

Optimización de la terapia anti infecciosa como estrategia para contener la resistencia a los antimicrobianos. Utilización de la clasificación AWaRe.

Autora: QF. María Francisca Aldunate González

Revisora: QF. Carmen Gloria Lobos Saldías

Agentes antimicrobianos

Los antimicrobianos son medicamentos indispensables para tratar una serie de procesos infecciosos, tanto en humanos como en animales [1]. Dependiendo del tipo de microorganismo frente al cual actúan, estos agentes se clasifican en [2]:

- Antibióticos, cuando previenen o tratan infecciones que son causadas por bacterias, como son las celulitis, las infecciones al tracto urinario, tuberculosis o infecciones de transmisión sexual, como la gonorrea.
- Antivirales, cuando previenen o tratan infecciones causadas por virus, como el resfrío común, la influenza, varicela, herpes o VIH.
- Antifúngicos o antimicóticos, cuando previenen o tratan infecciones causadas por hongos, como las aftas, tiña o pie de atleta.
- Antiparasitarios, cuando previenen o tratan infecciones causadas por parásitos, como la malaria, lombriz intestinal o piojos.

Por lo general, un medicamento antimicrobiano actúa contra un tipo de microorganismo y no tiene efecto sobre otros; por ejemplo, los antibióticos

tratan infecciones bacterianas, pero son inefectivos frente a los virus, hongos y parásitos [3].

Los antimicrobianos, y en particular los antibióticos, son un grupo amplio y heterogéneo de fármacos cuya eficacia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas ha contribuido en gran medida a que éstas dejen de ser la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Sin embargo, en las últimas décadas ha disminuido progresivamente el número de nuevos antibióticos que se han ido comercializando. Paradójicamente, este estancamiento se acompaña de la aparición de las resistencias a los antibióticos, lo que amenaza con la posibilidad de un futuro sin antibióticos efectivos [2].

Resistencia a los antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) surge cuando las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos cambian a lo largo del tiempo y dejan de responder a los medicamentos, lo que hace más difícil el tratamiento de las infecciones e incrementa el riesgo de propagación de enfermedades [4].

El tipo de resistencia que más se ha estudiado y que mayor impacto ha causado en la efectividad de los tratamientos, es la resistencia bacteriana, definida

como la capacidad de la bacteria para sobrevivir a las concentraciones terapéuticas utilizadas de un medicamento particular. La resistencia bacteriana puede ser natural (intrínseca) o adquirida (extrínseca). La resistencia intrínseca es aquella que confieren las características propias de cada especie de bacteria a cada clase de antibiótico. Por ejemplo, las bacterias gram-negativas no son sensibles a la vancomicina a causa de la estructura de su pared celular. Por su parte, la resistencia extrínseca es un cambio en la composición genética del microorganismo, es decir, depende de las mutaciones y de la adquisición de material genético externo [5,6].

Existen múltiples mecanismos de resistencia, de los cuales destacan⁵:

- Expulsión del antibiótico por un sistema de eflujo, limitando la concentración intracelular del fármaco.
- Neutralización del antibacteriano mediante enzimas que lo inactivan. Ejemplo de ello son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Alteración o modificación del sitio de unión, que se traduce en una pérdida de la afinidad y, por ende, de la acción del antibiótico, o la alteración de la permeabilidad bacteriana, limitando el ingreso del fármaco.

Las bacterias pueden sufrir mutaciones en presencia o ausencia de antibióticos, sin embargo, es la presencia de antibióticos la que favorece la selección de microorganismos resistentes. Es decir, en ausencia de antibióticos, tanto las bacterias resistentes como las susceptibles sobreviven, pero en presencia del fármaco solo aquellas bacterias que sean resistentes serán capaces de prosperar y reproducirse, promoviendo la evolución de resistencias. Tradicionalmente, la información genética se transfiere de generación en generación (transferencia vertical), sin embargo, también existe la transferencia horizontal de genes, que permite transportar genes de resistencia también entre bacterias no emparentadas. Existen tres tipos de mecanismos de transferencia horizontal de genes (figura 1) [5,6]:

- Conjugación: intercambio de material genético entre dos bacterias mediante contacto físico.
- Transformación: la bacteria incorpora ácido desoxirribonucleico (ADN), libre en el medio como resultado de la lisis de otras bacterias.
- Transducción: transferencia de ADN cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra, utilizando un bacteriófago como vehículo.

