

# Atenció Primària Barcelona Ciutat Hospital Universitari Vall d'Hebron



**Microbiologia per pediatres  
Resistència als antibiòtics AP i Hospital  
Dades de 2017**



**Dra. Belén Viñado**

**Dra. Nieves Larrosa**

**Servei de Microbiologia**

**H.U. Vall d'Hebron**

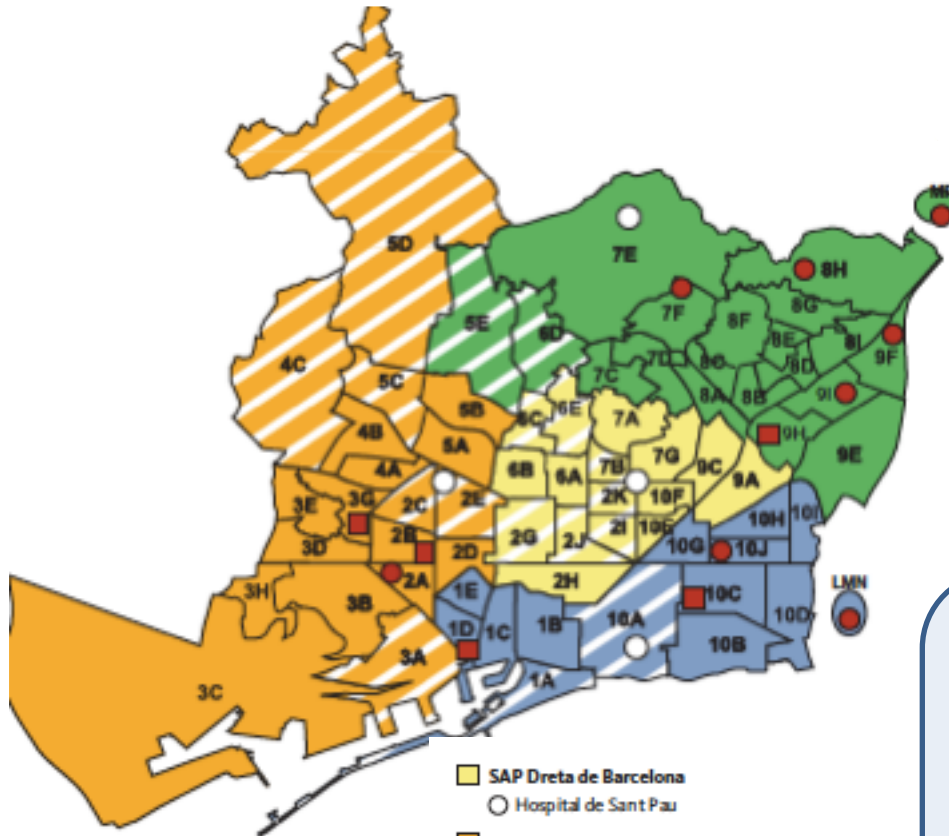
**Barcelona**

[mvinado@vhebron.net](mailto:mvinado@vhebron.net)

[mnlarrosa@vhebron.net](mailto:mnlarrosa@vhebron.net)

**09 y 10 Oct 2018**

# Laboratoris Clínics Vall d'Hebron



- SAP Dreta de Barcelona
  - Hospital de Sant Pau
- SAP Esquerra de Barcelona
  - Hospital Clínic
- SAP Muntanya de Barcelona
  - Hospital Universitari Vall d'Hebron
- SAP Litoral de Barcelona
  - Hospital del Mar
- Atenció continuada i urgent
- SAP Suport al Diagnòstic i al Tractament
- EAP gestionats per altres entitats

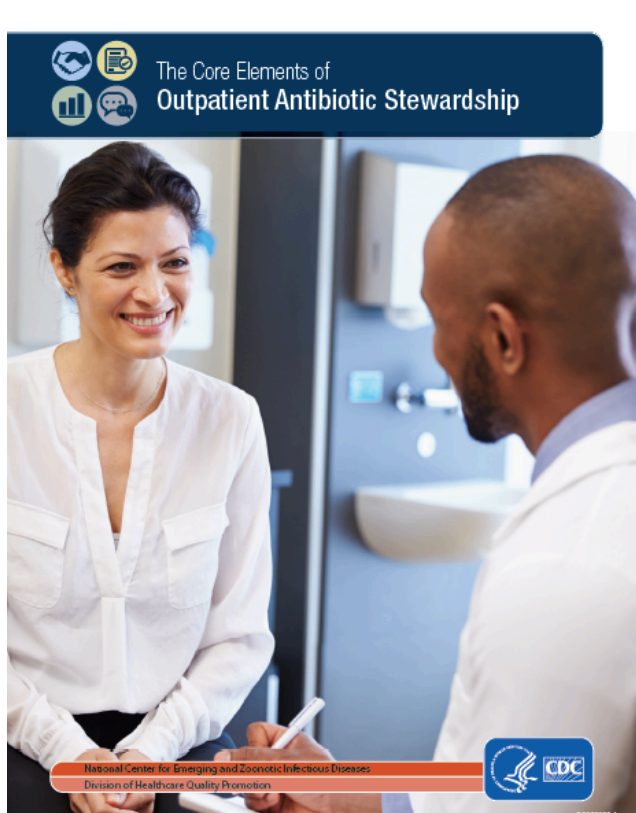
<http://www.gencat.cat>



1. Agrupan la actividad del hospital y la que hasta junio de 2014 realizaban los laboratorios de Bon Pastor y Manso.
2. Servei de Microbiologia:
  - 275.000 determinaciones anuales / hospital
  - 300.000 determinaciones anuales / atención primaria

[http://intranet.vhebron.net/documents/17938137/25690421/Brochure\\_Laboratoris\\_CAaw.pdf/18405ae2-e717-4698-8205-b4ea8f146684](http://intranet.vhebron.net/documents/17938137/25690421/Brochure_Laboratoris_CAaw.pdf/18405ae2-e717-4698-8205-b4ea8f146684)

# Programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA)



## ► Gran reto terapéutico:

1. Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones.
2. Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias).
3. Garantizar la utilización de tratamientos coste eficaces.

Sanchez, G.V., et al. MMWR Recomm Rep 2016;65(No. RR-6):1–12.

Principi N, Esposito S. BMC Infect Dis. 2016 Aug 18;16(1):424.

Rodriguez-Baño J. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(1):22.e1–22.e23.

<http://pirasoa.iavante.es>



# PROA Primaria: Papel del microbiólogo

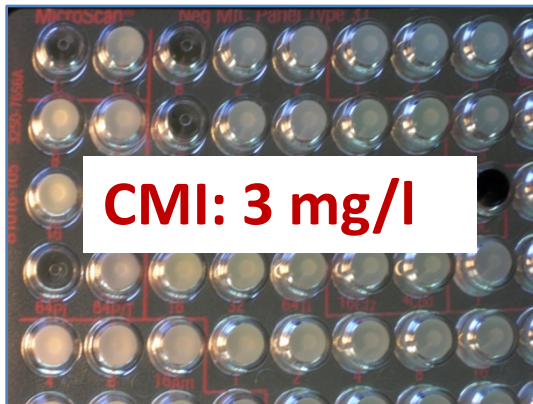
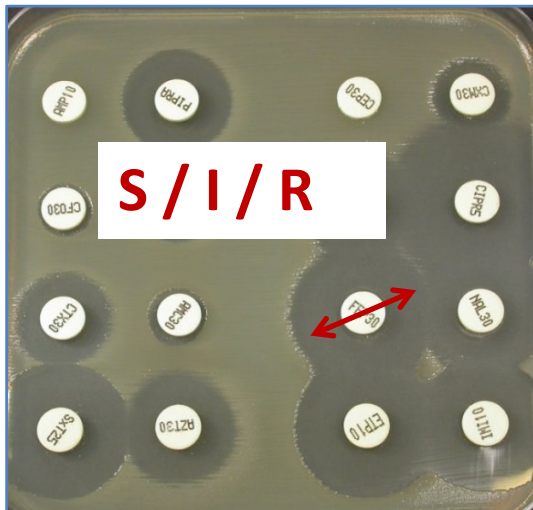


1. Formar parte activa de los equipos “cores” del PROA.
2. Nuevas tecnologías diagnósticas. Test de “point of care” (TPOC).
3. Monitorización de la resistencia. Informes periódicos.
4. Guías y protocolos clínicos consensuados.
5. Actividades educativas: seminarios, sesiones divulgativas...



# Antibiograma

Proceedings Of Camp Clin Micro 2011  
JCM 2011;49 (9 Suppl).



- ▶ Prueba microbiológica de más relevancia en el cuidado directo de los pacientes.
- 1. Traducción de las CMI o los puntos de corte en categorías de sensibilidad.
- 2. Valor predictivo de las pruebas de sensibilidad “in vitro”
- 3. Importancia de los informes de sensibilidad
- 4. Detección directa de los genes de resistencia

# Puntos de corte

- Los puntos de corte del antibiograma sirven para trasladar datos numéricos (diámetros de inhibición o concentraciones mínimas inhibitorias –CMI–) en categorías clínicas que indican la probabilidad de respuesta de un microorganismo ante un antibiótico concreto a la dosis recomendada para esa localización de la infección.

