

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2915>

## Resistencia antimicrobiana y su impacto en enfermedades infecciosas en la edad pediátrica

### Antimicrobial resistance and its impact on pediatric infectious diseases.

Celia M. Alpuche Aranda, Gabriela Echániz Avilez

#### Resumen

El éxito del descubrimiento y desarrollo de los antimicrobianos es un parteaguas en la medicina moderna, ya que se considera que existe un antes y un después del inicio del uso clínico de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. El tratamiento antibiótico ha tenido un gran impacto en disminuir la morbilidad y mortalidad producida por infecciones susceptibles de ser tratadas, disminuyen el tiempo de enfermedad y las potenciales complicaciones graves que pudieran presentarse. Sin embargo, desde el inicio del uso clínico de antibióticos a finales de la primera mitad del siglo XX, se identificó que había especificidad de los antibióticos para ejercer su acción contra las diferentes bacterias de manera natural (resistencia intrínseca) y aún más, que bacterias que por especie eran previamente sensibles al efecto de un antibiótico, a través del tiempo aparecían como resistentes a los mismos (resistencia adquirida).

**PALABRAS CLAVE:** Antibiótico, antimicrobiano, resistencia antimicrobiana, multidrogaresistente, resistencia adquirida, betalactamasas, carbenemasas.

#### Abstract

The success of the discovery and development of antimicrobials is a milestone in modern medicine since it is considered that there is a before and after the beginning of the clinical use of antibiotics in the treatment of infectious diseases. Antibiotic treatment has had a great impact in reducing morbidity and mortality caused by infections that can be treated, reducing the duration of illness and the potential serious complications that could arise. However, since the beginning of the clinical use of antibiotics at the end of the first half of the 20th century, it was identified that there was specificity of antibiotics to perform their action against different bacteria naturally (intrinsic resistance) and even more so, that bacteria that by species were previously sensitive to the effect of an antibiotic, over time they appeared resistant to them (acquired resistance).

**KEYWORDS:** antibiotic, antimicrobial, antimicrobial resistance, multidrug resistance, acquired resistance, beta-lactamases, carbenemasas.

Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública.

**Recibido:** 24 de abril 2024

**Aceptado:** 21 de mayo 2024

#### Correspondencia

Celia M. Alpuche Aranda  
celia.alpuche@insp.mx

**Este artículo debe citarse como:** Alpuche-Aranda CM, Echániz-Avilez G. Resistencia antimicrobiana y su impacto en enfermedades infecciosas en la edad pediátrica. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 240-251.

## El impacto global de la resistencia Antimicrobiana (RAM)

El tratamiento antibiótico ha tenido un gran impacto en disminuir la morbilidad y mortalidad producida por infecciones susceptibles de ser tratadas, disminuyen el tiempo de enfermedad y las potenciales complicaciones graves que pudieran presentarse.<sup>1</sup> El éxito del descubrimiento y desarrollo de los antimicrobianos es un parteaguas en la medicina moderna, ya que se considera que existe un antes y un después del inicio del uso clínico de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Sin embargo, desde el inicio del uso clínico de antibióticos a finales de la primera mitad del siglo XX, se identificó que había especificidad de los antibióticos para ejercer su acción contra las diferentes bacterias de manera natural (resistencia intrínseca) y aún más, que bacterias que por especie eran previamente sensibles al efecto de un antibiótico, a través del tiempo aparecían como resistentes a los mismos (resistencia adquirida).<sup>1,2</sup>

Algunas especies y géneros bacterianos han desarrollado RAM a ciertos antibióticos de manera más rápida como fue el caso de la resistencia a penicilinas por la producción de penicilinasas por los *Staphylococcus spp* (REF), mientras que otros se han tardado varias décadas en evidenciar estos mecanismos de RAM, como la disminución de susceptibilidad y resistencia a penicilina por la alteración en PBPs como es el caso de *Streptococcus pneumoniae*,<sup>1-3</sup> entre otros.

La realidad es que la RAM se ha desarrollado de manera continua ante cada familia de antibióticos que han surgido en el ámbito clínico y esto se ha hecho más evidente desde la última década del siglo pasado y en los años que van de este siglo XXI.

Estimaciones realizadas describen cerca de 700,000 muertes anuales en el mundo debido a

infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos y 200,000 de estos son en recién nacidos.<sup>4,5</sup> En Estados Unidos de América se estiman 50,000 muertes anuales asociadas a RAM.<sup>6</sup>

Las infecciones por bacterianas resistentes a antibióticos, y particularmente las que son resistentes a diversos tipos de antibióticos conocidas como multidrogo resistentes (MDR) o extensamente resistentes (XDR), se identifican desafortunadamente cada vez con mayor frecuencia. De esta manera, la RAM se ha asociado a una mayor mortalidad, incrementa las estancias hospitalarias y por lo tanto mayores costos de atención médica.<sup>7,8</sup>

Las infecciones bacterianas asociadas a RAM afectan con mayor frecuencia a poblaciones más vulnerables como las edades en los extremos de la vida, individuos inmunocomprometidos y personas con enfermedades crónicas, es decir, aquellas más susceptibles a tener infecciones bacterianas graves. Las infecciones por bacterias MDR o XDR son más frecuentes en las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). Sin embargo, aún en el espectro de infecciones comunitarias, que pueden afectar a cualquier persona dependiendo del grupo de edad, como es el caso de otitis media, sinusitis, algunos casos de diarrea aguda o neumonías, que en algún momento requieren tratamiento antibiótico, se han visto afectadas por el surgimiento de bacterias con RAM a los antibióticos de usos común.<sup>7,8</sup>