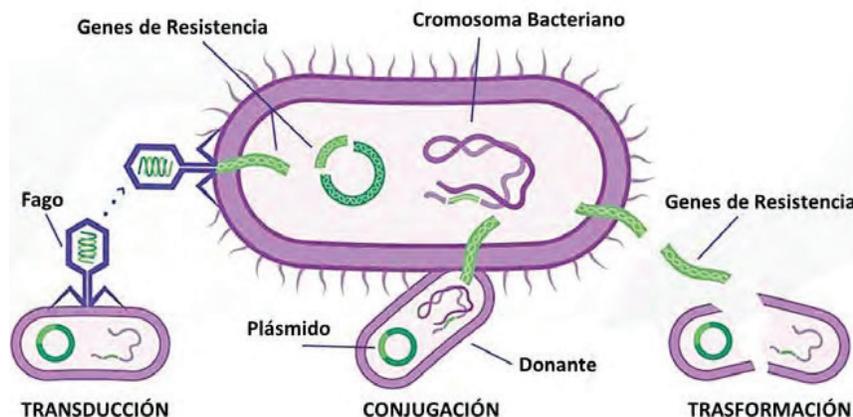


Figura 1.

Resistencia a los antibióticos por diseminación de genes de resistencia [6].

La evolución de la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM - no confundir con reacción adversa a medicamentos) ha sido extremadamente rápida. En 1928, casi en conjunto con la llegada de los antibióticos, se data el inicio de la resistencia bacteriana. En 1962 se reportó el primer caso de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), en 1964 fueron registrados por primera vez en *Escherichia coli* las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que son fenotípicamente resistentes a las penicilinas y cefalosporinas, y en 1973 apareció una publicación relacionada a la resistencia en bacterias causantes de cuadros diarreicos, aislando cepas de *Salmonella Typhi* resistentes a cloranfenicol, tetraciclinas, estreptomycin y a las sulfas. Durante la década del 70, se introdujo la vancomicina a la práctica clínica y ya para 1979 se habían descrito casos de *Staphylococcus coagulans* negativos resistentes. En 1999 se describió la multiresistencia en bacterias Gram negativas y en 2018, a través de un informe, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio cuenta de un 82% de aumento en infecciones resistentes, y de cepas de SARM con resistencia a la ceftarolina [7].

Dentro de las bacterias con mayor resistencia a los antibióticos, se encuentran las señaladas con las siglas ESKAPE, que incluyen seis patógenos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. Recientemente, la OMS ha incluido a estos microorganismos en la lista de 12 bacterias contra las que se necesitan con urgencia nuevos antibióticos, por lo que es importante que se difunda el conocimiento acerca de este grupo de bacterias al personal del área de la salud para que se tomen medidas contra ellos [5,8].

Para conocer la dimensión del problema, establecer y estandarizar tratamientos empíricos, identificar mecanismos de resistencia epidémicos y proponer medidas de prevención, control y evaluación, es necesario que cada país tenga un sistema de vigilancia de RAM. En Chile, el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria (Decreto Supremo Nº 7 de 2019, MINSAL)

establece la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de origen comunitario y los agentes de infecciones asociadas a la atención sanitaria que se encuentran definidos en normas específicas en la materia, la que se materializa en la Norma Técnica MINSAL Nº 175 de agosto 2015, "Vigilancia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos en Agentes que pueden producir Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS)". Para su análisis, los laboratorios públicos y privados del país envían los aislamientos correspondientes al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) [7].

El problema de la resistencia antimicrobiana obedece a una compleja interacción de múltiples factores, por lo tanto, su abordaje debe ser multimodal [9]. Por este motivo, ya desde el año 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó una estrategia a nivel mundial para hacer frente a la RAM y, posteriormente, en el 2015 elaboró un Plan de acción [5].

