

Karbapenem motako antibiotikoekiko erresistentzien garapenean inplikaturako faktoreak

Factors involved in the development of carbapenem resistance

Nerea Bustillo Agote¹, Miren Basaras Ibarzabal²

¹Basurtuko Unibertsitate Ospitalea, Pneumologia

²Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea
Euskal Herriko Unibertsitatea

nerea.bustilloagote@osakidetza.eus

Laburpena

Osasunaren Mundu Erakundeak ezarritako 10 erronken artean helburu nagusietako bat da *Enterobacteriaceae* familiako hainbat espezie (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia* spp. eta *Proteus* spp. printzipalki), *Pseudomonas aeruginosa* eta *Acinetobacter baumannii* bakterioek karbapenem antibiotikoekiko garatzen ari diren erresistentzien agerpena etetea. Horretarako funtsezkoa da erresistentzia-mekanismoen eta inplikaturako faktore desberdinen ikerketa. Lan hau metodologia kuantitatibo batean oinarrituko da. 2010-2020 bitarteko zenbait datu-base aztertuko dira Europako 30 herrialdetan, urtez urteko konparazioa eginez karbapenem antibiotikoekiko erresistentzietan inplikaturako faktoreen inguruan. Horien artean honako hauek aurki daitezke: erresistentzia-mekanismoak biologia eta genomikaren aldetik, erresistentzia-tasen eta antibiotiko desberdinen kontsumoaren analisia Europa mailako herrialdeetan, biztanleria-mugimenduen eragina eta, azkenik, ingurumeneko hainbat faktoreren garrantzia (klima, elikagaien industria, abeltzaintza, agronomia eta pizsikultura, besteak beste). Inpaktu sozioekonomikoa aztertuta, argi dago karbapenem antibiotikoekiko erresistentzien garapena mundu osoarako kezka-arrazoia dela. 2017. urtean jada, horren ondoriozko gastua mundu osoan zehar 94 bilioi euro ingurukoa izan zela estimatu zen. Gaur egun, Europa mailan, 33.000 heriotza erregistratu dira. 2050. urterako 50 milioi heriotza inguru estimatzen dira mundu osoan zehar. Karbapenemak espektro zabaleko antibiotiko betalaktamikoak dira eta bakterio erresistenteek eragindako infekzioei aurre egiteko arsenal terapeutikoan azken lerroa osatzen dute, polimixinekin batera. Antibiotikoen gehiegizko erabilera eta tratamendu desegokiak erresistentzien areagotzearen erantzule garrantzitsuak dira, bai ospitale-mailan baita abeltzaintza bezalako industrietan ere. Biztanleria-mugimenduek bestalde, eragin nabarmena izan dute espezie erresistenteak suspertzen. Ikerketa honen helburua da erresistentzia-tasak geldiarazteko zuzenbide okerrak hautematea eta proposamen berriak ezagutzera ematea.

Gako-hitzak: *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenem antibiotikoekiko erresistentziak, antibiotikoen kontsumoa, erresistentzia-tasak.

Abstract

Curbing the resistance to carbapenem antibiotics in bacteria of the Enterobacteriaceae family (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Serratia spp. and Proteus spp. predominantly), Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii is among the 10 challenges set by the World Health Organization. Research on resistance mechanisms and the factors involved is essential to stop the development of these species. This study will be based on a quantitative methodology, based on the statistical analysis of data collected from 2010 to 2020 in 30 European countries about the different factors involved: biological and genomic resistance mechanisms, analysis of resistance rates and antibiotics consumption, the influence of population movements, and finally, environmental factors (climate, food industry, animal husbandry, agronomy and fish farming). From a socio-economic point

Nerea Bustillo eta Miren Basaras

of view, it can be stated that the development of resistance to carbapenems is a globally extended concern. In 2017, the resulting expenditure was estimated at around 94 billion dollars worldwide. Currently, at European level, 33.000 deaths have been recorded. By 2050, an estimated 50 million deaths are expected worldwide. Carbapenems and polymyxins are broad-spectrum beta-lactam antibiotics, used to combat infections caused by resistant bacteria. The overuse of antibiotics and inappropriate treatments are major contributors to increase in resistances, both at hospital level and in industries such as animal husbandry. Population movements have had also a significant influence on the recovery of resistance species. The aim of this research study is not only to detect erroneous commands to curb resistance rates but also to make known new proposals for future investigations.

Keywords: Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, carbapenem resistance, antibiotic consumption, resistance-tases.

Laburdurak

- OME: Osasunaren Mundu Erakundea
- MRSA: *Staphylococcus aureus* metizilinarekiko erresistentea
- PBP: Penizilina Finkatzeko Proteina
- INSHT: Laneko Segurtasun eta Osasunaren Institutu Nazionala
- ECDC: Gaixotasunen Prebentzio eta Kontrolerako Europako Zentroa
- ESVAC: Europako Albaitaritzako Antimikrobianoaren Kontsumoaren Zaintza

Bidalia:22/01/26

Onartua:22/02/07

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2022.419>

1. Sarrera eta helburuak

Osasunaren Mundu Erakundeak (OME) argitaratutako azken datuen arabera *Enterobacteriaceae* familiako hainbat espezie (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia* spp. eta *Proteus* spp. printzipalki) eta *Pseudomonas aeruginosa* eta *Acinetobacter baumannii* bakterioak dira, antibiotikoen erresistentzien arloan, arrisku kritikoenean daudenak (1. taula). OMEak ezarritako hamar erronken artean helburu nagusietako bat da espezie horiek karbapenem motako antibiotikoekiko garatzen ari diren erresistentzien agerpena ikertzea eta etetea. Beraz, helburu hori osasun globalerako kezka eta alarma-arrazoi bat da [1-3].

1. taula. Mikroorganismoen lehentasun-maila ikerketa eta garapenerako, OMEren arabera. Lehentasun-mailak: kritikoa, altua eta erdi-mailakoa dira [3].

LEHEN MAILAKO LEHENTASUNA: Kritikoak
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacter baumannii</i>, karbapenemekiko erresistenteak. - <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, karbapenemekiko erresistenteak. - <i>Enterobacteriaceae</i> spp., karbapenemekiko erresistenteak eta espektrio zabaleko betalaktamasa ekoizleak.
BIGARREN MAILAKO LEHENTASUNA: Maila altukoak
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Enterococcus faecium</i>, bankomizinarekiko erresistentea. - <i>Staphylococcus aureus</i>, metizilinarekiko erresistenteak (MRSA) eta erdi sentzibilizatuak eta bankomizinarekiko erresistenteak. - <i>Helicobacter pylori</i>, klaritromizinarekiko erresistenteak. - <i>Campylobacter</i> spp., fluorkinolonekiko erresistenteak. - <i>Salmonella</i> spp., fluorkinolonekiko erresistenteak. - <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, zefalosporinekiko eta fluorkinolonekiko erresistenteak.
HIRUGARREN MAILAKO LEHENTASUNA: Erdi-mailakoak
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i>, penizilinarekiko erresistenteak. - <i>Haemophilus influenzae</i>, anpizilinarekiko erresistenteak. - <i>Shigella</i> spp., fluorkinolonekiko erresistenteak.