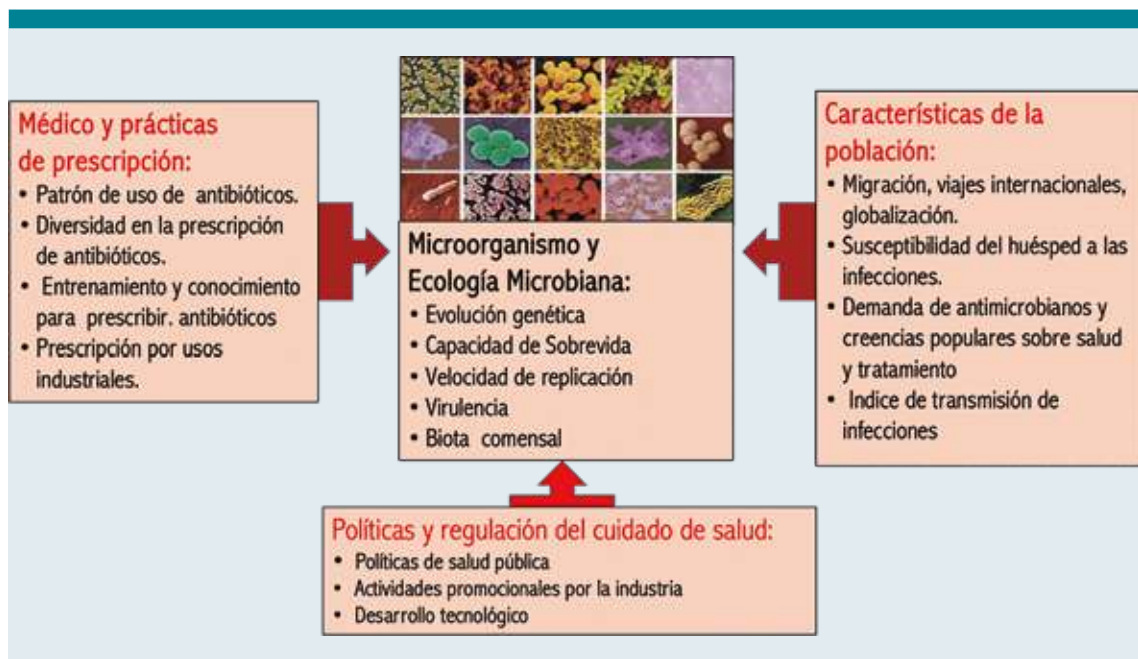
Los determinantes de la aparición y diseminación de RAM, podemos resumirlo en tres eventos: 1) el molecular (genético), debido a las características propias de los microorganismos en este caso de las bacterias, por su gran plasticidad para modificar su material genético o adquirir información genética de manera horizontal, dentro de la cual se puede encontrar información para RAM; 2) el ecológico, que es la presión de selección ejercida por la variedad y cantidad de antibióticos que las bacterias

detectan en el ambiente en que se encuentran, donde se encuentra los patrones de uso de antibióticos incluyendo las prescripción clínica y los usos industriales; 3) el epidemiológico, que consiste en las condiciones que favorecen la presencia de RAM en un bacteria con capacidad de producir infección clínica y de diseminarse y las que favorecen la selección y diseminación de RAM, incluyendo las prácticas y conocimientos sobre prescripción de antibióticos de todos los involucrados en esta competencia, como médicos, veterinarios, odontólogos; la legislación o control en el uso industrial de antibióticos como promotores de crecimiento en ganadería o agricultura. También influye si se cuenta o no con programas de control de infecciones o la disponibilidad o no de programas de uso racional de antibióticos.<sup>9,10</sup> **Figura 1**

El avance y el impacto de RAM ha sido tal, que grupos clínicos, académicos y organiza-

ciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo considera un problema de salud pública mundial. La OMS dedicó el día mundial de la salud en 2011 con un llamado a sus estados miembros a sistematizar la lucha contra la resistencia bacteriana con el lema “si no hay acción ahora no hay cura mañana”.<sup>11</sup>

Como consecuencia, se han propuesto planes globales de vigilancia y combate a RAM pidiendo a los estados miembros que los desarrollen e implementen en sus países.<sup>11</sup> México ha generado un plan oficial de combate a la resistencia bacteriana publicado en el Diario oficial de la Federación en 2018,<sup>12</sup> con una actualización en 2022.<sup>13</sup> No obstante, hasta la actualidad, no contamos con un programa operativo nacional oficial de prevención y control de RAM en México, ni de vigilancia tanto de RAM como de uso de antimicrobianos.



**Figura 1.** Determinantes para la aparición y diseminación de resistencia bacteriana. Adaptado de Harbarth M., Samore MH, EID, 2005:11;794-801.

### El impacto de la resistencia Antimicrobiana en las infecciones bacterianas de la edad pediátrica

La prescripción de antibióticos es muy común en la edad pediátrica, de hecho, son los medicamentos que más se prescriben en este grupo de edad, tanto en infecciones comunitarias como en los casos de hospitalizaciones. Se considera que entre el 20 a 50% de estas prescripciones no son necesarias o son prescritas de manera inadecuada.<sup>14,15</sup>

Estudios utilizando un análisis de prevalencia puntual de antibióticos en hospitales de diversas partes del mundo encontraron una prescripción muy alta de antibióticos de amplio espectro en niños: ceftriaxona en Europa del Este, 31,3%; en Asia, 13,0%, y el sur de Europa del Sur 9,8%; cefepima en América del Norte en 7,8%; y meropenem América Latina en 13,1%. En recién nacidos el uso de antibióticos de amplio espectro fue alarmante en recién nacidos con un 34% global, con variaciones por región 14,2% en África y hasta 68,0% en América Latina. Otro de los hallazgos importantes en esta encuesta fueron la profilaxis quirúrgica prolongada en un 78% en Europa y el 84% América Latina.<sup>16</sup>