Plan Mundial y Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos

Durante la Asamblea Mundial de la Salud (2015), la OMS elaboró el Plan de Acción mundial sobre resistencia a los antimicrobianos, desde un enfoque eficaz basado en el concepto de "Una Salud" que requiere la coordinación de numerosos sectores y agentes internacionales, en particular la medicina humana y la veterinaria, la agricultura, las finanzas y el medio ambiente, además de consumidores bien informados. El Plan define objetivos a partir de cinco lineamientos estratégicos orientados a sensibilizar y educar a actores clave y población general sobre la RAM: realizar la vigilancia epidemiológica de microorganismos; prevenir la aparición de infecciones y controlarlas una vez que aparecen (particularmente en ambientes hospitalarios); promover la regulación y el uso responsable y prudente de antimicrobianos; y crear conocimiento en relación con la resistencia a los antimicrobianos [10,11].

Desde entonces, se han desarrollado varias campañas en diferentes países. Chile ha tomado con responsabilidad el desafío de implementar un Plan Nacional contra la RAM con enfoque de Una Salud, siendo en 2016 el país pionero en América Latina en formular un Plan Nacional intersectorial, estableciendo compromisos interministeriales para avanzar en las estrategias formuladas. El Plan Nacional contra la RAM de Chile 2017- 2020, contempló las mismas líneas estratégicas del Plan de Acción Mundial, logrando avances tanto en salud humana como en sanidad animal, gracias al trabajo conjunto de distintos organismos gubernamentales y en colaboración con la academia y las sociedades científicas. Chile, además, tiene una larga historia en cuanto a vigilancia de microorganismos resistentes, control de infecciones nosocomiales e implementación de medidas de higiene y saneamiento. Además, cuenta con una amplia cobertura sanitaria basada en la atención primaria y está comprometido en seguir avanzando en la lucha contra la RAM. El nuevo Plan Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos ha sido diseñado para el período 2021 a 2025 y ha sumado nuevos Ministerios al trabajo conjunto. Es así como a los Ministerios de Salud (MINSAL), de Economía, a través del Servicio Nacional de Pesca y Acuicultura, y de Agricultura, se han sumado los Ministerios de Educación, de Medio Ambiente y de Ciencias, Tecnología, Conocimiento e Innovación, lo que permitirá ampliar el rango de las acciones contempladas hacia sectores que no fueron abordados en el primer plan [1].

Uno de los ejes principales de este plan es la promoción del uso responsable y prudente de antimicrobianos, puesto que el uso de estos fármacos es uno de los principales factores determinantes de la RAM. Se debe tener en cuenta que la selección de cepas resistentes no sólo afecta negativamente al huésped en que éstas se desarrollan, sino que constituye un problema para el resto de la comunidad, porque esas cepas resistentes pueden transmitirse a otros individuos y generar infecciones por gérmenes para las que puede resultar difícil o incluso imposi-

sible disponer de un tratamiento alternativo. La situación es especialmente preocupante si tenemos en cuenta que la generación de resistencias puede producirse, no sólo en humanos, sino en cualquier animal que se trate con antibióticos, y los microorganismos así seleccionados pueden transmitirse, tanto entre individuos de la misma especie, como de una especie animal a otra o de cualquiera de estas a las personas. Por estos motivos, el uso indiscriminado de antibióticos, en la terapéutica tanto humana como veterinaria, constituye un problema de salud de gran trascendencia [2].

Uso adecuado de los antimicrobianos de uso humano e implementación de los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos.

El uso inapropiado de antimicrobianos es un problema tanto a nivel extra como intrahospitalario. Las principales razones de uso inapropiado en la comunidad es la indicación de antibióticos en enfermedades de etiología viral, fundamentalmente a nivel respiratorio, así como el incumplimiento de las regulaciones en la condición de venta y la autoprescripción. A nivel hospitalario, las causas fundamentales de uso inapropiado son el uso de antibióticos de amplio espectro y la falta de adecuación del tratamiento al microorganismo cuando éste se identifica [9].