Zefalosporinekiko erresistenteak ziren enterobakterioen agerpenarekin batera, antibiotiko karbapenemikoen erabilera areagotu zen. 2010ean karbapenemekiko erresistentzia-tasak ez ziren hain nabarmenak, seguruenik, Europako Medikamentuen Agentziak haien erabilera baimendu zuenetik ez zelako luze igaro. Aitzitik, lehen karbapenemasak (karbapenemekiko erresistentzia-mekanismo printzipalena) bazeuden erregistratuak jada 1980an Japonian, *Aeromonas hydrophila* anduian. Erresistentzia-agerraldiak izaera lokalekoak eta ospitale-mailakoak izaten ziren. Hala ere, Japonian ez ezik, Grezian eta beste hainbat ospitalean ere erresistentzia horiek izaera endemikoa bazuten ordurako [4].

Gaur egun, Gaixotasunen Prebentzio eta Kontrolerako Europako Zentroak (ECDC) hainbat protokolo sorta garatu ditu antibiotikoen gestioa hobetzeko asmoarekin, esaterako, karbapenemen eta kolistinen aurkako erresistentziak enterobakterioetan hautemateko eta ezaugarritzeko zaintza-programa, *CCRE survey* [5].

Zoritxarrez, antibiotikoekiko erresistentzien garrantzia ondo irudikatzeko modu on bat talsa ekonomikoaren analisia da. 2017. urtean jada, horren ondoriozko gastua mundu osoan zehar 94 bilioi euro ingurukoa izan zela estimatu zen. Gaur egun, Europa mailan, 33.000 heriotza erregistratu dira. 2050. urterako 50 milioi heriotza inguru estimatzen dira mundu osoan zehar, Afrikan aurreikusten delarik inpaktu handiena [6,7].

Antibiotikoekiko erresistentziek jatorri intrintsekoa edo estrintsekoa izan dezakete. Bigarrenek ingurumeneko anduian edota inplikazio klinikoko anduian izan dezakete beren jatorria.

Mekanismo ezberdinen artean aipagarrienak honakoak dira: betalaktamasen produkzioaren bidezko antibiotikoen inaktibazioa, mutazioak porinetan, farmakoen ituen aldakuntza (Penizilina Finkatzeko Proteinen aldakuntza —PBP—), mintz-iragazkortasunean aldaketak eta efluxu-bonben ekoizpena.

Karbapenemasak hainbat azpimota molekularretan sailkatzen dira Ambler-en sailkapenaren bidez: Metalo- β -laktamasak B azpitalde molekularreko karbapenemasak dira eta Serina- β -laktamasak A, C eta D azpitalde molekularretako karbapenemasak. Horiek kodifikatzen dituzten geneak cassette-etan aurki daitezke, integroien, transposoien, plasmidoen eta abarren barruan, transferigarriak izan daitezkeelarik. Era berean, kromosomikoak ere izan daitezke, erresistentzia-mekanismo intrintsekoetan inplikatuak [6].

B azpitalde molekularreko karbapenemasek barriadura-maila desberdina dute ezaugarri aipagarri bezala. Esaterako, IMP eta VIM deituriko karbapenemasek barriadura globala erakusten dute, IMP-1 delarik kezkarriena, zeren betalaktamiko guztiekiko erresistentzia garatzeko gaitasuna ematen baitu (aztreonam antibiotikoa salbuespen) [8]. Barriadura lokalagoa dutenen artean GIM, SMP, SIM eta NDM-1 aurki daitezke. 1 motako New Delhi Metalo- β -laktamasa (NDM-1) kezka-arrazoi nagusietakoa da, turismoa eta agronomia bektore nagusi izanik, Europa eta Amerikako Estatu Batuetara iristeko gai izan baita [6].

D azpitalde molekularreko karbapenemasetan, oxaziklinasak (OXA) dira nabarmen. Karbapenemekiko aktibitatea jatorriz ahula izan arren, osasun-arazo global bat dira, beren mutazio-gaitasun altuagatik espektra azkar zabaltzeko gaitasuna erakusten dutelako [6]. Karbapenemasa hauek *Pseudomonas aeruginosa* eta *Acinetobacter baumannii* anduietan ugariak badira ere, paradoxikoki, enterobakterioetan erakusten dute beren mutazio-gaitasun altuena. D motako karbapenemasek artean barriadura-gaitasun desberdina dutela ere aurkitu izan da: OXA-23k eta OXA-58k izaera globala dute eta OXA-24k eta OXA-48k izaera lokala, esaterako [6].

A karbapenemasek azpitaldean, jatorri intrintsekoa dutenak eta estrintsekoa dutenak bereiz daitezke. Azken horien barnean, KPC karbapenemasak daude, kezkarrietarikoak izanik, *Klebsiella pneumoniae* anduietan bereziki.

Azkenik, C motako karbapenemasak antibiotiko karbapenemiko indartsuenak ere hidrolizatzen dituztenak dira. AmpC betalaktamasak dira hauetan bereizgarri, eta biofilmen sorreraren duten inplikazioagatik nabarmentzen dira [6,8].

Beste erresistentzia-mekanismo ezagun bat porinen mutazioa da, baita horien modulazioa ere. Halakoak jasaten dituzten anduiek ez dute, oro har, horiek transmititzeko gaitasuna izaten, baina lokalki haz daitezke eta ospitaleetan agerraldiak eman. Bestalde, urrunera ailegatzeko gaitasuna izango dute biztanleria-mugimenduen bidez [6, 9].

Amaitzeko, beste erresistentzia-mekanismo garrantzitsu bat Penizilina Finkatzeko Proteinen aldaketa da, hots, farmakoaren ituen aldaketa. Ikertu denez, pisu molekular altuko PBPekiko afinitatea (PBP 1a, 1b, 2 eta 3 kasu) eta farmakoaren gaitasun bakterizida zuzenki proportzionalak dira. Zenbat eta pisu molekular altuagoa izan, azkarrago gertatuko da bakteriolisia. Gainera, bakterioen PBP desberdinekiko afinitateak farmakoaren potentzia eta espektra zehazten dituela ikertu da, farmako bakoitzaren aktibitate intrintsekoa eta potentzia bakterio bakoitzaren afinitatearen arabera zehaztuko delarik [6].