El perfil de prescripción de antimicrobianos en niños tiene ciertas diferencias con la prescripción en adultos como es el caso de no poder usar quinolonas o tetraciclinas hasta después de los 12 años de edad, pero otros antibióticos como amoxicilina/clavulanato y macrólidos son utilizados en exceso en la edad pediátrica. También existen algunas particularidades en los perfiles de RAM entre la edad pediátrica y la edad adulta.<sup>17</sup>

La carga de enfermedad por bacterias- RAM en la edad pediátrica se considera un problema de considerable aumento en las últimas décadas a nivel mundial, particularmente en infecciones graves como sepsis, meningitis, o por IAAS.<sup>18</sup>

Un estudio realizado en 2015, por la Red Europea de Vigilancia de Resistencia Bacteriana

(EARS-NET, por las siglas en inglés), estimó carga de enfermedad por infecciones causadas por ocho especies bacterianas aisladas en hemocultivos y de cultivos líquido cefalorraquídeo. Las combinaciones de bacterias y resistencia a los antibióticos incluidas fueron *Acinetobacter spp.* resistente a la colistina, resistente a los carbapenémicos o resistente a múltiples fármacos; *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina; *Escherichia coli* resistente a colistina, resistente a carbapenémicos o resistente a cefalosporinas de tercera generación; *Klebsiella pneumoniae* resistente a colistina, resistente a carbapenémicos o resistente a cefalosporinas de tercera generación; *Pseudomonas aeruginosa* resistente a colistina, resistente a carbapenémicos o resistente a múltiples fármacos; *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA); y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y a los macrólidos. Se incluyeron los cinco tipos de infección: infecciones del torrente sanguíneo (ISB), infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, infecciones del sitio quirúrgico y otras infecciones. Este estudio revela que la mayor carga de enfermedad atribuible a infecciones por estas bacterias RAM en la Unión Europea se encuentra en los niños pequeños y los adultos mayores y con mayor frecuencia relacionados a IAAS.<sup>19</sup>

Otro estudio estimó la carga de enfermedad por infecciones bacterianas RAM en la región de las Américas de la OMS.<sup>20</sup> En este estudio la mortalidad por RAM entre los recién nacidos fueron las más altas observadas entre todos los grupos de edad en varios países, como República Dominicana, Guyana, Haití, Jamaica, Surinam y Venezuela.

De manera similar a la población general la población pediátrica más expuesta a infecciones causadas por bacterias RAM, serán los recién nacidos o lactantes pequeños en particular aquellos con enfermedades de base que los hace más susceptibles a las infecciones, como son las

malformaciones congénitas como las cardíacas y neumopatías o en general lo que predispone a mayores hospitalizaciones y potenciales IAAS, o los inmunocomprometidos.<sup>16, 21</sup>

Entre los retos que la práctica pediátrica ha enfrentado asociada a RAM podemos citar dos casos emblemáticos:

### **Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*.**

Se trata de microorganismo que principalmente causa infecciones adquiridas en la comunidad, con amplio espectro clínico. Es causa común de infecciones pediátricas que se tratan ambulatoriamente como otitis, sinusitis<sup>22</sup> o infecciones sistémicas más graves, como neumonías, meningitis y bacteriemias. (Lynch JP, Zhanel GG. Esta bacteria históricamente se ha considerado una de las causas más importantes de mortalidad en niños menores de 5 años.<sup>23-26</sup> Así mismo, las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son una causa importante de uso de antibióticos a cualquier edad y más en la edad pediátrica.<sup>27,28</sup>

A pesar de que RAM en *S. pneumoniae* fue detectada como disminución de susceptibilidad a la penicilina desde 1967, fue casi dos décadas después cuando se observó el incremento mayor de aislamientos de resistentes a betalactámicos, macrólidos y otros antibióticos. En total, hay más de 2 millones de infecciones por *S. pneumoniae* cada año en los Estados Unidos, lo que resulta en más de 6.000 muertes y 4.000 millones de dólares en costes totales. En más del 30% de las infecciones, las bacterias son resistente a uno o más antibióticos clínicamente relevantes.

La vacunación con la vacuna conjugada con 7, 10, o 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en diversas partes del mundo, ha demostrado la capacidad de disminuir las infecciones graves por esta bacteria hasta en un 70%, pero aún se presentan infecciones por serotipos vacunales en niños no vacunados o con vacunación incompleta. También se ha demostrado la selección

de serotipos no contenidos en estas vacunas que causan infecciones.<sup>28</sup> El uso de vacuna contra *S. pneumoniae* ha tenido un efecto en evitar diseminación de serotipos contenidos en la vacuna de cepas de *S. pneumoniae* RAM-

En el reporte de retos de RAM en los Estados Unidos de 2019 (REF), se describe que las infecciones por *S. pneumoniae* a cualquier edad en los Estados Unidos, producen más de 6,000 muertes y hasta en el 30% de las infecciones con aislamientos, se identifica resistencia a uno o más antibióticos clínicamente relevantes como son betalactámicos incluyendo cefalosporinas de tercera generación, macrólidos, Sulfametoxazol-trimetoprim y tetraciclinas.<sup>6,29</sup> La magnitud de RAM en *S. pneumoniae* varía por tipo de antibióticos y por región geográfica.