Para abordar estos puntos críticos, se han implementado los llamados Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA), los cuales corresponden a un conjunto de acciones locales coordinadas, cuyo objetivo es el uso apropiado de los antimicrobianos en los establecimientos de salud. Esto implica usar adecuadamente los antimicrobianos cuando éstos deben usarse y también evitar su uso innecesario [12].

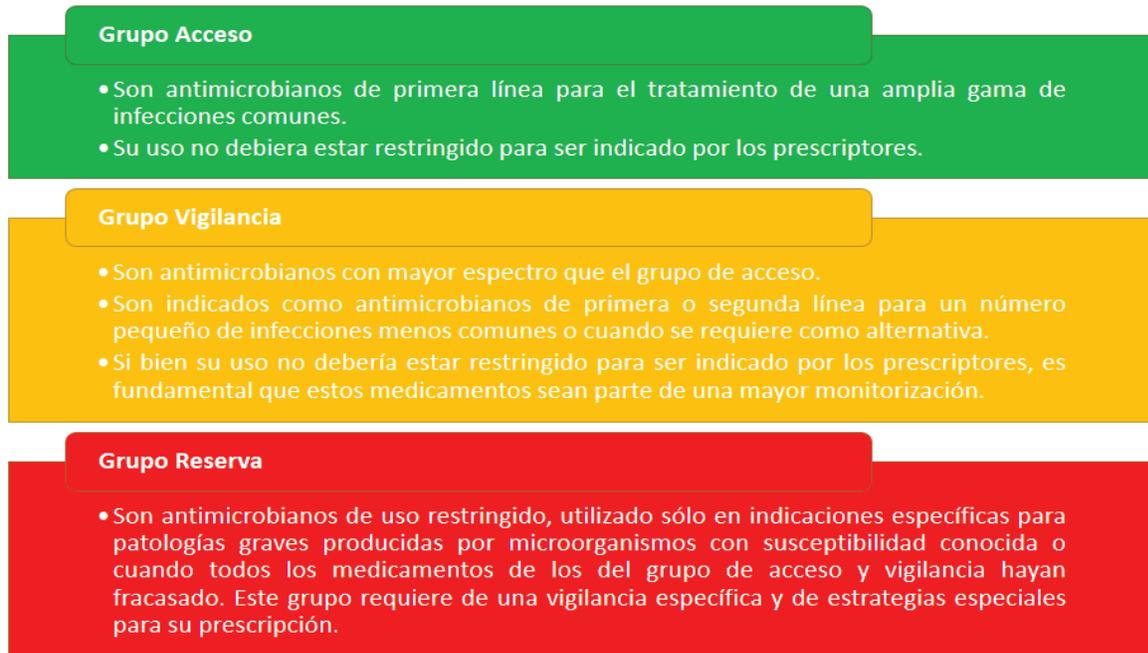
En Chile, la Norma General Técnica N°43 sobre racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica, aprobada en el año 1999, contemplaba varias estrategias para evitar el uso indiscriminado de antimicrobianos en la práctica clínica,

sin embargo, muy pocos establecimientos cuentan en la actualidad con un programa local establecido para el control de estos medicamentos. En el marco del Plan Nacional contra la RAM, se hizo necesaria la reformulación de esta norma y el establecimiento de nuevos sistemas de monitoreo y evaluación sobre el uso racional de los antimicrobianos en los contextos clínicos [12]. Así, la Resolución Exenta N°1146 del año 2020 aprobó un nuevo documento, la Norma General Técnica N°210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la atención clínica, en el cual se establecen plazos para que los hospitales de alta y mediana complejidad cuenten con PROA definidos por resolución y apliquen estrategias de optimización de uso de antimicrobianos. Además, la norma adopta la clasificación AWaRe, propuesta por la OMS, para establecer pautas concisas y basadas en la evidencia sobre la elección, dosis, vía de administración y duración del tratamiento antibiótico, para las infecciones clínicas más frecuentes en niños y adultos, tanto en la atención primaria de salud como en el contexto hospitalario. Bajo esta misma premisa, a través de la Resolución Exenta N°199 del año 2022 se aprobaron las orientaciones técnicas sobre instalación de PROA en atención primaria, como una respuesta efectiva al problema de la RAM, de manera que se incluya una coordinación entre los diferentes niveles de atención en salud y, en particular, comprender el rol de la atención primaria en el uso inadecuado de los antimicrobianos [13,14].