Lan honen helburua da Europa mailan antibiotikoen kontsumoa aztertzea 2010etik 2020ra erregistratutako karbapenem antibiotikoekiko erresistentzia-tasen analisia eginez eta haien garapenean eragina izan duten faktore desberdinen azterketen sintesia azalduz (biztanleria-mugimenduak eta ingurumeneko faktoreak).

2. Material eta metodoak

Hamar urtera atzera begirako ikerketa honetan (2010-2020), antibiotikoekiko erresistentzietan inplikaturiko faktore desberdinak aztertu dira eta analisi bibliografiko bat egin da SCOPUS, Web of

Science eta PubMed plataformek eta OMEk eta INSHTk argitaratutako datuak erabiliz, ECDCko zaintza-atlasekin batera.

Erresistentzia-tasen analisirako, ECDCk 2005. urtetik lantzen dituen Gaixotasun Infekziosoen Zaintza Atlasak erabili dira *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* eta *Acinetobacter baumannii* anduien datuak aztertzeko 2010etik 2020ra Europako 30 herrialdetan [10]. Fluorkinolonen 3. belaunaldiko zefalosporinen eta aminoglukosidoen egoera orokorra ere aztertu da, Espainiako egoerarekin batera.

Europar azken hamarkadan egin den antibiotikoen kontsumoa ikertzeko, ECDCko web-orrian 2011. urtetik gaur egunera arte argitaratutako Urteko Txosten Epidemiologikoak aztertu dira, Europar Batasunean eta Gune Ekonomiko Europarrean zehazki [7, 11, 12, 13].

Biztanleria-mugimenduen azterketa egiteko 2010. eta 2020. urteetako Migrazioari buruzko Munduko Txostenak aztertu dira [14, 15].

Azkenik, ingurumeneko faktoreen analisisian, Europako Albaitarien Antimikrobiano Kontsumoaren Zaintzak (ESVAC) argitaratutako adierazpenak [16, 17], Gaixotasunen Dinamika, Ekonomia eta Politikarako Zentroaren atlasak [18] eta Göttingen-eko Zentro Mediko Unibertsarioak 2019an Gaixotasun Infekziosoen eta Mikrobiologia Klinikoaren 29. Kongresu Medikoan argitaratutako ikerketa erabili dira [19].

3. Emaitzak eta eztabaida

3.1. Erresistentzia-tasak Europar 2010-2020 tartean

3.1.1. *Escherichia coli*

Europa mailan karbapenemekiko erresistenteak diren *E. coli* anduiak ez dute tasa nabarmenik erakusten. 2010etik 2020ra tasa altuenak erakutsi dituzten 4 herrialdeak Grezia, Bulgaria, Errumania eta Italia izan dira (1. irudia). Espainia mailan, ez da karbapenemekiko erresistentzia nabarmenik aurkitu. 2019. urtean % 2,2ko portzentajeak erregistratu ziren eta 2020ko azken erregistroan % 0,4ko balioak [10].

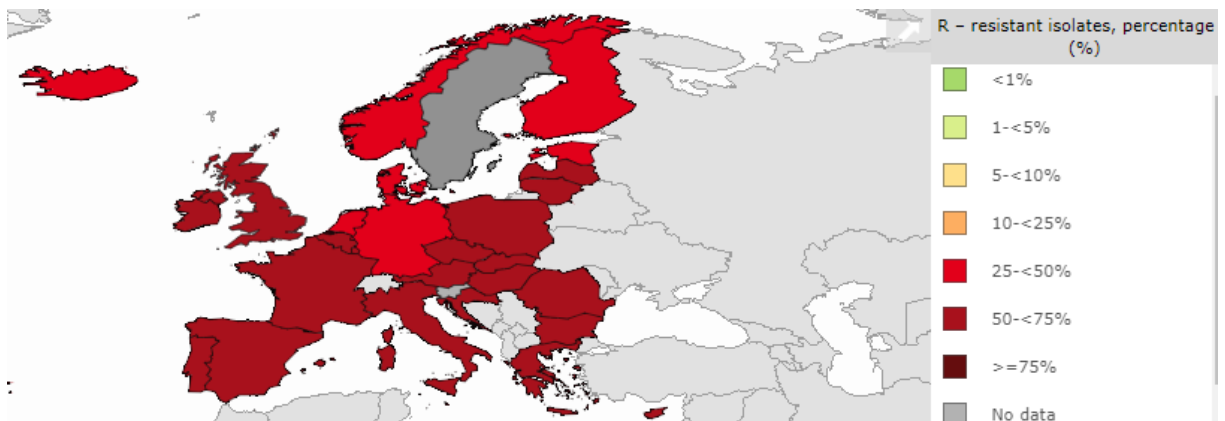
1. irudia. Karbapenemekiko erresistenteak diren *E. coli* anduien erresistentzia-tasa altuko herrialdeak 2010-2020 tartean.



(Datu-basea: ECDCko Gaixotasun Infekziosoen Zaintza Atlasak).

E. coli anduietan arrisku altuena erakusten duten antibiotikoak aminopenizilinak dira, non 30 herrialdeetatik 21ek % 50-75 bitarteko erresistentzia-tasak erakusten dituzten. 2010. urtean Irlandan (% 67,6) eta Italian (% 64,5) jaso ziren datu altuenak, eta baxuenak, 2020. urtean Finlandian (% 34,1) eta Norvegian (% 39,8) [10] (2. irudia).

2. irudia. Aminopenizilinekiko erresistenteak diren *E. coli* anduien erresistentzia-tasak 2018an



(Datu-basea: ECDCko Gaixotasun Infekziosoen Zaintza Atlas).

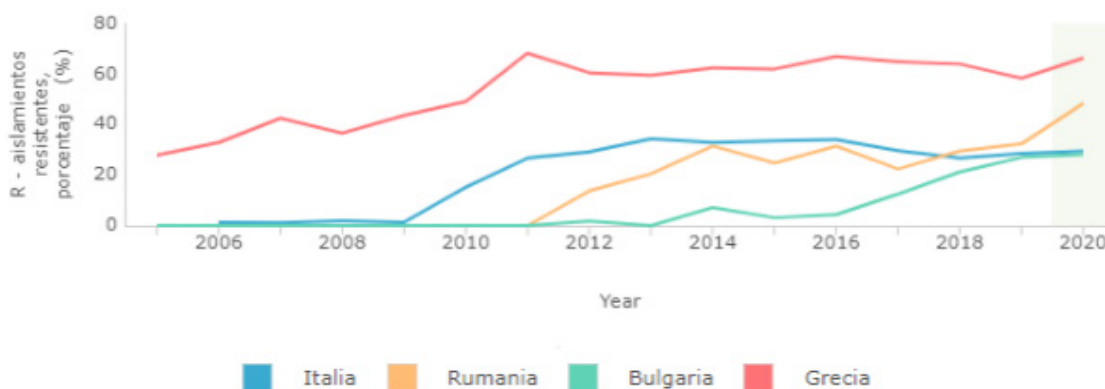
E. coli anduien artean, fluorkinolonekiko eta 3. belaunaldiko zefalosporinekiko erresistentzia-tasek alarma piztu dute, Mediterraneoan eta Europa ekialdeko herrialdeetan bereziki [10].