Desde luego, el incremento de RAM en *S. pneumoniae* ha tenido repercusiones clínicas, al llegar a fallas de tratamiento en todo el espectro de enfermedad siendo esto de mayor implicación en el caso de infecciones graves como meningitis y bacteriemias. En 2008, se evaluaron y cambiaron los puntos de corte dependiendo si se usaría penicilina como tratamiento ambulatorio (oral) o sistémico (parenteral). Es decir, se definían puntos de corte si la cepa de *S. pneumoniae* era aislada de un caso meningíeo o no meningíeo. De esta forma el valor de corte para definir resistencia intermedia cambió de  $\leq 1$   $\mu\text{g/mL}$  a 4  $\mu\text{g/mL}$ ; y el de resistente cambió de  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$  a  $\geq 8$   $\mu\text{g/mL}$ , porque los puntos de corte anteriores basados en las concentraciones alcanzables de penicilina en el líquido cefalorraquídeo no se correlacionaban con un resultado clínico subóptimo en pacientes con infecciones neumocócicas invasivas no meningíeas.<sup>30</sup>

Desde el punto de vista de tratamiento empírico inicial, el incremento de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilinas modifica el tratamiento de infecciones tan comunes como otitis media aguda en la edad pediátrica, ya que si en la región



geográfica la prevalencia de resistencia era > a 10% se recomendó subir la dosis de amoxicilina de 40/Kg/día, hasta 80 a 90/Kg/día.<sup>31</sup> En el caso de infecciones más graves como meningitis más allá del período neonatal, el incremento de prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* con disminución de susceptibilidad a penicilina (CIM de 0,1–1,0 µg/ mL) o altamente resistente a la penicilina (CIM superior a 1,0 µg/ml) ha llevado a iniciar tratamiento antibiótico empírico con una combinación de antibióticos de muy amplio espectro como es el caso de vancomicina más cefotaxima o ceftriaxona.<sup>32,33</sup>

En el caso de México, el grupo de la Dra. Echániz y col<sup>34</sup> realizaron un análisis de 569 cepas aisladas de líquido ceforraquídeo de pacientes pediátricos con diagnóstico de meningitis reportadas por el sistema de vigilancia para las cepas de *Streptococcus pneumoniae* de GIVEBPVac (Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Bacterias Prevenibles por Vacunación) y muestra un aumento en los niveles de resistencia para penicilina, cefotaxima, eritromicina y trimetoprim/sulfametoxazol en el periodo posterior a la introducción de la vacuna conjugada contra 13 serotipos (VCN13). Este análisis incluye el periodo prevacunal (1993-2007) anterior a la introducción de las vacunas conjugadas, el período vacunal (2008-2011) en el cual se introdujo la primera vacuna conjugada VCN7 en el Programa Universal de Vacunación (PUV) y el período post VCN13 (2012-2023) que incluye la etapa posterior a la introducción en el PUV de la VCN13 que se realizó en el año 2011 con dos dosis primarias a los 2 y 4 meses de edad y un refuerzo al año. Ninguna cepa presenta resistencia a vancomicina.

Los serotipos capsulares de *S. pneumoniae* que mostraron la mayor proporción de resistencia a la penicilina (como indicador de resistencia a los beta-lactámicos) fueron: 19A (23.8%), 23B (14.9%), 15B (8.9%), así como 19F, 23A, 24F y 35B con 4.9% cada uno. El incremento en la

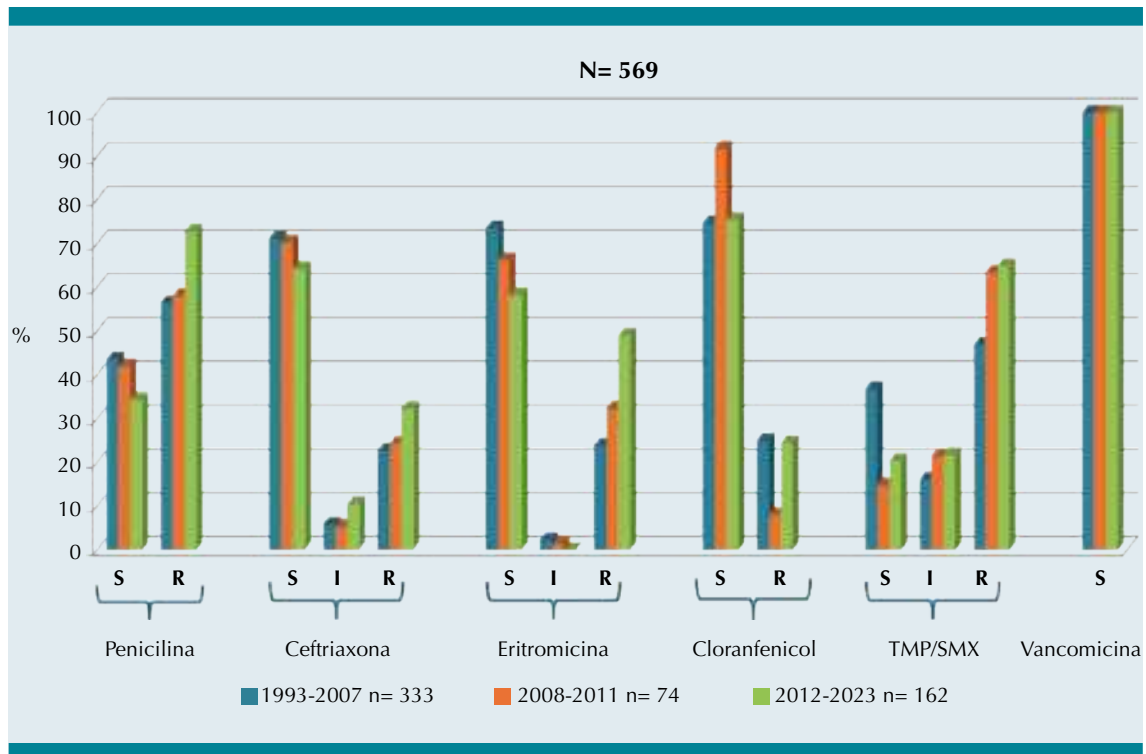
resistencia a penicilina en la etapa posterior a la introducción de las vacunas conjugadas se debió principalmente a la selección del complejo clonal 320 del serotipo 19A distribuido ampliamente en diversas partes del mundo. **Figura 2**