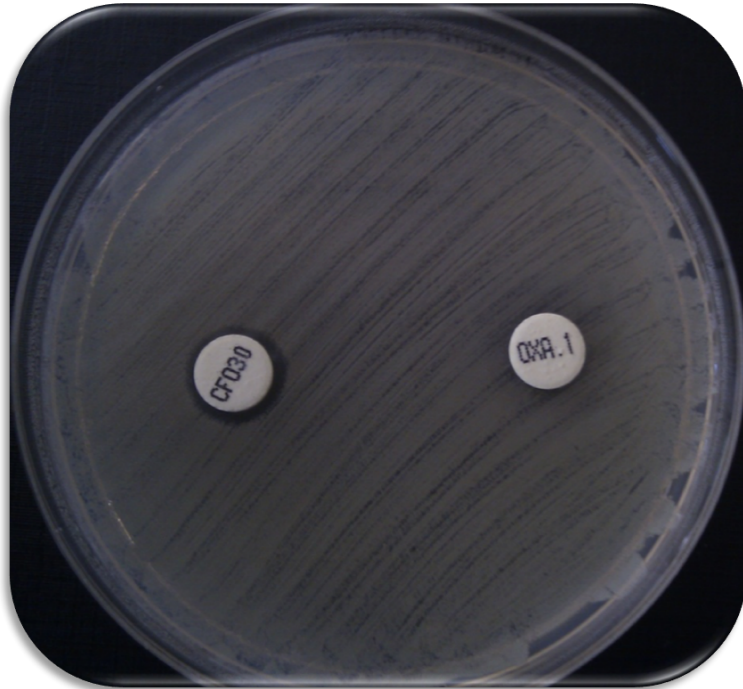


Visit the new EUCAST Website  
[click here](#)

Tienen en cuenta:

1. Distribución de las CMIs
2. Cálculo en presencia y ausencia de mecanismos de R conocidos
3. Ajuste en función de criterios de pK/pD
4. Correlación clínica

# Lectura interpretada del antibiograma



Basado en el conocimiento de mecanismos de resistencia y de las reglas de interpretación o reglas de experto.

Establecer el fenotipo de sensibilidad  
R a oxacilina y cefoxitina



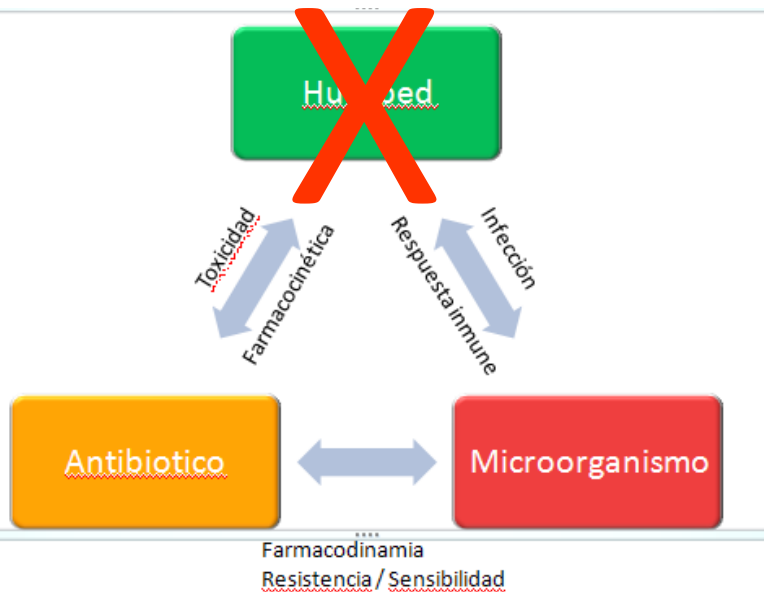
Inferir el mecanismo de resistencia  
Gen *mecA*



Predecir resistencias según este  
mecanismo sospechado  
R a todos los betalactámicos excepto  
nuevas cefalosporinas  
antiestafilocócicas

# Valor predictivo del antibiograma

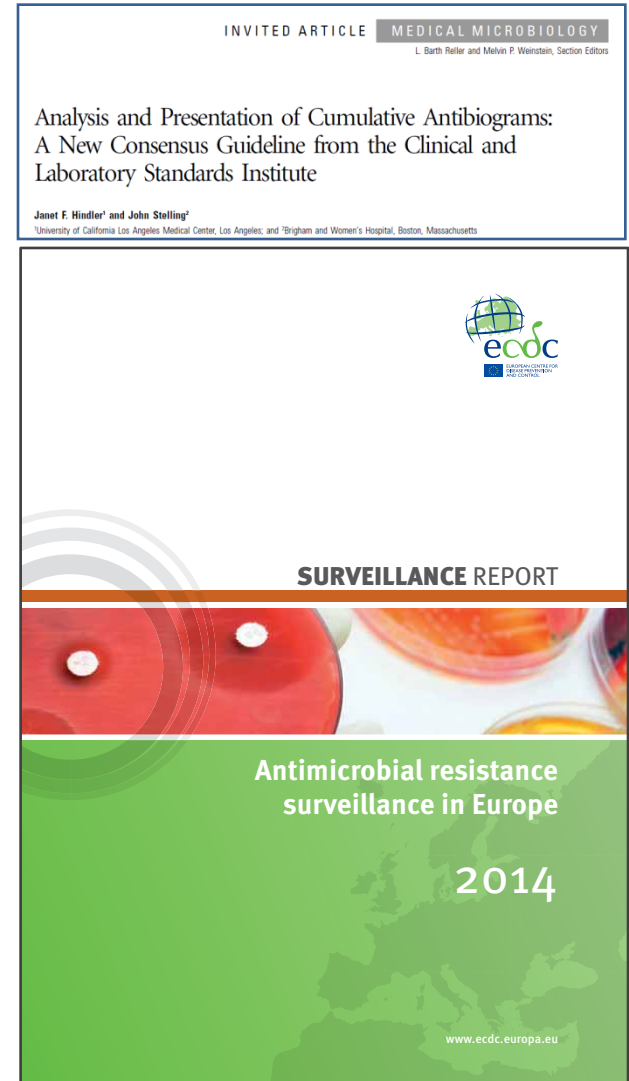
¿Puede traducirse siempre la sensibilidad en respuesta favorable al tratamiento y la resistencia en fallo terapéutico?



1. Difícil extrapolar resultados cuando la infección es polimicrobiana y/o el tratamiento múltiple.
2. Necesidad de que esta ecuación refleje otros parámetros como los criterios de pK / pD, los factores de virulencia de la bacteria y aquellos factores del huesped que impiden o favorecen la progresión de la infección.

# Resúmenes de sensibilidades

- ▶ Datos de resistencia antimicrobiana en muestras clínicas (no datos de cultivos de vigilancia).
- ▶ Resultados calculados por número de pacientes.
- ▶ Cifras expresadas en % de resistencia (intermedios + resistentes).
- ▶ Datos interpretativos según la resistencia natural del microorganismo y las recomendaciones de los principales organismos internacionales (CLSI, EUCAST y CA-SFM).