Enterobakterio horien artean karbapenemikoekiko erresistentziak oraindik kezkarriak ez diren arren, erresistentzia-mekanismoak transmititzeko ahalmena dutela jakinda eta farmako hauen artean gertatzen diren zeharkako erresistentziak ezagututa, ohartarazi nahi da 2. irudian islatzen den egoera karbapenemikoen etorkizuna izan litekeela.

3.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

Europako Gaixotasun Infekziosoen Zaintza Atlasak 2020an egindako azken erregistroan, deigarria da bakterio honen analisisan aurkitutako heterogeneotasuna. Greziak, Errumaniak, Italiak eta Bulgariak karbapenemikiko erresistentzia altuenak lortu dituzte % 66,3, % 48,3, % 29,5 eta % 28,1eko portzentajeekin, hurrenez hurren. Horien artean Greziak erregistratu ditu balio altuenak hasieratik, 2011 urtean % 68,2raino iritsi zelarik, antzeko portzentajeak mantenduz gaur egun arte (3. irudia). Bestalde, Europako iparraldea eta erdigunea aztertzen baditugu, herrialde gehieneko datuak % 1 baino baxuagoak dira [10].

3. irudia. Karbapenemikiko erresistenteak diren *K. pneumoniae* anduien erresistentzia-tasa altuko herrialdeak 2010-2020 tartean



(Datu-basea: ECDCko Gaixotasun Infekziosoen Zaintza Atlasa).

Badirudi, biztanleria-mugimenduen, klimaren, higie-ne eta osasun-kalitatearen eta agronomia zein bestelako elikagai-industrietan egindako antibiotiko-kontsumoaren eraginak azal dezakeela herrialde zehatz hauetan erresistentzia-tasak hain nabarmenak izatea.

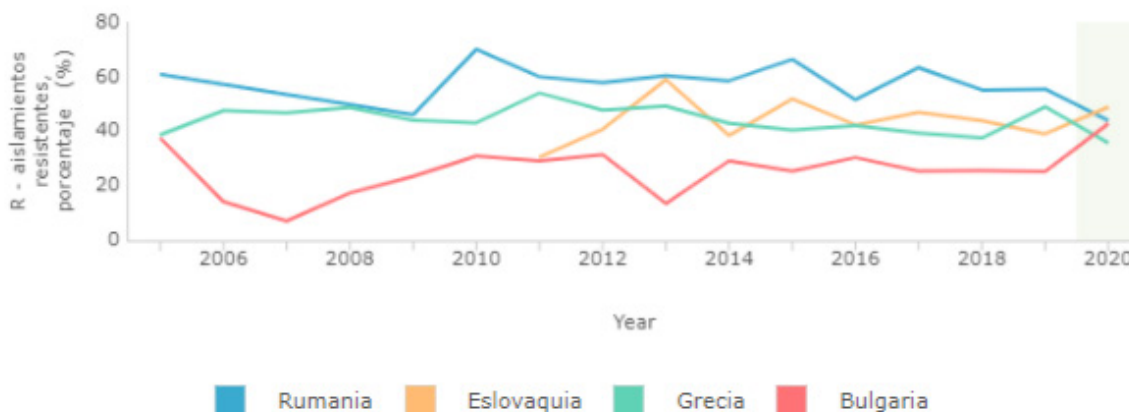
Oro har, enterobakterio hauen erresistentzia-tasa altuenak fluorkinolonen aurrean agertzen dira (8 herrialdetan % 50-66 bitarteko erresistentzia-tasak erregistratu direlarik —Grezia lehenengo postuan—). Beste 16 herrialdetan, hots, Europako herrialdeen erdietan, % 25 baino gehiagoko erresistentzia-tasak jaso dira. Hirugarren belaunaldiko zefalosporinekiko erresistentzia-tasak aminopenizilinekiko erresistentzia-tasak baino nabariagok dira. Antibiotiko karbapenemikoei bide berdina aurreikusten zaie esku hartu ezean [10].

Espainiaren egoera ez da larria antibiotiko karbapenemikoen aurrean, % 4,7ko portzentajeak erregistratu direlako 2020an. Baina 2010ean erresistentzia-tasa % 0 zela kontuan hartuta eta Europako gainerako eskualdeen egoera kontuan hartuta, neurriak garaiz hartzea komenigarria litzateke.

3.1.3. Pseudomonas aeruginosa

Karbapenemikiko erresistentziek banaketa homogenea aurkezten dute, Europako ekialdean bereziki. 2010-2020 tartean erresistentzia-tasa altuenak aurkeztu dituzten 4 herrialdeak Errumania, Eslovakia, Grezia eta Bulgaria izan dira, gorabehera txikiak izan ezik, urtez urteko batez besteko joera nahiko lineala izan delarik [10] (4. irudia).

4. irudia. Karbapenemikiko erresistenteak diren *P. aeruginosa* anduien erresistentzia-tasa altuko herrialdeak 2010-2020 tartean.



(Datu-basea: ECDCko Gaixotasun Infekziosoen Zaintza Atlasa).