De esta forma, la RAM en *S. pneumoniae* ha tenido un significativo impacto clínico en el tratamiento de infecciones en pediatría, lo que obliga a continuar con la vigilancia estricta de la disminución de serotipos, genotipos de esta bacteria y el perfil de sustentabilidad a antimicrobianos.

**Enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido.** La producción de enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se considera el principal mecanismo de resistencia a las cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactámicos. De todas las enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* son de las principales especies productoras de BLEEs con mayor impacto clínico.<sup>35,36</sup> Lo preocupante es que es frecuente que estas enterobacteriaceae productoras de BLEES se asocien con resistencia a tres o más familias de antibióticos y son consideradas MDR. Lo más común es encontrar estas bacterias causando IAAS y muchas veces se identifican causando brotes hospitalarios con devastadoras consecuencias.<sup>35-37</sup>

La Red Nacional de Seguridad de la Atención Médica de los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) ha reportado que el 4% de las bacterias identificadas en IAAS fueron *E. coli* o *Klebsiella spp* productoras de BLEEs.<sup>37,38</sup> Este tipo de infecciones incrementa las estancias hospitalarias, los costos de hospitalización y la mortalidad.<sup>39,40</sup>

Un reporte de la Red de Vigilancia (TSN) de más de 300 laboratorios de EUA analizó 368,398 aislamientos de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mi-*



**Figura 2.** Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *S. pneumoniae* aisladas de líquido cefalorraquídeo de pacientes pediátricos con meningitis por etapa vacunal (1993-2023). S= Susceptible; I= Intermedia; R= Resistente; TMP/SMX = trimetoprim/sulfametoxazol. Tomado de GIVEBPVac. <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/sireva.html>.

*rabiles*, identificados como causando infecciones en niños y adolescentes menores de 18 años, entre enero de 1999 y diciembre de 2011. De estos el 1,97% (7255) se identificaron como resistentes a cefalosporinas de espectro extendido y el 0,47% (1734) como productores de BLEE y la prevalencia aumentó, respectivamente, del 1,39% y el 0,28% en 1999-2001 al 3% y el 0,92% en 2010-2011. La mayor proporción de aislamientos fue en el grupo de edad de 1 a 5 años. *E. coli* fue la bacteria identificada con mayor frecuencia como productora de BLEE en 65,2%. Entre las BLEE positivas el 74% era resistente a tres o más clases de antibióticos.<sup>41</sup> Poco más de 300,000 fueron casos ambulatorios, el resto eran ingresos hospitalarios y de estos, 6,690 se encontraban en Unidades de Cuidados

Intensivos (UCI); la gran mayoría de los aislamientos fueron de muestras de orina.

Por otra parte, el programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY en Europa, América del Norte y América del Sur (1997-2002) informó que entre niños menores de un 1 año y otro grupo de 1-12 años, la prevalencia de aislados de *Klebsiella spp.* productoras de BLEE de bacteremias fue del 41,7% y 31,3%, respectivamente.<sup>42</sup>

Una revisión sistemática sobre bacteremias causadas por enterobacteriaceas productoras de BLEEs en menores de 19 años, encontró que la prevalencia fue de 9% con un aumento anual de 3.2%. La prevalencia fue mayor en neonatos con un 11%. La mortalidad en recién nacidos

fue del 36 % [IC del 95 %, en comparación con el 18 % [IC del 95 % (15, 22)] entre todos los demás neonatos con bacteremias (P = 0,01).<sup>43</sup>

En México, se ha reportado diversos estudios sobre la elevada prevalencia de enterobacteriaceas productoras de BLEEs como causa de infecciones graves en su mayoría asociadas a IAAS en la edad pediátrica. En un estudio de vigilancia de IAAS, de bacteremias e infecciones urinarias, en un período de 22 meses (2000-2002) en un Hospital General en México, se identificaron 89 casos independientes en los que se pudo aislar *K. pneumoniae*. El 51.2% (49) de los casos ocurrieron en la UCI neonatales (UCIN) y de estos el 72% fueron bacteremias. El 62,2% de las cepas fueron resistentes a cef tazidima, cefotaxima y aztreonam y poco más del 60% fueron MDR. Todos los aislamientos fueron sensibles a carbapenemes.<sup>44</sup> En 2001 se reportaron dos brotes de bacteremias en UCIN de dos diferentes Hospitales Generales, uno de la Ciudad de México<sup>45</sup> y otro de provincia,<sup>46</sup> producidos por *K. pneumoniae* productora de BLEE y MDR, la letalidad fue muy elevada de casi el 60%. Múltiples estudios han descrito la alta prevalencia de 40% o más de producción y caracterización de BLEEs en aislados de enterobacterias como *E. coli*, y *K. pneumoniae* en IAAS y en México, aunque no todos los estudios describen el impacto en la edad pediátrica.<sup>47, 50</sup>

Por otra parte, el reporte de 2023, de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica de México<sup>51</sup> describe que bacterias como *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* son los aislamientos más frecuentes identificados como causa de IAAS en general en nuestro país (**figura 3**).