Clasificación AWaRe

Como parte de la lista de medicamentos esenciales del año 2017, la OMS introdujo una nueva categorización de los antibióticos para guiar la prescripción y el tratamiento: la clasificación AWaRe (acceso, vigilancia y reserva, por su sigla en inglés), la cual se basa en un enfoque metodológico que tiene en cuenta las directrices terapéuticas de los síndromes infecciosos más frecuentes. El grupo “Acceso” abarca los antibióticos propuestos para su uso como tratamiento de primera o de segunda elección. Estos antibióticos deben estar constantemente disponibles en todos los países con una calidad adecuada y a un precio asequible. El grupo “Vigilancia” abarca antibióticos principalmente de amplio espectro que, debido a su mayor potencial de inducir la aparición de resistencias o a su relación beneficio riesgo menos favorable, sólo deben usarse para indicaciones específicas. El grupo “Reserva” abarca los antibióticos de último recurso, que únicamente deben administrarse cuando otros antibióticos ya no son eficaces. La clasificación AWaRe debería aplicarse como una herramienta con fines de manejo de los antimicrobianos y para ayudar a los países en sus labores de PROA. La meta última es reducir el uso de los antibióticos de los grupos de vigilancia y de reserva, y aumentar el uso relativo y la disponibilidad de los antibióticos del grupo de acceso, cuando proceda [15].

Las categorías AWaRe, en combinación con un sencillo sistema de semáforo para su representación gráfica (ver figura 2), puede ayudar a concientizar y a comprender el concepto de los antibióticos de amplio espectro y de espectro restringido. Por otro lado, es útil, como una herramienta estandarizada, adecuada para la elaboración de formularios restringidos de medicamentos, el seguimiento del consumo de antimicrobianos a lo largo del tiempo, que permita las comparaciones entre hospitales y entre unidades hospitalarias, así como para evaluar el efecto de las actividades de manejo de los antimicrobianos en el entorno clínico [15].

**Figura 2.**

Clasificación AWaRe y definiciones [13].

En Chile, la clasificación AWaRe ha sido adaptada, incluyendo no sólo antibióticos, sino que fue extrapolada para algunos antivirales y antifúngicos disponibles en el país (tabla 1). No todos los antimicrobianos están incluidos en esta clasificación, por lo que se recomienda ir actualizándola conforme aparezcan nuevos agentes anti infecciosos, protocolos, investigaciones y resultados de la vigilancia de la resistencia a nivel mundial o local. Por otro lado, debe considerarse que aquellos medicamentos utilizados para tratar enfermedades bacterianas de alta prioridad (como la tuberculosis) e infecciones parasitarias (como la malaria) sigan orientaciones dadas por guías clínicas específicas de la OMS y el MINSAL [10].

Para poner en práctica esta nueva categorización, se debe tener en cuenta que, según el grupo al que pertenece un determinado antimicrobiano, las estrategias a desarrollar serán diferentes.

Los del grupo Acceso no requieren guías especiales para sus indicaciones, pero sí se recomienda el uso de guías clínicas o protocolos ministeriales para orientar su buen uso. Se espera que la decisión de su uso esté adherida a las pautas de uso racional de antimicrobianos, como, por ejemplo, no tratar con antibióticos las infecciones virales, tratar las infecciones bacterianas de acuerdo a la sensibilidad antimicrobiana o, de no disponerse, tratarlos empíricamente según la epidemiología local, minimizar los eventos adversos y usar los antibióticos de espectro más acotados, con buena penetración en el sitio blanco, duración adecuada y cambio de terapia intravenosa a oral cuando esto es posible. Estos antimicrobianos deben estar disponibles en el arsenal terapéutico de todas las instituciones de salud y prescribirse en los formatos institucionales disponibles [12].