Aipatzekoa da Islandiak eta Maltak erresistentzia-tasetan erakutsitako beherapena: Islandiak 2013an % 9,1eko erresistentziak erregistratu zituen karbapenemikiko, eta 2018an % Ora jaistera lortu zuen

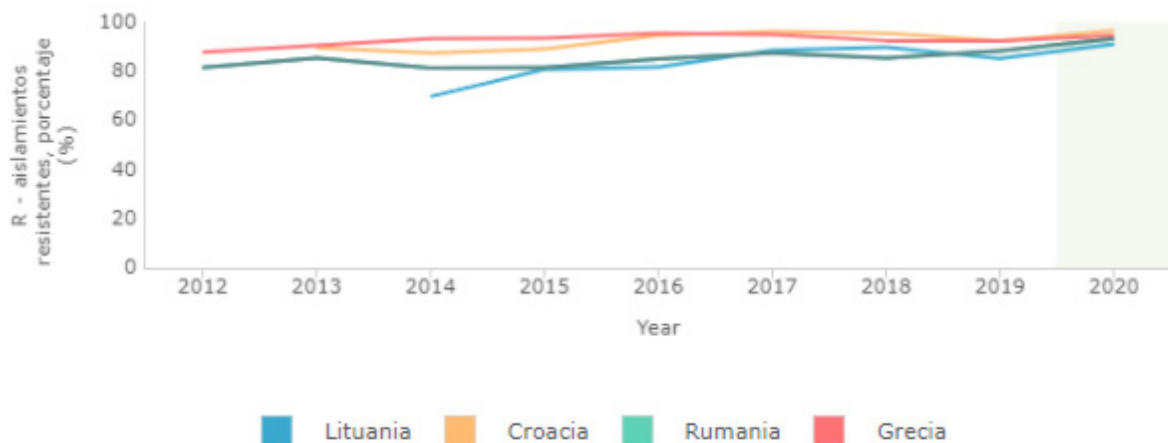
berriro ere. Malta 2009an % 20an zegoen eta 2013an % 16an, 2018. urtean % 3,4ko balioa erregistratu zuen azkenik. Islandiaren kasuan faktore klimatikoa beti egon izan da nolabait presente eta migrazio-tasa ez da batere nabarmentzen [14]. Bestalde, abeltzaintzan hartutako neurriak beste herrialdeentzako adibide izan daitezke. Islandiak ez du haragirik eta arrainik inportatzen, bertan kontsumitutako animalia eta abere guztiak autoktonoak dira eta, ESVACK argitaratutako txostenaren arabera, abeltzaintzan eta piszifaktoretan egindako kontsumoa zero da, terapia zuzenduetan erabilitakoa salbuespen [16, 17].

Espaniaren kasuan, 2010etik 2020ra aitortutako ehunekoak % 16,3tik (2013an) % 22,5era (2015ean) igo ziren, eta erdi-mailako arriskua da jada.

3.1.4. *Acinetobacter baumannii*

Europa mailan *Acinetobacter baumannii* anduiek karbapenemenekiko erakusten dituzten erresistentzia-tasak larrietarikoak dira. Zifra altuenak Mediterraneoan eta Europa ekialdeko herrialdeetan agertzen dira (% 50etik gorakoak) eta bereziki Grezian, Kroazian, Lituania eta Errumanian [10](5. irudia).

5. irudia. Karbapenemekiko erresistenteak diren *Acinetobacter baumannii* anduien erresistentzia-tasa altuko herrialdeak 2010-2020 tartean.



(Datu-basea: ECDCko Gaixotasun Infekziosoen Zaintza Atlas)

Portugalen kasua interes handikoa da: 2012an % 79,2ko tasa erregistratu bazuen ere, azken 6 urteotan, % 50eko jaitsiera izan du. Interesgarria litzateke gainbehera hori ekarri duten faktoreak ikertzea. Fluorkinolonekiko eta aminopenizilinekiko erresistentzia-tasak ere % 40 inguru jaitsi dira herrialde horretan, eta bi antibiotikoetan, 2018an % 34,1eko eta % 25,5eko zifrak izan zituzten hurrenez hurren [10].

2020an % 61,5eko erresistentzia-tasak erregistratu dira Espainian. Azken hamarkadan aitortutako balio baxuena 2015ean eman zen, % 53,7ra jaitsiz; eta, balio altuena, 2013an, % 75,8ko tasa aitortu zen. Beraz, gaur eguneko egoera karbapenemaseen kasuan benetan latza da gure herrialdean.

3.2. Antibiotikoen kontsumoa Europa mailan

ECDCk argitaratutako datuen arabera, antibiotikoen kontsumo altuena, Europako hego-ekialdean egiten da, eta komunitate-mailan ospitale-mailan baino gehiago [7]. Kontuan hartzekoa da karbapenemak ospitale-mailan erabilitako farmakoak direla, eta beraz, ospitale-mailako datuak izango dira interes handiena dutenak.

Herrialde gehienek egindako adierazpenetan, ospitale- eta komunitate-mailan egindako kontsumoa bereizten da, nahiz eta herrialde batzuetan komunitate-mailan egindako antibiotiko-kontsumoa baino ez den aitortzen eta Zipre eta Errumanian, esaterako, biak batera aitortzen diren. Gainera, urteak pasa ahala geroz eta gutxiago aitortzen dela antzeman daiteke [7,12].

2010-2020 epean antibiotiko sistemikoen kontsumoa bai komunitate-mailan zein ospitale-mailan gehien igo izan duten 3 herrialdeak Islandia (% 4,6ko igoerarekin), Bulgaria (% 2,1ekoarekin) eta Irlanda (% 2koarekin) izan dira. Islandian erresistentzia-tasa baxuenetarikoa erregistratzen dira, eta kontrari, antibiotiko sistemikoen kontsumoa gehien igo duen lurraldea da. Orokorrean, komunitate- zein ospitale-mailan antibiotiko-kontsumoa gehien murriztu duten 3 herrialdeak Austria (% 2,9ko murrizketarekin 2009az geroztik), Finlandia (% 2,6koarekin) eta Suedia (% 2,1ekoarekin) izan dira [7, 12, 13].

Europa mailan, ez da aldaketa estatistikoki esanguratsurik egon karbapenemen batez besteko kontsumoan 2010-2020 bitartean ospitale-mailan: 2014an 0,06 DDD/1.000 biztanleko/egunero eta 2018an 0,4 DDD/1.000 biztanleko/egunero. Denboraldi horretan, ordea, igoera estatistikoki adierazgarria da 6 herrialdetan: Bulgaria, Kroazia, Estonia, Hungaria, Letonia eta Malta. Bi herrialdek baino ez dute jaitziera esanguratsua izan karbapenemen kontsumoan: Norvegiak eta Portugalek [7].

Karbapenemekiko erresistentzia-tasak aztertzeko beste modu bat polimixinen kontsumoaren analisia egitea da. Izan ere, antibiotiko horiek karbapenemen aurka erresistenteak diren anduek eragindako infekzioak sendatzeko erabiltzen dira. Europako 9 herrialdetan antibiotiko horien kontsumoaren igoera esanguratsua erregistratu da (Bulgaria, Danimarka, Estonia, Hungaria, Letonia, Norvegia, Portugal, Eslovenia eta Suedia) eta herrialde batek baino ez du horien jaitziera esanguratsua izan: Irlandak [7, 12].

3.3. Biztanleriaren mugimendua

2010ean atzeritarren zifra altuenak batzen zituzten 10 herrialdeen artean, Ameriketako Estatu Batuak ez ezik, Europako 6 lurralde zeuden: Errusiar Federazioa, Alemania, Frantzia, Erresuma Batua, Espainia eta Ukraina (gehienetik gutxienera ordenatuta) [14, 15].