Cada vez con más frecuencia hay reportes de identificación de portadores de enterobacteriaceas productoras de BLEEs , como fue el caso de Suecia donde identificaron una prevalencia de niños sanos portadores gastrointestinales de estas bacterias, que incremento 2.6% en 2010 a

16.8% en 2016.<sup>52</sup> Otro estudio realizado en EUA identifico en 5% de niños sanos de 4 a 14 años, portadores gastrointestinales (n=519) Enterobacteriaceae productoras de BLEEs.<sup>53</sup>

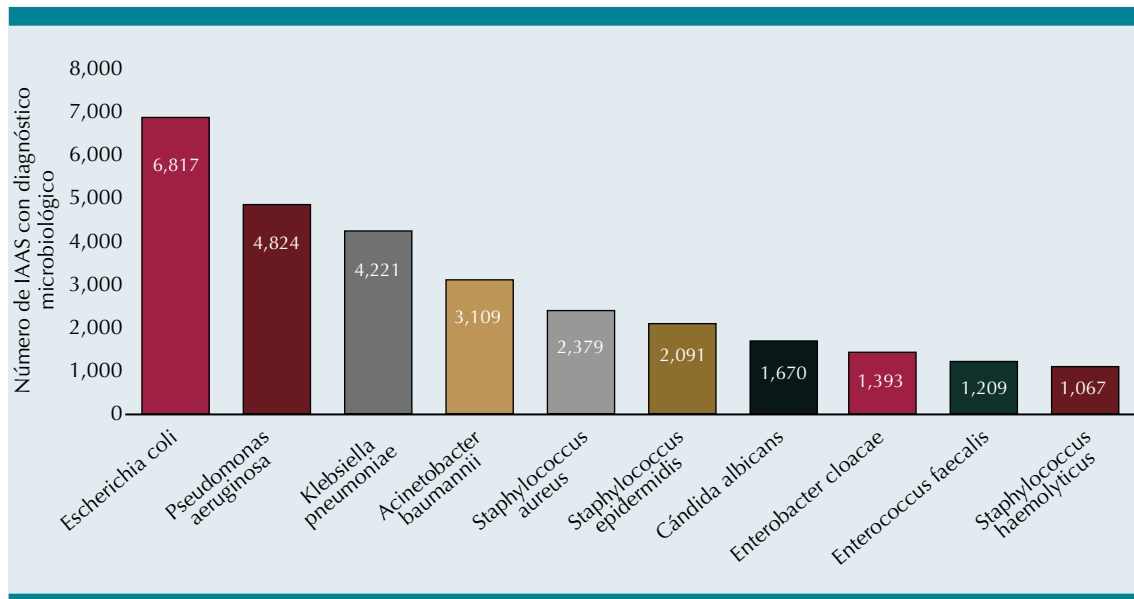
Lo interesante de todos los estudios previos, además de describir la alta prevalencia de producción de BLEEs es la asociación con un perfil MDR con susceptibilidad conservada a carbapenemes. En consecuencia, se ha generalizó la amplia utilización de imipenem y meropenem en esquemas empíricos de inicio en sospecha de sepsis particularmente en IAAS incluyendo en la edad pediátrica de predominio en las UCIN. Esto, ha contribuido a la selección de Enterobacteriaceas productoras de carbapenemasas, desafortunadamente con un perfil XDR, que implica un grave impacto en el tratamiento de infecciones por lo general causando situaciones críticas.<sup>54-56</sup>

En México se han reportado casos de aislamientos de Enterobacteriaceas productoras de carbapenemasas con perfil XDR, de predominio en infecciones por *Acinetobacter baumannii* en pacientes adultos, pero también se ha reportado en poblaciones pediátricas y en *K. pneumoniae*.<sup>57-60</sup>

## ¿QUÉ PODEMOS HACER?

Como bien indica la OMS desde la publicación del Plan Global de Acción Sobre la Resistencia a los antimicrobianos en 2015,<sup>2</sup> hay varios pasos que todos los países deben trabajar con planes acción específicos: 1) mejorar la conciencia y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas; 2) reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación; 3) reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención; 4) utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal;





**Figura 3.** Principales microorganismos aislados causantes de IAAS, notificados en la plataforma de la RHOVE, México, 1ro de enero al 31 de diciembre de 2022. Tomado de: Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) 2022. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología.

5) preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

México ha retomado estas propuestas en los acuerdos publicados sobre combate a la resistencia bacteriana,<sup>12,13</sup> sin embargo, es necesario desarrollar programas específicos que coordinen las acciones que se deben emprender a nivel federal, estatal y municipal e inclusive institucional e individual. Estas acciones deben tener blancos objetivo tanto para tomadores de decisiones en todos los niveles, personal médico y otros profesionales involucrados en la prescripción de antibióticos (veterinarios, odontólogos) pero también mejorar la regulación del uso de antibióticos en la industria. No se puede olvidar que el abordaje de este problema de RAM debe ser multisectorial y la comunicación clara con la población es estratégica.

Es fundamental, la creación oficial de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA)<sup>61</sup> en las instituciones, las cuales deben ser diseñados de acuerdo a las características de cada institución y apoyados por las autoridades, como parte esencial de la operación. Existen diversas herramientas que apoyan como estructurar programas de optimización del uso de antimicrobianos que pueden adaptarse a condiciones locales, entre ellos, manuales de la OMS sobre programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medios,<sup>62</sup> o estar conscientes de la clasificación AWaRe de la OMS<sup>63</sup> que nos permite identificar cuáles son los antibióticos de **Acceso** para mayor uso rutinario, con cuales hay que tener **Precaución** en la prescripción y por último aquellos antibióticos que debemos **Reservar** para tratamientos muy específicos. De esta forma los prescriptores pueden utilizar guías de este tipo que orienten la calidad de la prescripción. Para mantener la gran utilidad clínica

de los antibióticos todos debemos contribuir con acciones claras de prevención.