# Bacterias resistentes prioritarias para la OMS

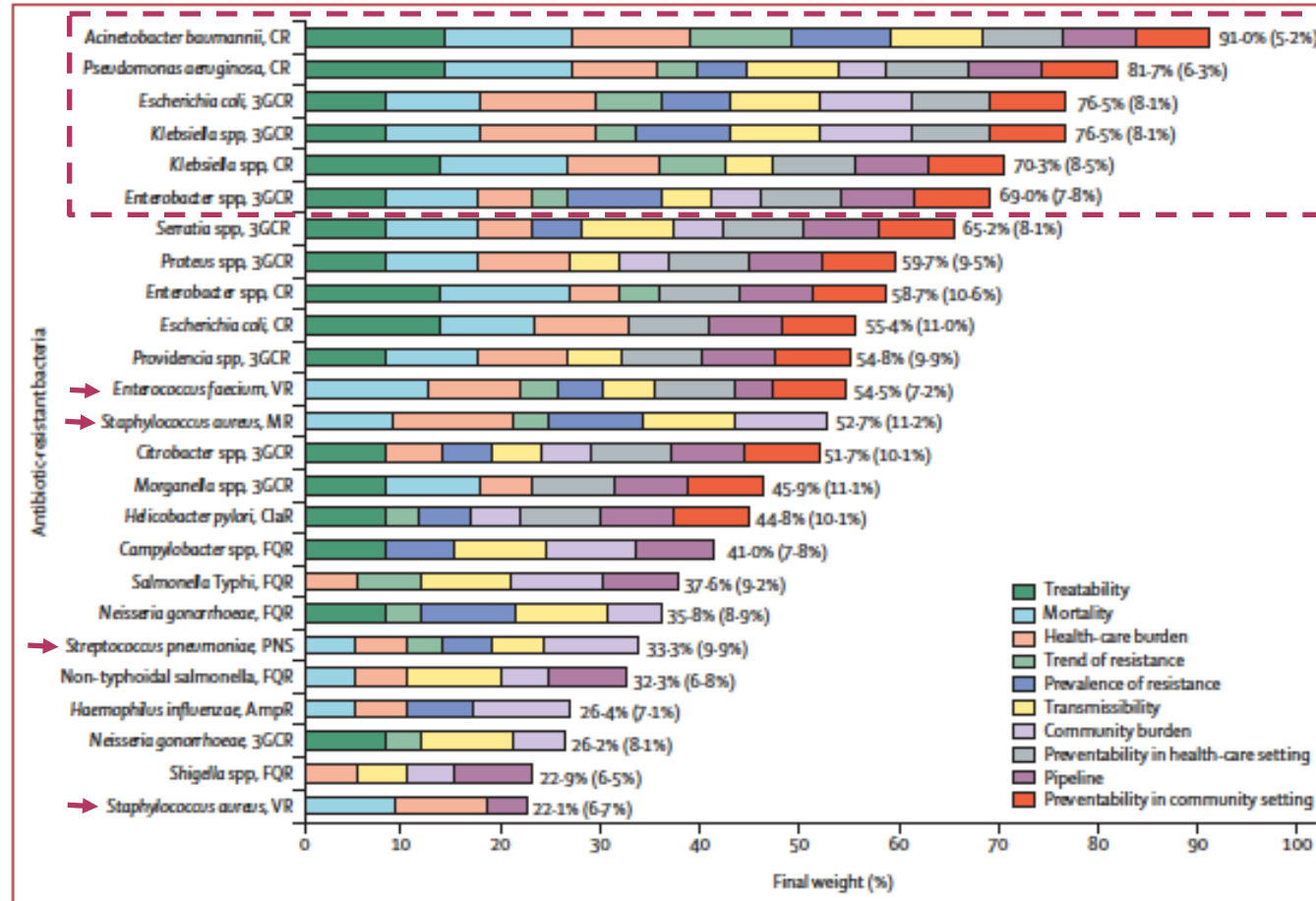


Figure 2: Final ranking of antibiotic-resistant bacteria

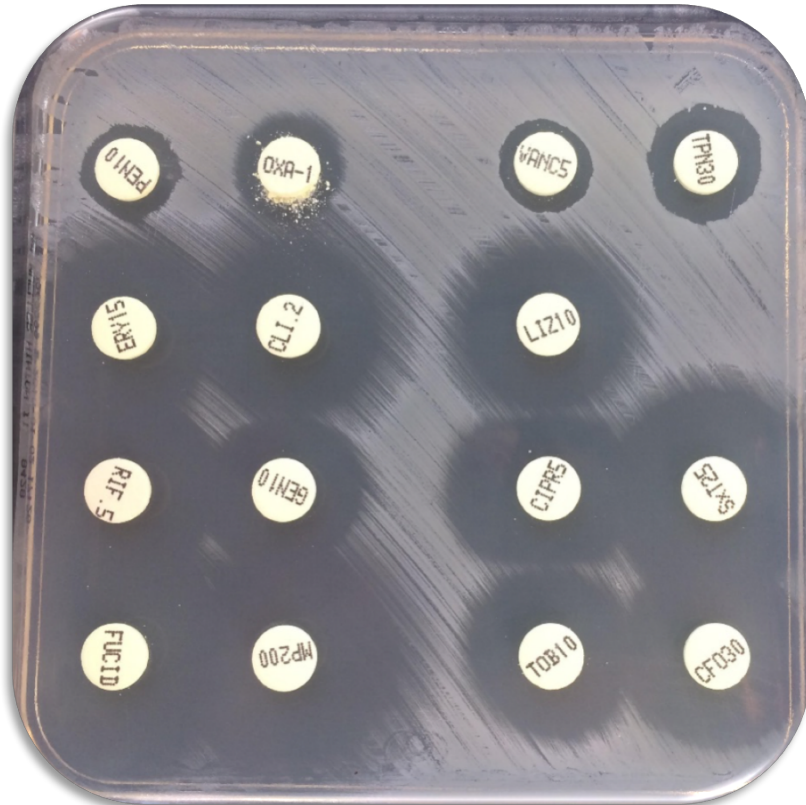
Mean (SD) pathogen weights were derived by the software from the survey participants' preferences. The segments represent the contribution of each criterion to each pathogen's final weight. CR=carbapenem resistant. 3GCR=third-generation cephalosporin resistant. VR=vancomycin resistant. MR=metlicillin resistant. ClaR=clarithromycin resistant. FQR=fluoroquinolone resistant. PNS=penicillin non-susceptible. AmpR=ampicillin resistant.