UN DESA erakundearen 2019ko azken txostenaren arabera, Europak eta Asiak nazioarteko migratzaileen % 61 hartu zituzten ostatu. 2009an jada, Europako erdiguneak eta mendebaldeak 51 milioi migratzaile ostatu zituzten, Europako migratzaileen bi heren. Espainia eta Italia izan dira Europa mailan migrazio-zifrak kuantitatiboki gehien igo dituztenak, Erresuma Batua, Irlanda eta Frantziari jarraikiz [15]. Europan, antibiotikoekiko erresistentzia-tasa altuenak Mediterraneoan eta Europako ekialdean jasotzen dira. Baina Migrazioari buruzko Munduko Txostenetan argitaratutako datuen arabera, aldiz, biztanleek Europako mendebaldea eta erdigunea izaten dituzte helmuga-leku ohikoena [14, 15].

Laura B Nellums *et al.*-ek 2000 eta 2017 urteen bitartean burututako ikerketa batean ondorioztatu zuten migrazio-tasa altuko herrialdeak, errefuxiatuen kanpamentuak, igarotze-zentroak eta ostatu hartzen dituzten herrialdeen geldiarazpen-lekuak eremu arriskutsuenak direla, bai andui erresistenteak eskuratzeko zein transmititzeko ere. Europara sartzeko harrera-herrialdeetan eta nazioarteko igarobideetan jende-metaketak, garbitasun eskaseko lekuetan bizitzea eta osasun-zerbitzuen harrera murriztua dira erantzule nagusiak dira [20].

Mediterraneo aldea migratzaile askorentzat (maila sozioekonomiko baxua dutenentzat bereziki) Europara sartzeko atea izanik, bertan jaso izaten dute maiz lehenbiziko harrera medikoa eta askotan errefuxiatu-guneetan denboraldi bat pasatu behar izaten dute. Horrek azal lezake, nahiz eta Europako erdigunea eta mendebaldea migrazio-mugimenduetan helmuga-leku ohikoenak izan, harrera-lekuak, Mediterraneo kasu, izatea arrisku handiena eduki dezaketenak [20].

Nerea Bustillo eta Miren Basaras

Errefuxiatuak, asilo bila datozen taldeak eta migrazio-tasa altuko herrialdeen ingurunea alderatuz gero, komunitate-mailan ospitale-mailan baino erresistentzia-tasa altuagoak erregistratzen direla ikus daiteke, edozein erresistentzia antimikrobiano kontuan hartuta (2. taula) [20]. Arazoa honako hau da: atzerrira Europan ohikoak diren andui erresistenteak suspertzen dira, eta alderantziz, atzerritik ohikoak eta hain ohikoak ez diren anduiak (erresistentek edo ez) iristen dira.

Pentsa daitekeenaren kontra, immigratzaileetatik biztanle natiboetara gertatzen den andui erresistenteen igarotzea ez da hain esanguratsua, eta arrisku baxukoa kontsideratzen da aitzitik. Immigratzaile askorentzat gure inguruko ospitaleetan harrera jasotzea ere arrisku bat da. Horren arrazoa izan daiteke immigratzaileen artean ematen den segregazio soziala, egoera sozioekonomiko eta kultural baxuagoa izan ohi dutelako eta, askotan, Europako biztanleria autoktonotik bereizita bizi izaten direlako [20]. Datu hauekin, nolabait estigma soziala murriztu beharko litzatekeela erakutsi nahi da.

2. taula. Antibiotikoekiko erresistentziak migratzaileetan maila/inguru ezberdinetan (% 95eko KI) [20].

	Migratzaile guztiak	Errefuxiatuak eta asilo bila datozenak	Beste migratzaile batzuk	Migrazio-tasa altuko herrialdeen inguru komunitarioa	Ospitalea
Edozein erresistentzia antimikrobiano (eramaile kutsatuak, infekzio aktiboak dutenak)	% 25,4 (19,1-31,8)	% 33 (18,3-47,6)	% 6,6 (1,8-11,3)	% 33,1 (11,1-55,1)	% 24,3 (16,1-32,6)
MRSA	% 7,8 (4,8-10,7)	% 8,2 (5-11,3)	% 6 (1,3-10,7)	% 9,8 (0-20,3)	% 7,4 (4,2-10,6)
Antibiotikoekiko erresistenteak diren bakterio gramnegatiboak	% 27,2 (17,6-36,8)	% 27,2 (17,2-37,1)	% 27,3 (6-6,1)	% 32,1 (19,9-44,4)	% 24,9 (10,9-39)

MRSA: *Staphylococcus aureus* metizilinarekiko erresistentea.

Aipatu beharrekoa da hainbat herrialdeetan andui erresistenteen zaintza-sistemak eskasak direla, garapen-bidean dauden herrialdeetan bereziki. Hori desabantaila galanta da, herrialde horietatik etortzen baitira Europara migratzaile gehienak. Atzerriko herrialde gutxi batzuek badituzte zenbait datu erregistratuta. Adibidez, 2014an *E. coli*ren kasuan, Libanon % 19tik % 33rako erresistentzia-tasak erregistratu ziren 3. belaunaldiko zefalosporinekiko, % 23-31 bitartekoak Jordanian eta % 10-94 bitartekoak Pakistanen. Oro har, 2011-2014 bitartean 3. belaunaldiko zefalosporinekiko, fluorkinolonekiko eta aminoglukosidoekiko erresistentzia gurutzatuak igo ziren bakterio gramnegatiboetan, *E. coli* eta *K. pneumoniae* bezalako enterobakterioetan nabarmenki. Hori dela eta, karbapenemikoen erabilera areagotu zen, horien erresistentziak gaur egun gehien larritzen dutenak izanik, horrek ekar lezakeen muga terapeutikoagatik [20].

Turismoaren eragina aztertzeko, Espainiako biztanleetan enterobakterio erresistenteen tasak neurtu ziren ikerketa batean, intzidentzia altuko herrialdeetara bidaiatu aurretik eta ondoren. Enterobakterio

erresistenteen tasak % 7,9tik % 17,9ra igo ziren batez beste, % 37,4raino ailegatuz Indiara bidaiatutako pertsonen artean [21]. Honengatik guztiagatik biztanleria-mugimenduak andui erresistenteen agerpenerako arriskua direla onartu behar da.