## REFERENCIAS

- World Health Organization. Antimicrobial Resistance. 21 November 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acceso 5 de marzo 2024.
- World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1). Acceso 5 de marzo de 2024.
- Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., and Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 2018;42: 68–80. doi: 10.1093/femsre/fux053
- The World Health Organization. The fight against Antimicrobial Resistance requires a focus on gender. Overview, How can a gender focus accelerate the fight against AMR? 22 March 2022. <https://www.who.int/europe/publications/item/WHO-EURO-2021-3896-43655-61363>
- Romandini A, Pani A, Schenardi PA, Pattarino GAC, De Giacomo C, Scaglione F. Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Apr 6;10(4):393. doi: 10.3390/antibiotics10040393. PMID: 33917430; PMCID: PMC8067449
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>. Acceso marzo 5 2024.
- O'Neil, J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations / the Review on Antimicrobial Resistance. December 2014. [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf). Acceso marzo 5 2024.
- Fanelli, U.; Chiné, V.; Pappalardo, M.; Gismondi, P.; Esposito, S. Improving the quality of hospital antibiotic use: Impact on multidrug-resistant bacterial infections in children. *Front. Pharmacol.* 2020;11:745.
- Stephan Harbarth\* and Matthew H. Samore† Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control Emerging Infectious Diseases EID, 2005;11;794-801.
- McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5:1033–48.
- World Health Day 201, Urgent action necessary to safeguard drug treatments, 7 April 2011. <https://www.who.int/news/item/07-04-2011-world-health-day-2011>. Acceso 22 de marzo de 2024).
- Diario Oficial de la Federación, SEGOB. ACUERDO por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. 5 de junio del 2018, [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018#gsc.tab=0). Acceso 1 de marzo de 2024
- Diario Oficial de la Federación, SEGOB. ACUERDO que modifica el Anexo Único del diverso por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos, publicado el 5 de junio de 2018. [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5670896&fecha=09/11/2022#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5670896&fecha=09/11/2022#gsc.tab=0). Acceso 1 de marzo de 2024.
- Tersigni, C., Venturini, E., Montagnani, C., Chiappini, E., de Martino, M., & Galli, L. (2019). Antimicrobial stewardship in children: more shadows than lights? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 17(11), 871–876. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1686355>
- Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, Sharland M, Huebner J, Zingg W. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2018 Jun;99(2):117-123. doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.003. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28807835.
- Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H; ARPEC project group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Apr;71(4):1106-17. doi: 10.1093/jac/dkv418. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26747104.
- Aguilera-Alonso D, It Is time for pediatric antimicrobial stewardship programs. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2021;39(3):113–114.
- Pana ZD, El-Shabrawi M, Sultan MA, Murray T, Alam A, Yewale V, Dharmapalan D, Klein JD, Haddad J, Thacker N, Pulungan AB, Hadjipanayis A. Fighting the hidden pandemic of antimicrobial resistance in paediatrics: recommendations from the International Pediatric Association. *BMJ Paediatr Open.* 2023 Jul;7(1):e002084. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002084. PMID: 37500294; PMCID: PMC10387713.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, et al; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jan;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30409683; PMCID: PMC6300481
- Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *The Lancet Regional Health - Americas* 2023;25:100561 Published Online 8 August 2023 <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100561>
- Domo, D., & Woogeng IN. Surveillance of the Impact of Antimicrobial Resistant infections in Immunosuppressed Children's therapy: A systematic review. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2023.04.14.23288454>.

22. Wald ER. Acute Otitis Media and Acute Bacterial Sinusitis. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(S4):S277–S283. doi: 10.1093/cid/cir042.
23. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology, Risk Factors, and Strategies for Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:189-209. doi: 10.1055/s-0029-1202938.
24. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:144–154. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7.
25. Walker CLF, Rudan I, Liu L. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381:1405–1416. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6
26. Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff, WP. Et al. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Microbe*. 2021 Sep; 2(9): e450–e460. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00064-1.
27. Buckley BS, Henschke N, Bergman H. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1213–1225. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.030.
28. Lewnard, J.A., Lo, N.C., Arinaminpathy, N. et al. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries. *Nature* 581, 94–99 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2238-4>.
29. Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, et al. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Microbe*. 2021 Sep; 2(9): e450–e460. Published online 2021 Sep. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00064-1
30. Centers for Disease Control and Prevention Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*—United States, 2006–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008;57:1353-1355.
31. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):e72-e112. doi: 10.1093/cid/cir1043. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22438350.
32. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267-84. doi: 10.1086/425368. Epub 2004 Oct 6. PMID: 15494903.
33. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
34. GIVEBPVac. <https://www.insp.mx/lineas-de-investigacion/medicamentos-en-salud-publica/sireva.html>.
35. Jacoby GA, Medeiros A. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1697–704.
36. Jacoby GA. Extended spectrum beta-lactamases and other enzymes provided resistance to oximino-beta lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:875–87. doi: 10.1016/S0891-5520(05)70395-0
37. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2): S94–S103. doi: 10.1086/320182 .
38. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jan;34(1):1-14. doi: 10.1086/668770. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23221186.
39. Stone PW, Gupta A, Loughrey M, Della-Latta P, Cimiotti J, Larson E, Rubenstein D, Saiman L. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Aug;24(8):601-6. doi: 10.1086/502253. PMID: 12940582.
40. Ramphal R. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: Current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42(suppl 4): S164–72. doi: 10.1086/500663
41. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R; CDC Epicenters Prevention Program. Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999–2011. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Dec;3(4):320-8. doi: 10.1093/jpids/piu010. Epub 2014 Mar 19. PMID: 26625452.
42. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50: 59–69. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.05.003.
43. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(1): e0171216. doi:10.1371/journal.pone.0171216.
44. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Carlos A, Daza C, Perez-Prado MC, Salcido L, Santos JJ, Alpuche-Aranda CM. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and

