing guidelines, access to medicine and clinical outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Sep 6; 77(Suppl 1): i35 42. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac215>
 - 22.- Torumkuney D, Smayevsky J, Rellos MS, Sucari A, Pennini M, Brilla E, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2015 17 in Latin America (Argentina, Chile and Costa Rica): data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Apr 1; 75 (Suppl 1): i43 59. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa083>
 - 23.- Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 27(3): 219 25. <https://www.scielo.sp.org/pdf/rpsp/v27n3/a09v27n3.pdf>
 - 24.- World Health Organization. 2021 AWaRe classification [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
 - 25.- Pavez D, Pérez R, Cofré J, Rodríguez J. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de la rinosinusitis aguda bacteriana en pediatría. *Rev Chil infectología*. 2019 Feb;36(1):78 82. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000100078>
 - 26.- Rodríguez J, Pavez D, Pérez R, Cofré J. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de la otitis media aguda en pediatría. *Rev Chil infectología*. 2019 Aug;36(4):497 504. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000400497>
 - 27.- Cofré J, Pavez D, Pérez R, Rodríguez J. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en pediatría. *Rev Chil infectología*. 2019 Aug;36(4):505 12. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000400505>
 - 28.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en Menores de 5 Años. [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fd4341244a9e04001011f0113b9.pdf>
 - 29.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Informe de revisión de vigencia de las recomendaciones claves de la Guía Clínica AUGE Neumonía Adquirida en la Comunidad de Manejo Ambulatorio en Adultos de 65 años y más 2011. [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 6]. Available from: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/09/07_1_Informe-de-Vigencia-de-GPC-NAC-2011_2018.pdf
 - 30.- Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb; 399(10325): 629 55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
 - 31.- Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2021 May 4; 19(5): 287 302. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00506-3>
 - 32.- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Informe de Cobertura Nacional de Inmunizaciones año 2023. Período enero-

- diciembre [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 24]. Available from: https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/06/Informe-de-Coberturas_2023_enero_diciembre_final.pdf
- 33.- Lombardi GS, Tumelero S, Paladini A, Castagna C, Cadeddu C. Barriers and strength factors of adult immunization plans in seven countries of the European region. *J Public Health (Bangkok)*. 2023 Jun 29; <https://doi.org/10.18332/popmed/165200>
- 34.- Perroud JM, Soldano S, Avanceña ALV, Wagner A. Adult vaccination uptake strategies in low- and middle-income countries: A systematic review. *Vaccine*. 2022 Aug;40(36):5313-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.07.054
- 35.- Pan American Health Organization (PAHO). Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers. Washington, DC: PAHO, FIU; 2018. 126 p.