3.4. Ingurumenaren eragina mikroorganismoetan

Nahiz eta aditu askok klimak izan dezakeen eraginaren alde hitz egiten duten, ez dago ikerketa esanguratsu askorik honen inguruan. Era berean, gaur egun bizi dugun aldaketa klimatikoak antibiotikoekiko erresistentzien agerpenean zerikusi handia izan dezakeela aurreikusten da. Bakterioek inguru epel eta beroetan hazteko gaitasun handiagoa dutela kontuan hartzen bada, Europan Mediterraneo aldea kaltetuena izatearen erantzuleetako bat klima epela izatea zentzuzkoa da.

Ez dago ikerketa esanguratsu askorik klimaren eragina erabat ziurtatzeko, nahiz eta haren inplikazioa globalki onartzen den. Arazo nagusietako bat alborapena da. Izan ere, mundu-mailan, hirugarren munduko herrialde gehienak ingurumen beroetan edota tropikaletan daude kokatuak, non higiena eta osasun-sistemak ez diren onenak. Zaila da hain elkarri lotuta dauden bi faktoreen inguruan datu zehatzak lortzea.

Ingurunean jaurtitzen diren antibiotikoek bakterioen gain selekzio naturalerako presioa eragiten dute, andui sentikorrek suntsituz, indartsuenak potentziatuz eta horien arteko erresistentzia-mekanismo desberdinen gurutzaketa ahalbidetuz. Antibiotikoak hainbat eratarira iristen dira ingurumenera: uretan garraiatuta, zuzenki jaurtiz, zabortegietan, agronomian eta abeltzaintzan askotan egiten den gehiegizko erabileragatik, etab. [22].

OMEk irmoki gomendatu zuen elikagaien industrietan, abeltzainek, agronomoek eta pizikultorek, izakien hazkuntza sustatzeko eta gaixotasunen prebentziorako, antibiotikoak modu sistematikoan ez erabiltzea. Lurralde askotan, herrialdearen antibiotiko-kontsumo totalaren % 80 industria horietan egiten da [22]. Izatez, animalietan antibiotikoen murrizketa geratzen denean, horien bakterio erresistenteen tasa % 39 inguru murriztu daitekeela ikertu da [22]. OMEk ebatzitako gidalerroei jarraituz gero, modu nabarian murriztuko lirateke animalietatik gizakietara transmititzen diren bakterio erresistenteak, baita bakterioen arteko erresistentzia-mekanismo desberdinen transmisio horizontala ere.

Europako Albaitaritzako Antimikrobianoen Kontsumoaren Zaintzak (ESVAC) polimixinen kontsumoa abereetan % 6,6koa zela adierazi zuen, horien artean kolistinaren erabilera % 99koa zelarik [17]. 2017an fluorkinolonak eta polimixinak ziren farmako salduenak [16]. Abeltzaintzan, txerrietan esaterako, kolistinaren % 99 profilaktiko gisa erabiltzen da eta ez gaixotasunen tratamendurako.

Polimixinak bakterio gramnegatiboen aurka eraginkorrak diren antibiotikoak dira, enterobakterioek eragindako infekzioak sendatzeko bereziki erabilgarriak. Nefrotoxikoak eta neurotoxikoak direnez, haien erabilera murriztua da gizakiengan, karbapenemekiko erresistenteak diren anduien kontra erabiltzen direlarik azken baliabide moduan [23].

Polimixinetan erresistentzia-tasak geroz eta larriagoak dira bai abereetan zein gizakietan eta interes bizia piztu dute azkenaldian. Izan ere, mcr-1 genea garraiatzen duen plasmido batekin eta blaCTX-M genearekin erlazionatu da erresistentzia horien garapen eta agerpen globala. Horiek, txerri, oilo eta behietan isolatu dira intzidentzia altuarekin, harreman bereziki estua erakusten dutelarik polimixinekiko erresistentzien garapenean, baita karbapenemekiko eta bestelako betalaktamikoekiko erresistentzia gurutzatuen garapenean ere. New Delhi metalobetalaktamasa andui askoren erresistentzien garapenean ere inplikaturik dagoela ikusi izan da, Indian zuelarik jatorria [23].

Jarrera pandemikoa duten enterobakterioak ere aurkitu dira. Horien erresistentzia-mekanismoen artean, VIM-133 metalobetalaktamasa eramaileak diren enterobakterioak (Alemanian) eta mcr-125 gene-eramaileak diren *E. coli* anduiak (Txinan) atzeman dira [23].

Ingurumeneko eta ospitaleko anduien artean erresistentzia-mekanismo horien transmisioa gertatzen denez, erresistentzia gurutzatuen garapena eta suspertzea areagotzen da. OMEk 2017an argitaratutako argibideen arabera, orain arteko erabilera ez litzateke egokia izango. Antibiotikoen erabilera abereetan gaixotasunaren diagnostikoa burutu ondoren onartuko litzateke eta inoiz ez modu profilaktikoan, salbuespenak salbuespen [24].

4. Ondorioak

OMEren arabera, antibiotikoekiko erresistentzia-arrisku kritikoena aurkezten duten espezieak *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* eta *Enterobacteriaceae* familiako espezieak dira (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia* spp. eta *Proteus* spp. nagusiki).

Europa mailan, antibiotikoen kontsumo altuena, Europako hego-ekialdean egiten da, eta komunitate-mailan ospitale-mailan baino gehiago. 2011. urtera arte, penizilinak izan ziren antibiotiko erabilienak. Baina epe horretatik aurrera, bestelako antibiotikoen erabilera igo egin da, karbapenemak kasu. Urte horretatik aurrera erregistratu zen karbapenem erresistenteen anduien agerpen geroz eta zabalagoa.

Biztanleriaren mugimenduak badira bakterio erresistenteak eskuratzeko arrisku altuko faktore bat eta, bertan, migrazio-tasa altuko herrialdeetan, errefuxiatuen kanpamentuetan, igarotze-zentroetan eta ostatu hartzen dituzten herrialdeen geldiarazpen-lekuetan agertzen dira erresistentzia horiek. Migratzaileetatik bertako biztanleetara gertatzen den andui erresistenteen igarotzea ez da hain esanguratsua, eta arrisku baxukoa kontsideratzen da aitzitik. Immigratzaile askorentzat gure inguruko ospitaleetan harrera jasotzea arrisku bat da. Horren arrazoia, immigratzaileen artean dagoen segregazio soziala izan daiteke. Immigratzaile asko Mediterraneotik sartzen badira ere Europara, azkenengo helmuga Europa mendebaldean eta erdigunean izaten dute.

Turismoaren eragina esanguratsua da antibiotikoekiko erresistentzia-tasa altuko herrialdeetara bidaiatzean. Enterobakterioen kasuan, andui erresistenteak bidaiari bakoitzean % 10-30 inguru igo daitezkeela ikusi izan da.