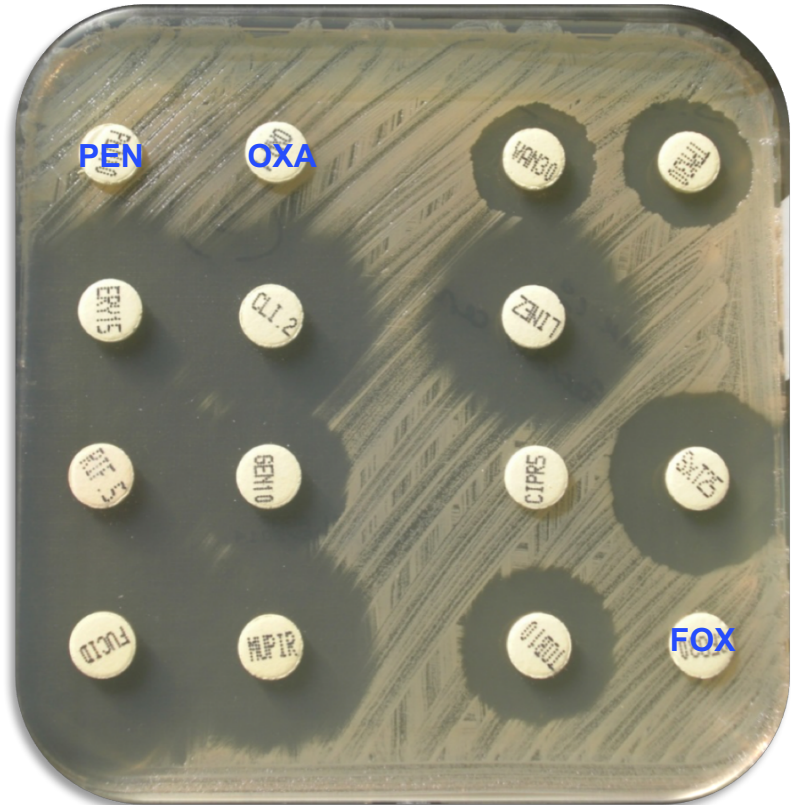
# Infecciones cutáneas

---

# Estafilococos



*Staphylococcus aureus*

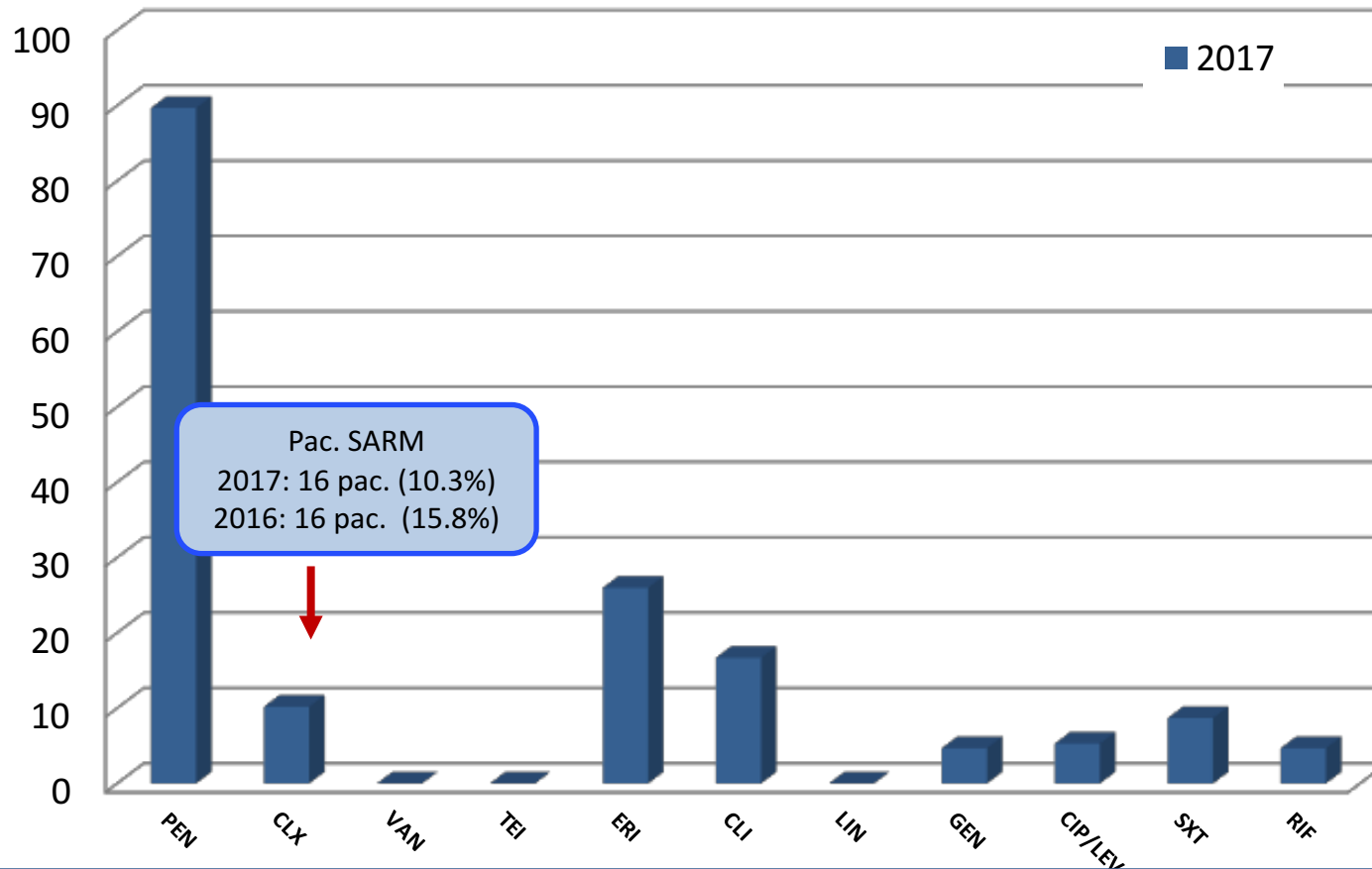


*Staphylococcus aureus* MRSA

# Staphylococcus aureus

## Total de muestras

(156 aislados de 155 pac.)

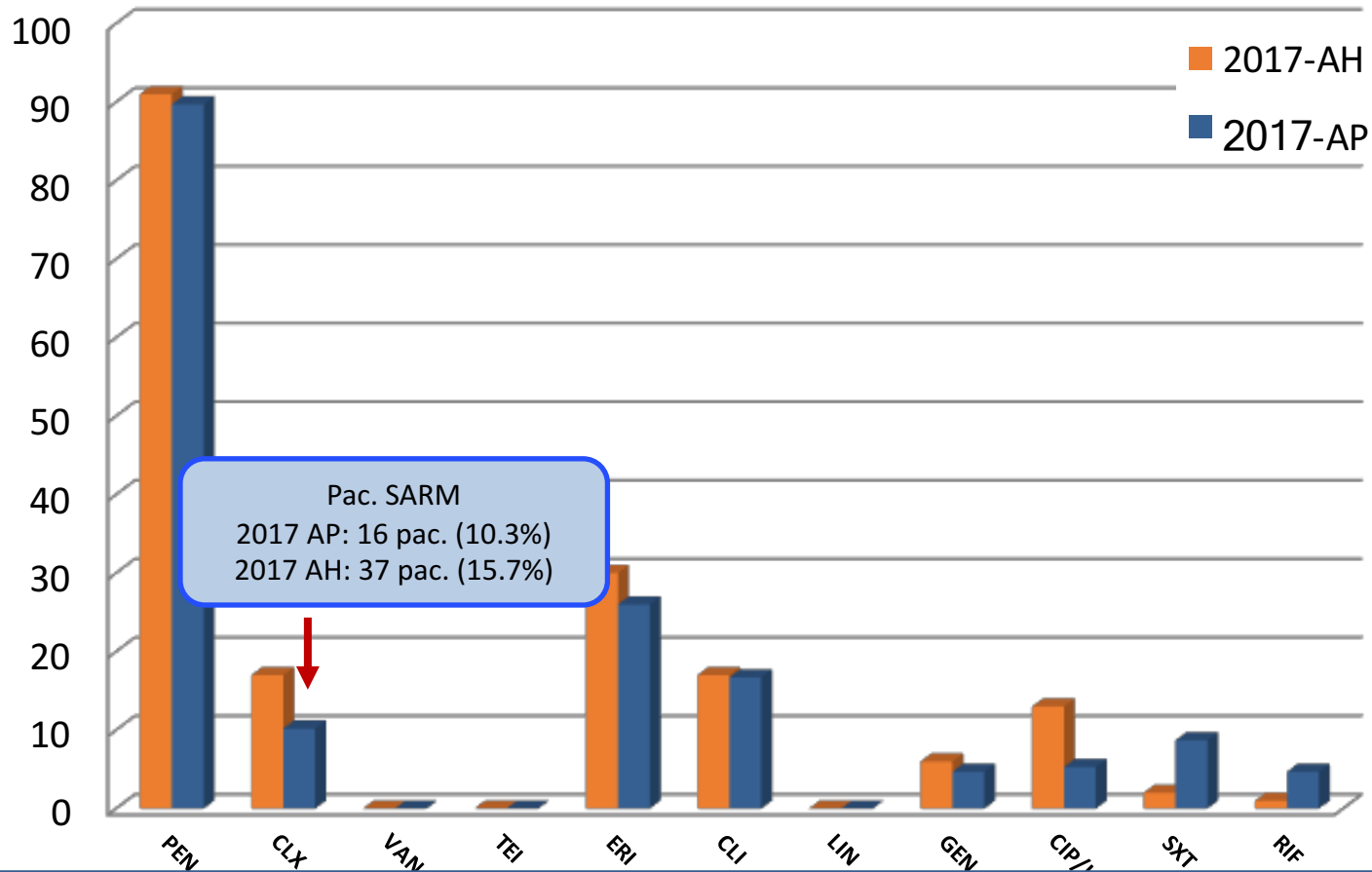


PEN: penicilina; CLX: cloxacilina; VAN: vancomicina; TEI: teicoplanina; ERI: eritromicina; CLI: clindamicina; LIN: linezolid; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

# Staphylococcus aureus

## Total de muestras

(AP: 156 aislados de 155 pac. / AH: 240 aislados de 235 pac.)



Pac. SARM  
2017 AP: 16 pac. (10.3%)  
2017 AH: 37 pac. (15.7%)

PEN: penicilina; CLX: cloxacilina; VAN: vancomicina; TEI: teicoplanina; ERI: eritromicina; CLI: clindamicina; LIN: linezolid; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

# *Staphylococcus aureus*

	Nosocomial		Relacionada amb l'assistència sanitària		Adquirides a la comunitat	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Bacterièmia primària	2	2	0	0	0	0
Infecció respiratòria	0	0	1	0	1	1
Infecció associada a ventilació mecànica	0	0	2	4	0	0
Infecció cutània o de parts toves	1	0	0	1	6*	15*
Infecció urinària	0	0	0	1	0	0
	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>17</b>

\*Cel·lulitis amb bacterièmia secundària

Informe PROA-NEN: Nieves Larrosa, Jesús Trejo, Natalia Mendoza

# Infección respiratoria

---



## ORIGINAL ARTICLE

## Patient, Provider, and Practice Characteristics Associated with Inappropriate Antimicrobial Prescribing in Ambulatory Practices

Monica L. Schmidt, MPH, PhD;<sup>1</sup> Melanie D. Spencer, PhD, MBA;<sup>1</sup> Lisa E. Davidson, MD<sup>2</sup>