- TLA-1 genes. Clin Infect Dis. 2004 Apr 15;38(8):1067-74. doi: 10.1086/382354. Epub 2004 Mar 24. PMID: 15095209.
45. Gonzalez-Vertiz A, Alcantar-Curiel D, Cuahtli M, Daza C, Gayosso C, Solache G, Horta C, Mejia F, Santos JI, Alpuche-Aranda C. Multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing an outbreak of nosocomial bloodstream infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Nov;22(11):723-5. doi: 10.1086/501854. PMID: 11842996.
  46. Martinez-Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, Alcantar-Curiel D, Gayosso C, Daza C, Mijares C, Tinoco JC, Santos JI. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a newborn intensive care unit by multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: high impact on mortality. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Nov;22(11):725-8. doi: 10.1086/501855. PMID: 11842997.
  47. Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza-Ramos U, Velázquez M, Miranda G, Leaños B, Solórzano F, Echániz G. Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. J Clin Microbiol. 2001 Sep;39(9):3193-6. doi: 10.1128/JCM.39.9.3193-3196.2001. PMID: 11526149; PMCID: PMC88317.
  48. Silva J, Aguilar C, Becerra Z, Lopez-Antunano F, García A R. Extended- spectrum beta-lactamase in clinical isolates of enterobacteria in México. Microb Drug Resist **1999**; 5(3):189-93.
  49. Miranda-Romero, AL., Silva-Sanchez, J., Garza-Ramos, U. Molecular characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from hospital- and community-acquired infections in NW Mexico. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;87(1):49-52. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.006>
  50. Barrios H, Garza-Ramos U, Mejia-Miranda I, Reyna-Flores F, Sánchez-Pérez A, et al; Bacterial Resistance Consortium. ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: The most prevalent clinical isolates obtained between 2005 and 2012 in Mexico. J Glob Antimicrob Resist. 2017 Sep;10:243-246. doi: 10.1016/j.jgar.2017.06.008. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28739224.
  51. Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) 2022. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) 2022. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Acceso 8 de abril de 2024.
  52. Kaarme J, Riedel H, Schaal W, Yin H, Nevés T, Melhus Å. Rapid Increase in Carriage Rates of Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in Healthy Preschool Children, Sweden. Emerg Infect Dis. 2018 Oct;24(10):1874-1881. doi: 10.3201/eid2410.171842. PMID: 30226162; PMCID: PMC6154144.
  53. Islam S, Selvarangan R, Kanwar N, McHenry R, Chappell JD, Halasa N, Wikswo ME, Payne DC, Azimi PH, McDonald LC, Gomez-Duarte OG. Intestinal Carriage of Third-Generation Cephalosporin-Resistant and Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Healthy US Children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018 Aug 17;7(3):234-240. doi: 10.1093/jpids/pix045. PMID: 28992133; PMCID: PMC5820225.
  54. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. The Journal of Infectious Diseases. 2017;215(suppl\_1):S28-S36. doi:10.1093/infdis/jiw282.
  55. Chiotos K., Tamma PD., Flett KB., Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children. Antimicrob Agents Chemother, 2017;61:e01440-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01440-17>.
  56. Logan, LK. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Emerging Problem in Children. Clinical Infectious Diseases, 2012;55 (6), 15:852-859, 859 <https://doi.org/10.1093/cid/cis543>
  57. Torres-Gonzalez, P., Cervera-Hernandez, ME., Niembro-Ortega, MD., et al. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. PLoS ONE, 2015;10(10): e0139883. doi:10.1371/journal.pone.0139883
  58. Alcantar-Curiel MD., Garcia-Torres LF., Gonzalez-Chavez MI., Morfin OR, Gayosso Vazquez C. et al. Molecular Mechanisms Associated with Nosocomial Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Mexico. Archives of Medical Research, 2014;45:53e560. DOI:10.1016/j.arcmed.2014.10.006.
  59. Cruz-López F., Rincón-Zuno J., Morfin-Otero R., Rodríguez-Noriega Eduardo, Corte-Rojas RE., Feliciano-Guzman JM., et al. Drug Resistance Analysis of Pathogens Isolated from Pediatric Patients in Mexico, J Pediatr Infect Dis **2023**;18(06): 273-282 DOI: 10.1055/s-0043-1771528.
  60. Bocanegra-Ibarias P, Garza-González E, Padilla-Orozco M, Mendoza-Olazarán S, Pérez-Alba E, et al The successful containment of a hospital outbreak caused by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST307 using active surveillance. PLoS One. 2019 Feb 13;14(2):e0209609. doi: 10.1371/journal.pone.0209609. PMID: 30759100; PMCID: PMC6373926.
  61. Organización Panamericana de la Salud. Es fundamental la implementación de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA). 17 de Noviembre de 2021. <https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2021-es-fundamental-implementacion-programas-optimizacion-antimicrobianos-proa>.
  62. World health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit. 2020. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/335947/9789240003057-spa.pdf?sequence=1>. Acceso 8 de abril de 2024.
  63. World health Organization. Guía AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos. Infografías en Anexo web. 2022. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acceso 8 de abril de 2024.