Agronomian, abeltzaintzan eta pizifaktoretan egindako antiobiotiko-kontsumoen gehiegikeriak gaur egungo egoera larriaren erantzule handiak dira, eta ez soilik osasun-zentroetan egindako erabilera gehiegizkoa. Izan ere, aitortutako datuen arabera, herrialde askoren antibiotikoen kontsumoaren % 80 abereetan egiten da, eta horren erabilera, herrialde bakoitzaren arabera, % 99raino profilaktikoa izan daiteke, eta ez terapeutikoa.

Uretan eta lurretan jaurtitzen diren antibiotikoek ingurumeneko bakterioen gain selekzio naturalerako presioa eragiten dute, andui sentikorrek suntsituz eta indartsuenak agerraraziz; horien eta ospitaleko anduien artean erresistentzia-mekanismoen gurutzaketa gerta daiteke, erresistentzia gurutzatuen garapena eta suspertzea areagotuz. Polimixinak, esate baterako, gizakietan asko erabiltzen ez badira ere, abereetan ohikoak dira, horiekiko, karbapenemekiko eta bestelako antibiotikoekiko erresistentziak gurutzatu daitezkeelarik. Horrela izanik, etorkizunean hainbat infekzio sendatzeko gaur egun ditugun baliabide terapeutikoen murrizketa gertatzea posible liteke.

Honi guztiari konponbide arina jarri ezean, etorkizun hurbilean arazo larriak aurreikus ditzakegu: heriotza-tasen igoera, kalte ekonomikoak eta tratamendu erabilgarrien gabezia. Erresistentzia-tasen areagotzea guztion kezkarako arrazoia da, eta gure esku dago horren susperraldia ikertzea eta etetea.

5. Erreferentzia bibliografikoak

1. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Cuáles son las 10 principales amenazas a la salud en 2019. Washington D.C. :OPS/OM; 2019. [Kontsulta: 2021-06-07]. [7 or.] . Eskuragarri: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135&lang=es
2. World Health Organization [Internet]. Genova: OMS; 2017. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis [Kontsulta: 2021-06-07]. 88 or. Eskuragarri: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311820/WHO-EMP-IAU-2017.12-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; c2021. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. [Kontsulta: 2021-06-07]. [2 or]. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
4. Fresnadillo MJ, García MI, García E, García JE. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(2):53-64.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consensus protocol on carbapenem resistance detection and characterisation for the survey of carbapenem- and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae. Version 3.0 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019. [Kontsulta: 2021-06-07]. 10 or. Eskuragarri: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/expert-consensus-protocol-carbapenem-resistance.pdf>
6. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. *Med Sci*. 2017;6(1):1.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA: annual epidemiological report for 2018 [Internet]. [Kontsulta: 2021-06-07]. 24 or. Eskuragarri: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>
8. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. Pseudomonas aeruginosa lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:39.
9. Cabot G, López-Causapé C, Ocampo-Sosa AA, Sommer LM, Dominguez MA, Zamorano L, Juan C, Tubau F, Rodríguez C, Moyà B, Peña C, Martínez-Martínez L, Plesiat P, Oliver A. Deciphering the resistome of the widespread Pseudomonas aeruginosa sequence type 175 international high-risk clone through whole-genome sequencing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7415-7423.
10. Surveillance Atlas of Infectious Disease [Internet]. Hemen: ECDC. [Kontsulta: 2021-06-08]. Eskuragarri: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>
11. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, Vankerckhoven V, Aerts M, Hens N, Molenberghs G, Goossens H, ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 (6):vi3-12.
12. European Centre for Disease Prevention and Control Antimicrobial consumption: annual epidemiological report for 2014 [Internet]. [Kontsulta: 2021-06-07]. 13 or. Eskuragarri: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2014-AMC.PDF
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption: annual epidemiological report for 2016 [Internet]. [Kontsulta: 2021-06-07]. 16 or. Eskuragarri: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-AMC.pdf
14. International Organization for Migration. World Migration Report 2020 [Internet]. Geneva: IOM; 2019. [Kontsulta: 2021-06-07]. 498 or. Eskuragarri: https://publications.iom.int/system/files/pdf/wmr_2020.pdf
15. International Organization for Migration. World Migration Report 2010 [Internet]. Geneva: IOM; 2010. [Kontsulta: 2021-06-07]. 295 or. Eskuragarri: https://publications.iom.int/system/files/pdf/wmr_2010_english.pdf
16. European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017 : trends from 2010 to 2017 [Internet]. Amsterdam: EMC; 2019. [Kontsulta: 2021-06-07]. 109 or. Eskuragarri: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf
17. European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2016. Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2016: trends from 2011 to 2014 [Internet]. Amsterdam: EMC; 2016. [Kontsulta: 2021-06-07]. 176 or. Eskuragarri: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sixth-esvac-report-sales-veterinary-antimicrobial-agents-29-european-countries-2014_en.pdf

18. Center For Disease Dynamics, Economics & Policy. Countries reporting plasmid-mediated colistin resistance encoded by mcr-1 [Internet]. [Kontsulta: 2021-06-07]. 1 or. Maryland: CDDEP; [2017]. Eskuragarri: https://cddep.org/tool/countries_reporting_plasmid_mediated_colistin_resistance_encoded_mcr_1/
19. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Ecological study identifies potential association between antimicrobial resistance and climate change [Internet]. Science Daily. 2019 Api 14 April 2019. [Kontsulta: 2021-06-07]. Eskuragarri: www.sciencedaily.com/releases/2019/04/190414111454.htm
20. Nellums LB, Thompson H, Holmes A, Castro-Sánchez E, Otter JA, Norredam M, Friedland JS, Hargreavers S. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018;18:796-811.
21. Galán JC, Moreno A, Baquero F. Impacto de los movimientos migratorios en la resistencia bacteriana a los antibióticos. Rev Esp Salud Pública. 2014;88 (6).
22. World Health Organization [Internet]. Genova: WHO; c2020. Stop using antibiotics in healthy animals to prevent the spread of antibiotic resistance. [Kontsulta: 2021-06-07]. Eskuragarri: <https://www.who.int/news/item/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthy-animals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance>
23. Casana-Rico C. El uso de antibióticos en la industria alimentaria y su contribución al desarrollo de resistencias. Determinantes de la diseminación de la resistencia a la colistina [Trabajo Fin de Grado] [Internet]. Madril: Universidad Complutense. Facultad de Farmacia, 2017 [Kontsulta: 2021-06-07] Eskuragarri: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/55619/>.
24. World Health Organization [Internet]. Genova: WHO; c2020. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals: policy brief. [Kontsulta: 2021-06-07]. Eskuragarri: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259384>.