En el caso del grupo Vigilancia, estos antimicrobianos requieren del uso de guías clínicas o proto-

colos locales para patologías donde se utilicen con mayor frecuencia estos medicamentos, así como estrategias de revisión de la prescripción (autoevaluación) después de 48 - 72 horas de iniciado el tratamiento. Esta última estrategia consiste en la revisión, por parte del mismo médico prescriptor o equipo tratante, de las indicaciones de antibióticos después de 48 a 72 horas del inicio del tratamiento, cotejando con los resultados de estudios microbiológicos, como cultivos o estudios virales solicitados. En este paso es fundamental la colaboración del equipo PROA, para retroalimentar y colaborar en una adecuada decisión del prescriptor de mantener, ajustar o cambiar la indicación de antimicrobianos una vez que se tenga los estudios microbiológicos y/o cambie la condición clínica del paciente. En cuanto a la dispensación, los antimicrobianos de este grupo no requieren necesariamente ser visados por miembros del equipo PROA, no obstante, se pueden definir actividades de supervisión o evaluaciones retrospectivas del cumplimiento de las guías clínicas locales [12].

Finalmente, los antimicrobianos del grupo Reserva deben tener restricción en el uso. Las estrategias utilizadas para ello corresponden a [12]:

- La prescripción con pre-autorización: los antimicrobianos prescritos deben ser revisados por el equipo PROA previo a su dispensación en farmacia, pudiendo, incluso, limitarse su uso a determinadas indicaciones, síndromes clínicos o poblaciones de pacientes.
- El Tiempo de gracia: los antimicrobianos prescritos por el tratante son despachados libremente desde la farmacia por las primeras 48 o 72 horas. Una vez terminado ese periodo, su continuidad es evaluada por el equipo tratante con los resultados de estudios microbiológicos y la evolución del paciente.
- La revisión después de la prescripción o auditoría prospectiva con retroalimentación: en rondas programadas, los miembros del equipo PROA evalúan las indicaciones de los antimicrobianos y retroalimentan al equipo tratante sobre la

necesidad de suspender, mantener o ajustar el tratamiento antimicrobiano.

Finalmente, es necesario señalar que, tanto la OMS como el MINSAL disponen de protocolos para el tratamiento empírico de infecciones comunes en el ámbito comunitario para contribuir al combate de la RAM, minimizando posibles efectos adversos y basados en la mejor evidencia disponible, los cuales están contenidos en los siguientes documentos:



Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos.

Enlace: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>



Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio.

Enlace: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Orientacion-Tecnica-para-el-uso-de-antibioticos-en-infecciones-comunitarias-de-manejo-ambulatorio-2021.pdf>

De esta manera, el desarrollo de los PROA en hospitales y en la Atención Primaria de Salud, así como la adopción oficial de la clasificación AWaRe, son estrategias que se enmarcan en el Plan Nacional contra la RAM, que contribuyen a regular y monitorizar el uso adecuado de los antimicrobianos. Aún hay desafíos por delante, de modo que, junto con las acciones de concienciación y formación, se deberá continuar reforzando gestiones para controlar el expendio de antimicrobianos, así como su fiscalización en lugares no autorizados como ferias libres, internet y redes sociales.

Tabla 1.

Clasificación AWaRe de los antimicrobianos adaptada para Chile [13].