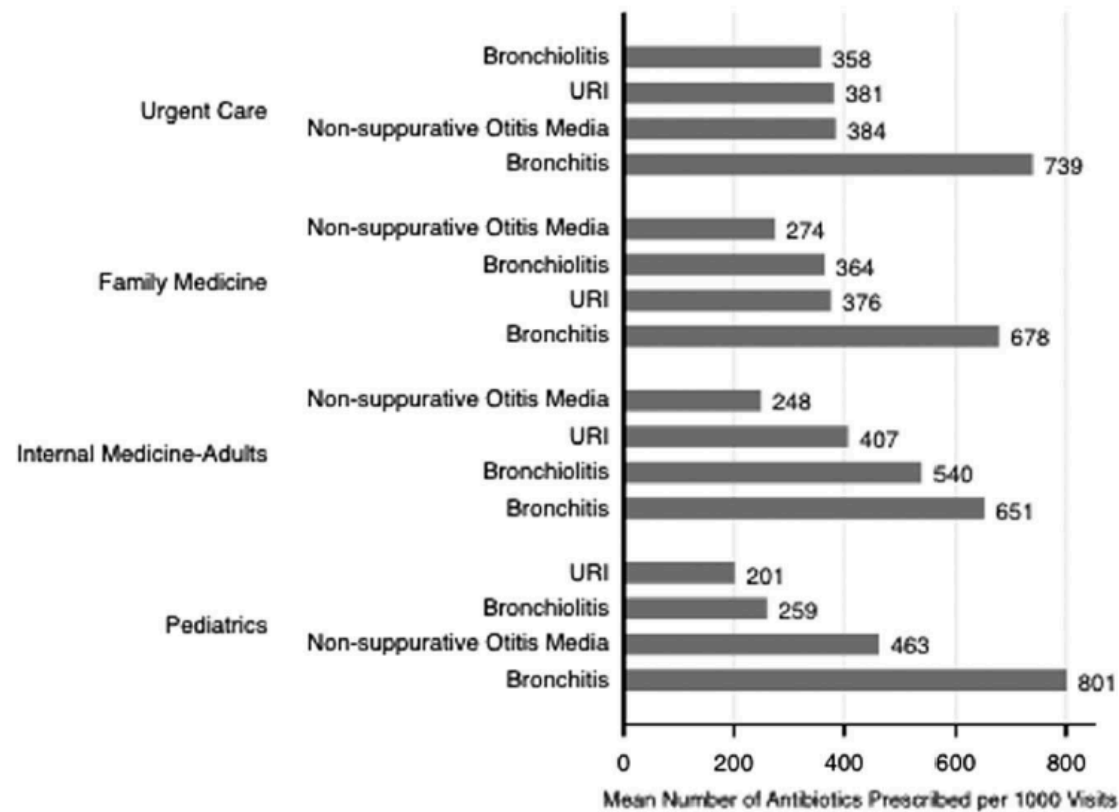


FIGURE 2. Prescribing rates per 1000 patient visits by practice type and diagnosis.

## Datos 2017 Pediatría-AP

Indicador de R	Cepas aisladas HVH 2017 AP (nº de pac.)	Tipos de muestra 2017	Principales marcadores de R de interés
<i>H. influenzae</i>	44 pac.	Ex. óticos y conjuntivales	No datos primaria Cepas invasivas Ampi <sup>R</sup> : 2 (13 pac*) *1 niño Amp <sup>S</sup>
<i>S. pyogenes</i>	65 pac. (AST en 33 pac.)	Frotis faringoamigdalares y exudados óticos	R a macrólidos: 0 %
<i>S. pneumoniae</i>	19 pac. (No AST)	Ex. óticos conjuntivales y frotis faringoamigdalares	No datos primaria Cepas invasivas Peni <sup>R</sup> 0 (AH: AST en 4 pac. Sólo uno dx de neumonia)
<i>B. pertussis</i> ERI <sup>R</sup>	243 pac. (1986-2017)	Asp. nasofaríngeos	R a macrólidos: 0 %

AST: Antimicrobial Susceptibility Testing

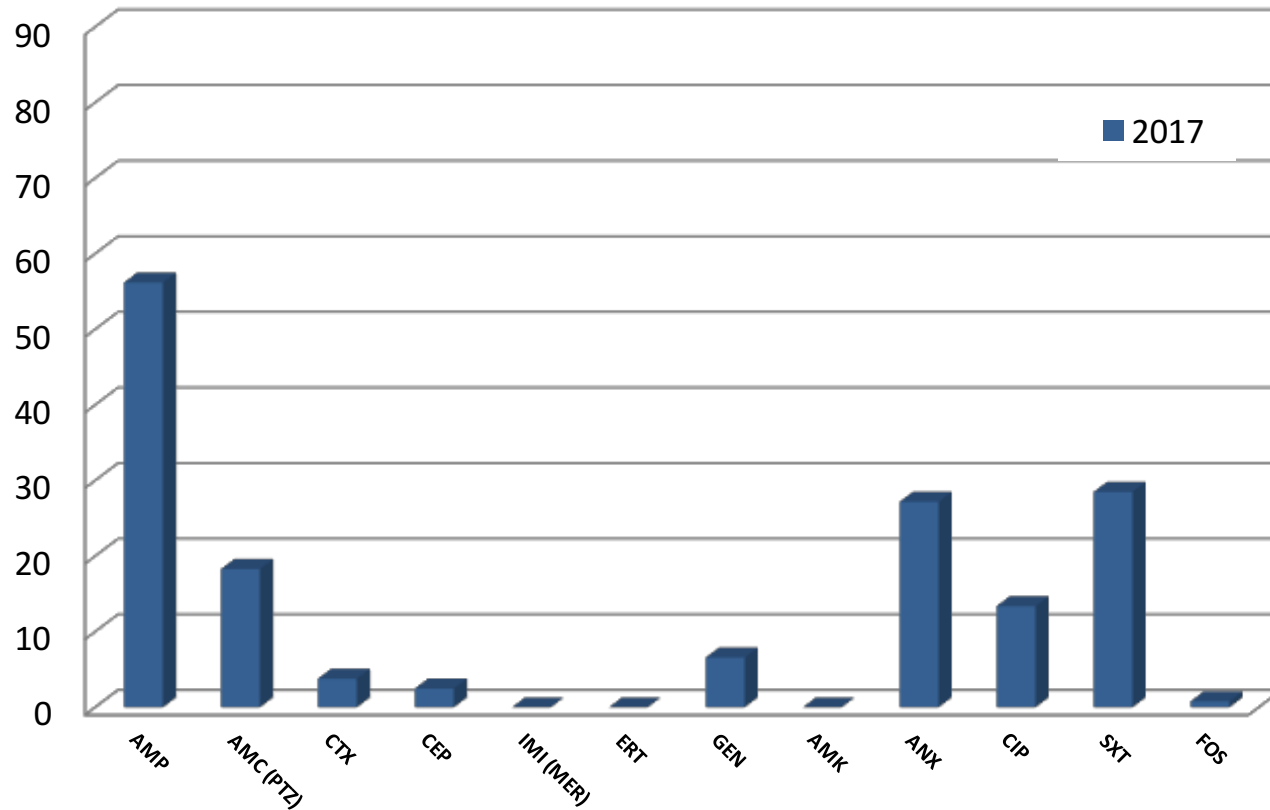
# Infección del tracto urinario

---

# Escherichia coli

## Total de muestras

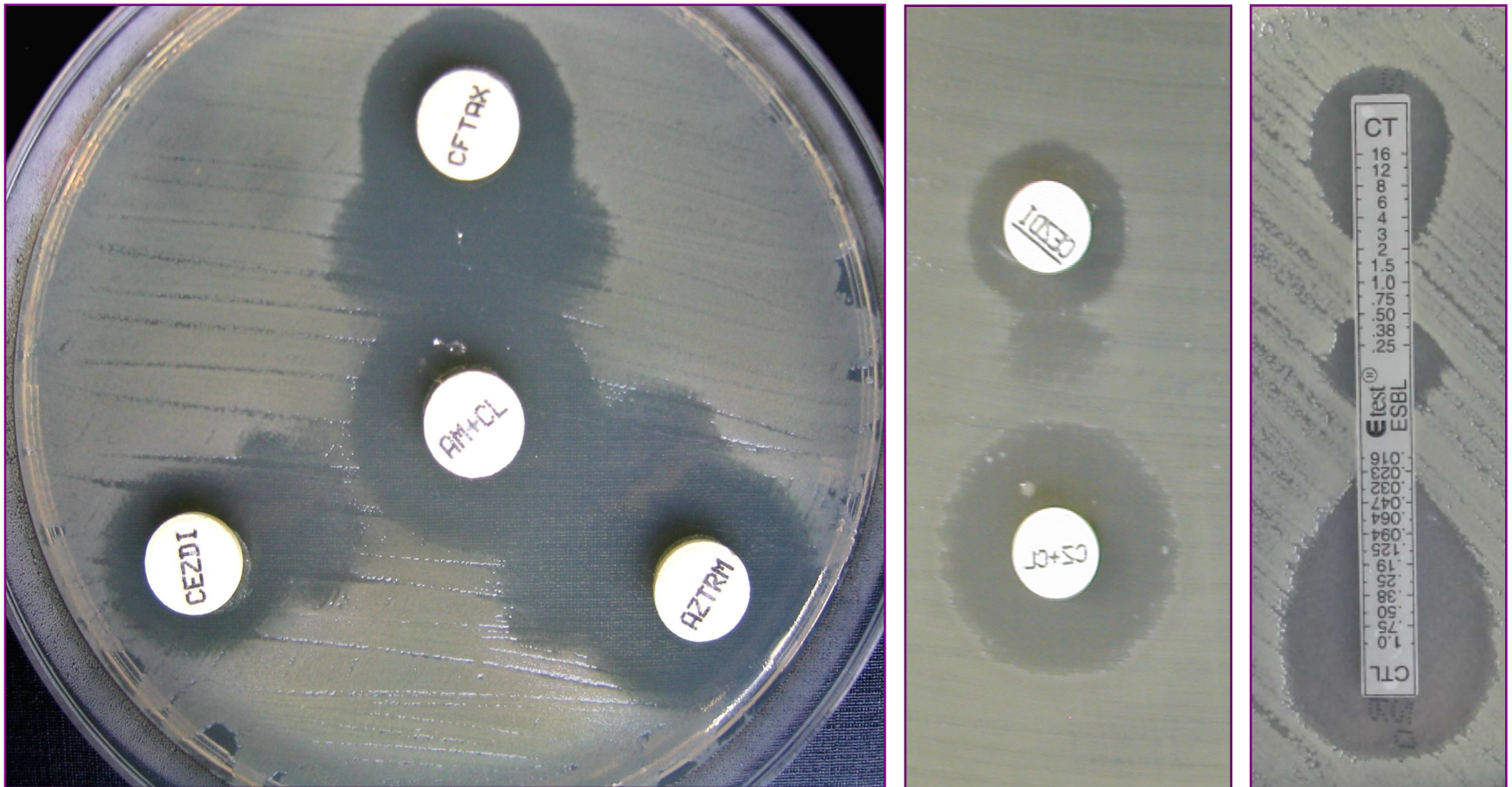
(393 aislados de 380 pac.)



AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PTZ: piperacilina-tazobactam; CTX: cefotaxima; CEP:cefepime; IMI:imipenem; MER: meropenem; ERT: ertapenem; GEN: gentamicina; AMK:amikacina; ANX: ác. nalidíxico; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; FOS: fosfomicina.

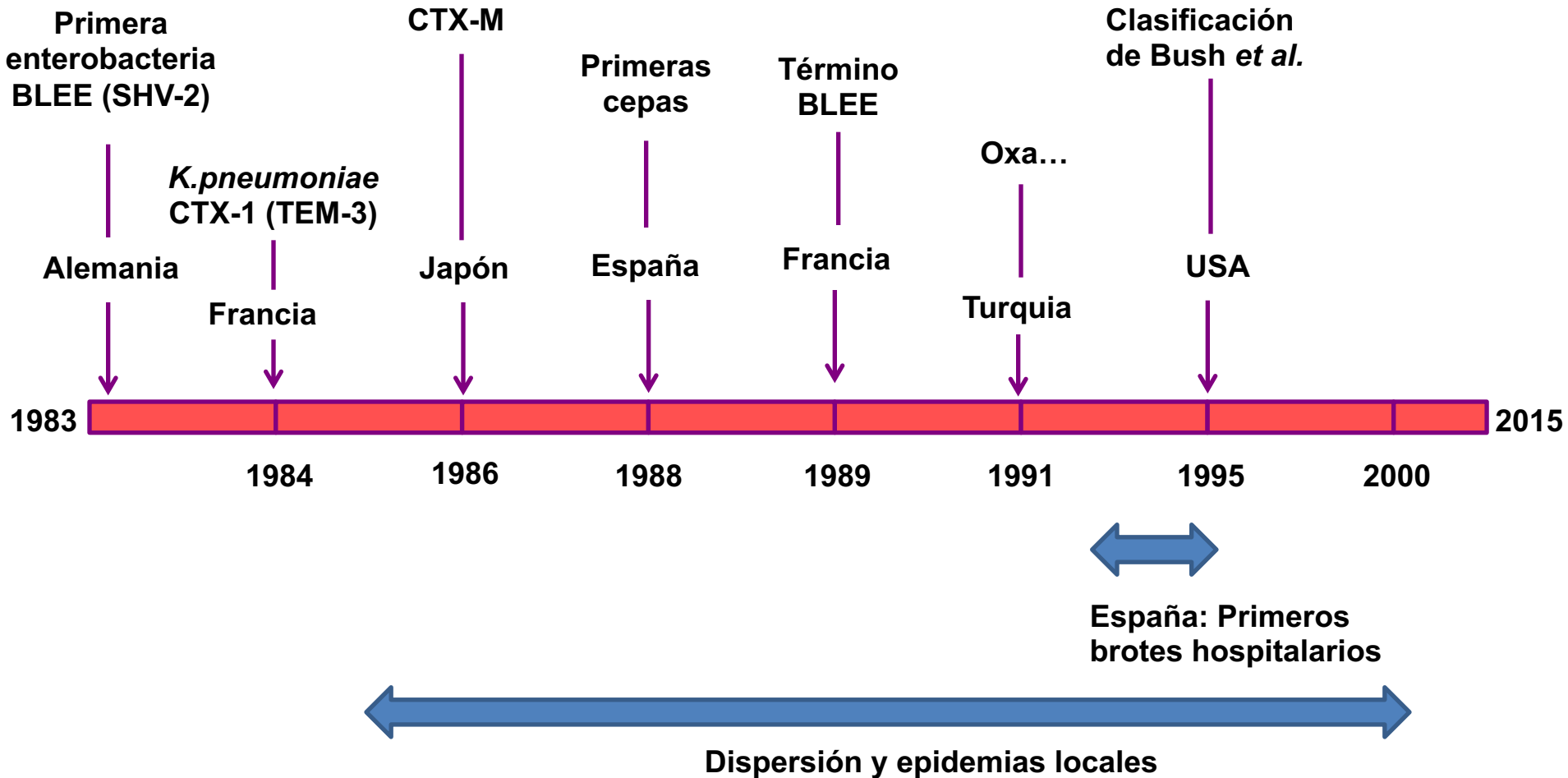
Classification schem		Representative Enzymes		
Ambler Molecular class	Bush Functional group	Nomenclature	Inhibited by AMC	<a href="http://www.lahey.org/studies/webt.htm">http://www.lahey.org/studies/webt.htm</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/pathogens/submit_beta_lactamase">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/pathogens/submit_beta_lactamase</a>
A	2a	Reduced spectrum Penicillinase	+	Gram positives penicillinases
	2b	Broad espectro	+	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Extended-Spectrum or ESBL	+	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
	2br	Inhibitor-resistant TEM (IRT)	-	TEM-30, SHV-10
	2c	Carbenicillinase	+	PSE-1 , CARB-3
	2e	Cefuroximase	+	<i>P.vulgaris</i> (K1)
	2f	Carbapenemase no metallo-beta-lactamase	+	KPC-2, IMI-1, SME-1
C	1	Cephalosporinase	-	AmpC, cefamicinases plasmidiques (ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1)
D	2d	Oxacillinase	-	OXA-1, 10, 11, 15, 23, 48
B	3	Carbapenemase metallo-beta-lactamase	- EDTA Inhib.	L1 of <i>S.maltophilia</i> IMP-1, VIM-1, NDM
ND	4	Others	-	Penicillinase of <i>B. cepacia</i>

## *Enterobacteria productora de una BLEE:*



Polsfuss S, et al. Evaluation of a diagnostic flow chart for detection and confirmation of extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) in Enterobacteriaceae: Detection of ESBL. *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18, 1194–1204.





Primera  
enterobacteria  
BLEE (SHV-2)

Alemania

CTX-M

Primeras  
cepas

Término  
BLEE

Clasificación  
de Bush *et al.*

**2017:** 223 variantes de TEM  
193 variantes de SHV  
172 del tipo CTX-M  
PER, VEB, GES, BES, TLA, SFO e IBC

1983

2000

2015



España: Primeros  
brotes hospitalarios



Dispersión y epidemias locales

**1983-2000**

**SHV y TEM**

**Brotos nosocomiales UCI**

***K. pneumoniae***

**1997-2017**

**CTX-M**

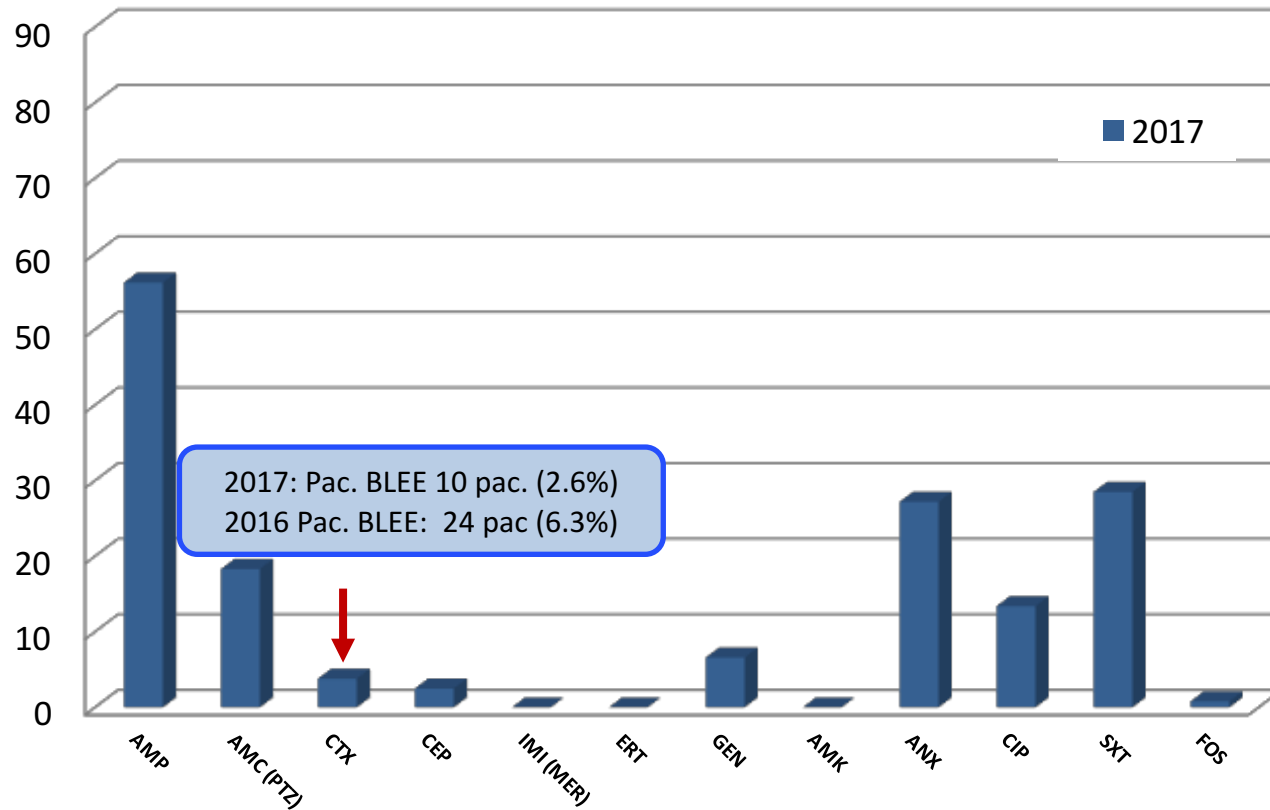
**Areas no UCI de hospitales  
Comunidad**

***E. coli***

# Escherichia coli

## Total de muestras

(393 aislados de 380 pac.)

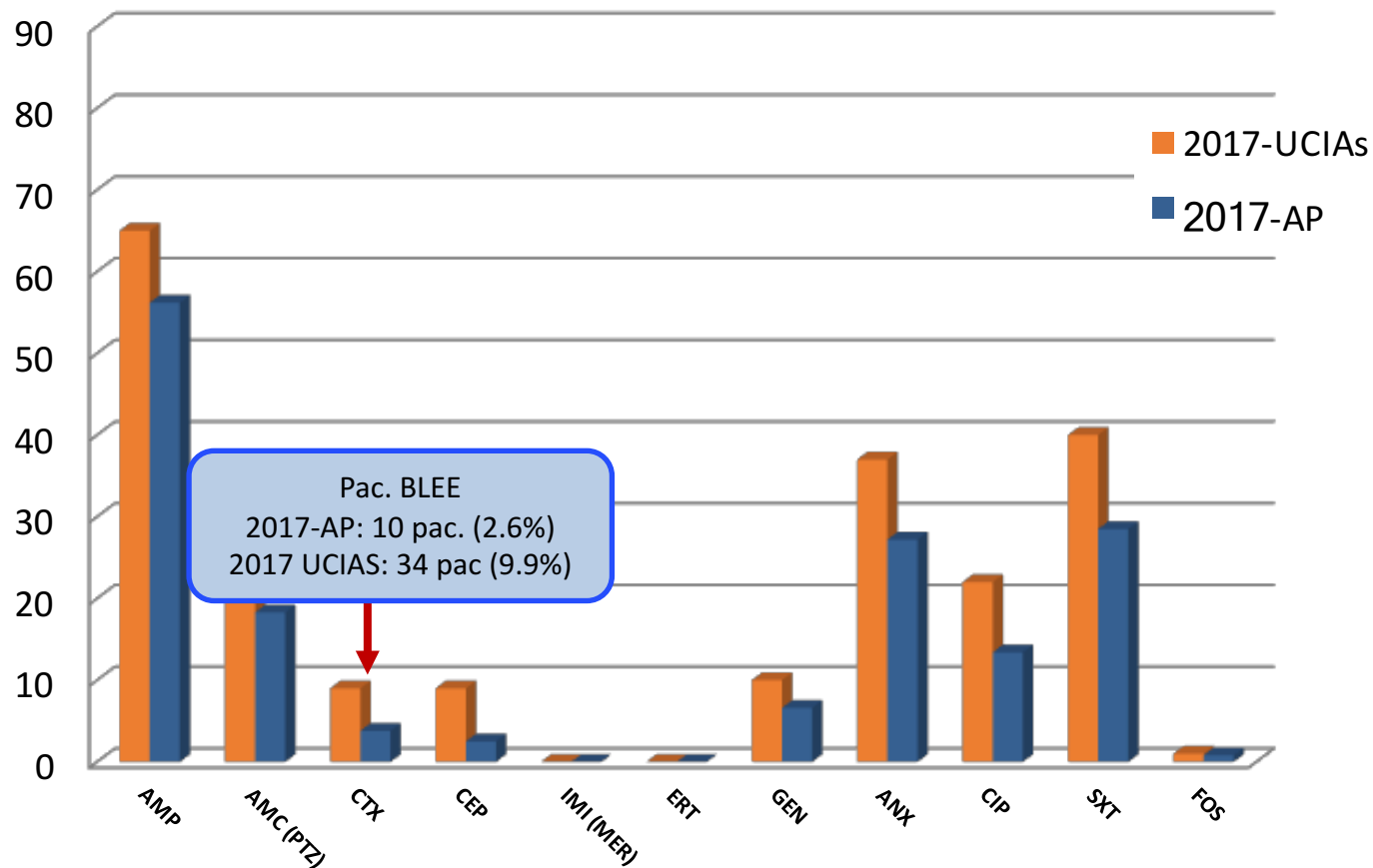


AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PTZ: piperacilina-tazobactam; CTX: cefotaxima; CEP:cefepime; IMI:imipenem; MER: meropenem; ERT: ertapenem; GEN: gentamicina; AMK:amikacina; ANX: ác. nalidíxico; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; FOS: fosfomicina.

# Escherichia coli

## Total de muestras

(AP:393 aislados de 380 pac./UCIAs: 363 aislados de 343 pac.)

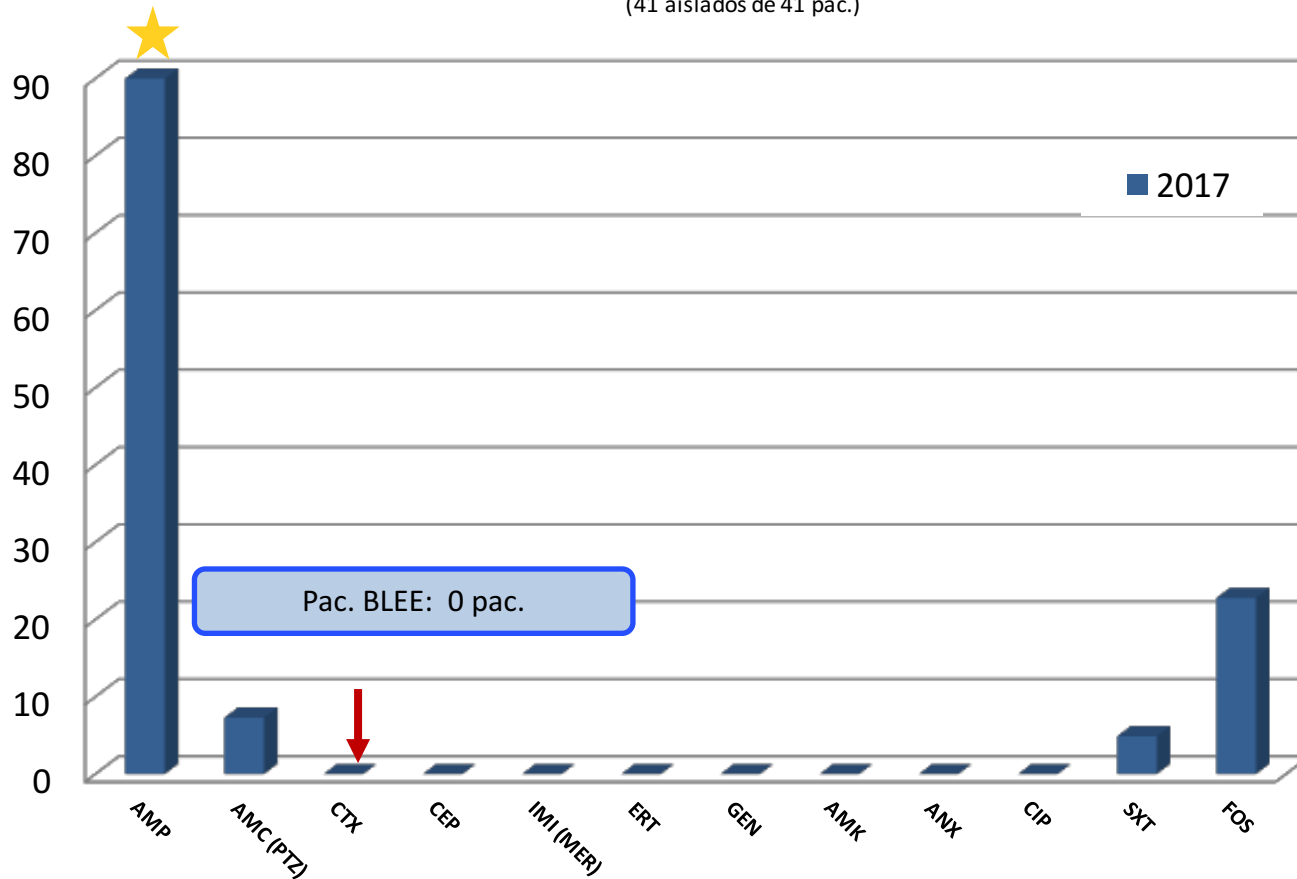


AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PTZ: piperacilina-tazobactam; CTX: cefotaxima; CEP:cefepime; IMI:imipenem; MER: meropenem; ERT: ertapenem; GEN: gentamicina; AMK:amikacina; ANX: ác. nalidíxico; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; FOS: fosfomicina.