ACCESO	VIGILANCIA	RESERVA
AMOXICILINA	QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS (EJEMPLO: CIPROFLOXACINO, LEVOFLOXACINO, MOXIFLOXACINO)	CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN
AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO ORAL	CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN (EJEMPLO: CEFUROXIMA)	CEFALOSPORINAS DE QUINTA GENERACIÓN
AMPICILINA	CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN (EJEMPLO: CEFOTAXIMA, CEFTAZIDIMA, CEFTRIAXONA, CEFIXIMA, CEFPODOXIMA)	AZTREONAM
PENICILINA SÓDICA	AZITROMICINA	FOSFOMICINA ENDOVENOSA
PENICILINA BENZATINA	CLARITROMICINA	DAPTOMICINA
CLOXACILINA	CLINDAMICINA	OXAZOLIDONA (LINEZOLID)
FLUCLOXACILINA	DOXICICLINA	POLIMIXINAS (COLISTÍN, POLIMIXINA B)
ERITROMICINA	TEICOPLANINA	CARBAPENÉMICOS (IMPIPENEM, MEROPENEM, ERTAPENEM, CILASTATINA)
CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN (CEFAZOLINA, CEFRADINA, CEFADROXILO)	OTRAS PENICILINAS CON INHIBIDOR DE BETALACTAMASAS (EJEMPLO: PIPERACILINA/TAZOBACTAM; AMPICILINA/SULBACTAM; AMOXICILINA/SULBACTAM; CEFOPERAZONA/SULBACTAM)	CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM
CLORANFENICOL	RIFAMPICINA*	CEFTAZIDIMA - AVIBACTAM
METRONIDAZOL	DAPSONA	ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO ENDOVENOSOS
GENTAMICINA	VANCOMICINA	ANTIFÚNGICOS DE USO SISTÉMICO ENDOVENOSOS
AMIKACINA	ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO ORALES	NUEVOS MEDICAMENTOS QUE SE DESARROLLEN.
NITROFURANTOÍNA	ANTIFÚNGICOS DE USO SISTÉMICO ORALES	
TETRACICLINA	FOSFOMICINA ORAL **	
TRIMETOPRIN SULFAMETOXAZOL	TROMETAMOL ORAL	

* Sólo en casos especiales autorizados por el Programa de Tuberculosis.

**Debe ser utilizado necesariamente bajo guías clínicas para pacientes que tengan ITU por agentes resistentes a otros antimicrobianos y su consumo debe ser vigilado y auditado, al menos retrospectivamente.

Referencias:

1. MINSAL. Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Chile 2021-2025 [Internet]. Santiago, Chile: MINSAL; 2021 [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Plan-Nacional-Contra-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Chile-2021-2025.pdf>
2. del Arco J. Antibióticos: situación actual. Farm Prof. 1 de septiembre de 2014;28(5):29-33.
3. UK Health Security Agency. Antibiotic Guardian. [citado 19 de marzo de 2024]. Antibiotic resistance remains one of the biggest threats facing us today. Disponible en: <https://antibioticguardian.com>
4. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [citado 19 de marzo de 2024]. Resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
5. Camacho Silvas LA. Resistencia bacteriana, una crisis actual. Rev Esp Salud Pública. 97:e202302013.
6. DKV Instituto de la Vida Saludable. La Resistencia a los fármacos antimicrobianos desde la perspectiva «One Health» [Internet]. Ecodes; 2022 [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en: https://ecodes.org/images/que-hacemos/05.Cultura_Sostenibilidad/SALud_medioambiente/2022_Observatorio_Cambio_Climatico_y_Salud.pdf
7. Instituto de Salud Pública, Programa de Control Infecciones Asociadas a la Atención en Salud. Ministerio de Salud. Boletín de Resistencia Antimicrobiana [Internet]. 2022 [citado 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/09/BoletinRAM_FINAL-1-1.pdf
8. Díaz G, Alberto J, Rojas M, Padilla V, Eduardo D, Díaz M, et al. Resistencia bacteriana: organismos del grupo ESKAPE. 2021;41.
9. Cabrera S. Uso racional y responsable de antimicrobianos. Arch Med Interna. junio de 2009;31(2-3):74-80.
10. WHO Antibiotics Portal [Internet]. [citado 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://aware.essentialmeds.org/groups>
11. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 8 de abril de 2024]. 30 p. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/255204>
12. MINSAL. Norma General Técnica N°0210 para la racionalización del uso de antimicrobianos en la Atención Clínica. 1146 2020.
13. Herrera T. Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio [Internet]. Santiago, Chile: MINSAL; 2021 [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Orientacion-Tecnica-para-el-uso-de-antibioticos-en-infecciones-comunitarias-de-manejo-ambulatorio-2021.pdf>
14. Organización Mundial de la Salud. Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos. Infografías en Anexo web [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2023 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1>
15. Guía GLASS para los sistemas nacionales de vigilancia y seguimiento del consumo de antimicrobianos en los hospitales [Internet]. Washington DC: Pan American Health Organization; 2021 [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54978>