# *Klebsiella pneumoniae*

## Total de muestras

(41 aislados de 41 pac.)



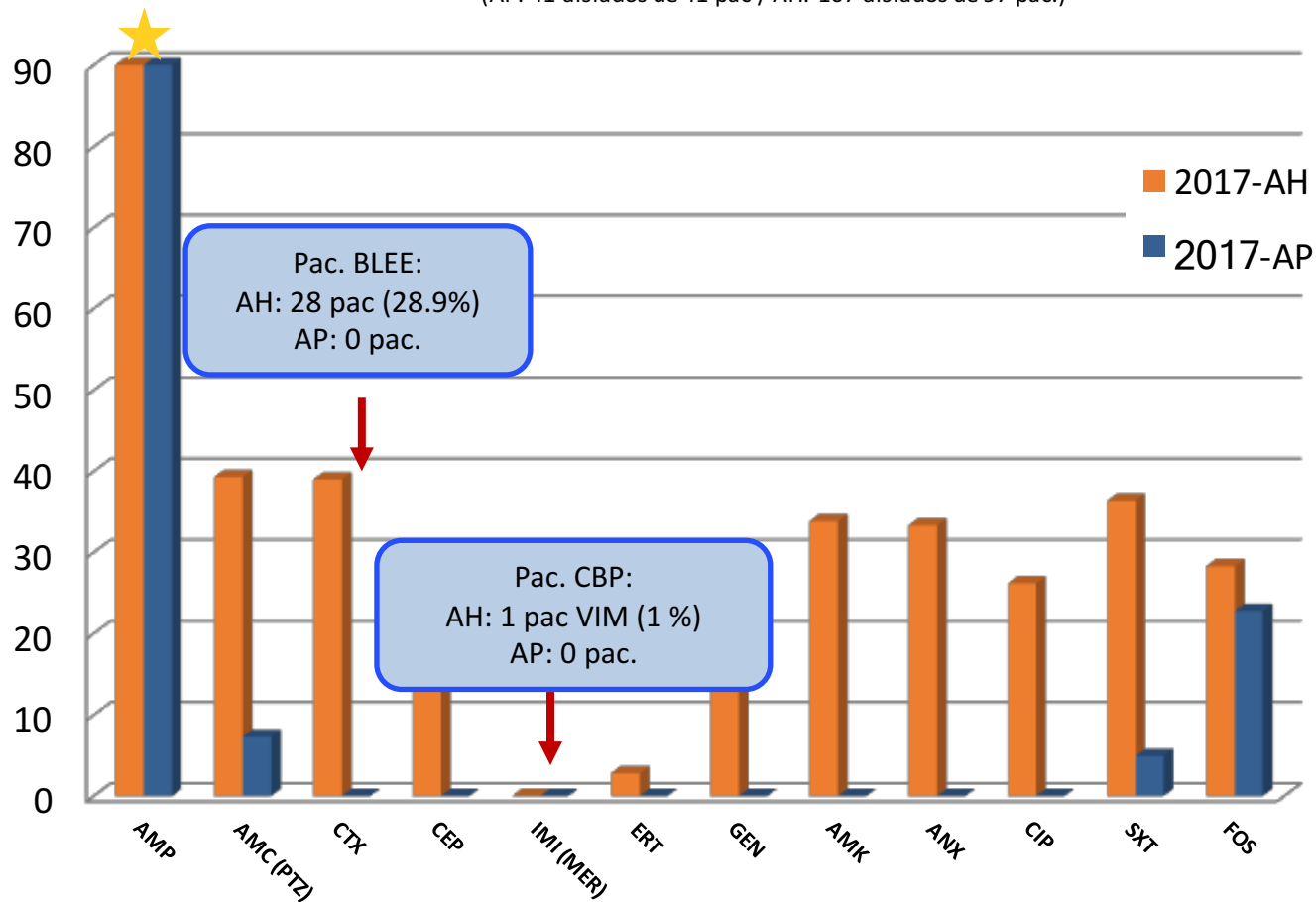
AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PTZ: piperacilina-tazobactam; CTX: cefotaxima; CEP:cefepime; IMI:imipenem; MER: meropenem; ERT: ertapenem; GEN: gentamicina; AMK:amikacina; ANX: ác. nalidíxico; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; FOS: fosfomicina.



# Klebsiella pneumoniae

## Total de muestras

(AP: 41 aislados de 41 pac / AH: 107 aislados de 97 pac.)



AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PTZ: piperacilina-tazobactam; CTX: cefotaxima; CEP: cefepime; IMI: imipenem; MER: meropenem; ERT: ertapenem; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; ANX: ác. nalidíxico; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol; FOS: fosfomicina.

# Carbapenemasas

Clase molecular de Ambler	Grupo funcional de Bush	Nomenclatura	Sustratos con capacidad inhibitoria	Enzimas
<b>A</b>	<b>2f</b>	<b>Serinobetalactamasas</b>	<b>Ác. clavulánico</b> <b>Ác. borónico</b>	<b>KPC</b> GES, IMI/NMC-A, SME
<b>D</b>	<b>2d</b>	<b>Oxacilinasas</b> <b>(serinobetalactamasas)</b>	-	<b>OXA-48 y deriv.</b> (162,163, 181, 204, 232, 244, 245 y 247) OXA-23, 40, 51 y 58
<b>B</b>	<b>3</b>	<b>Metalobetalactamasa</b> <b>(necesitan zinc)</b>	<b>EDTA</b> <b>Ác. dipicolínico</b>	<b>VIM, NDM, IMP</b> GIM, SPM, AIM, SIM, DIM, TMB y KHM

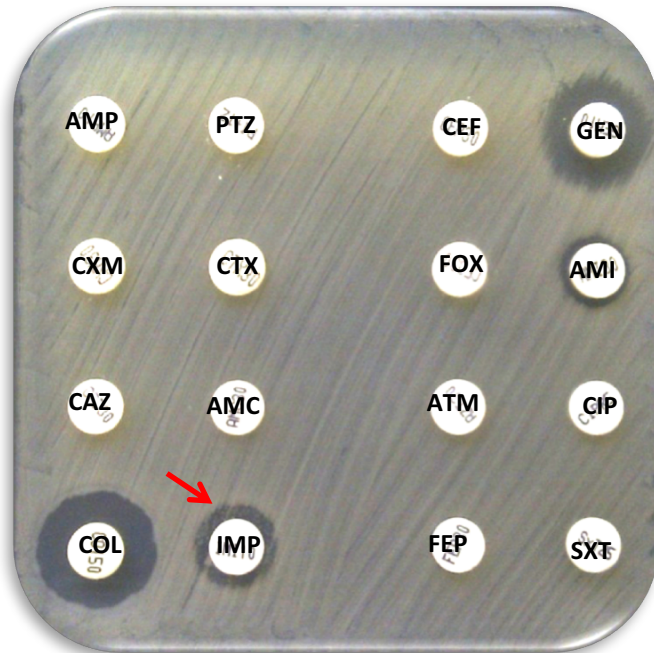
# Carbapenemasas

Clase molecular de Ambler	PEN	C1G, C2G	C3G, C4G	AZT	AMC, PTZ	CBP
<b>A (KPC)</b>	R	R	R	R	R	R r
<b>D (OXA-48)</b>	R	R	S	S	R	r
<b>B (VIM, NDM)</b>	R	R	R	S	R	Rr

S: sensible, R: alto nivel de resistencia, r: bajo nivel de resistencia, PEN: penicilina, C1G, C2G, C3G, C4G: cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, AMC: amoxicilina-clavulánico, A+S: ampicilina-sulbactam, PTZ: piperacilina-tazobactam, CBP: carbapenem

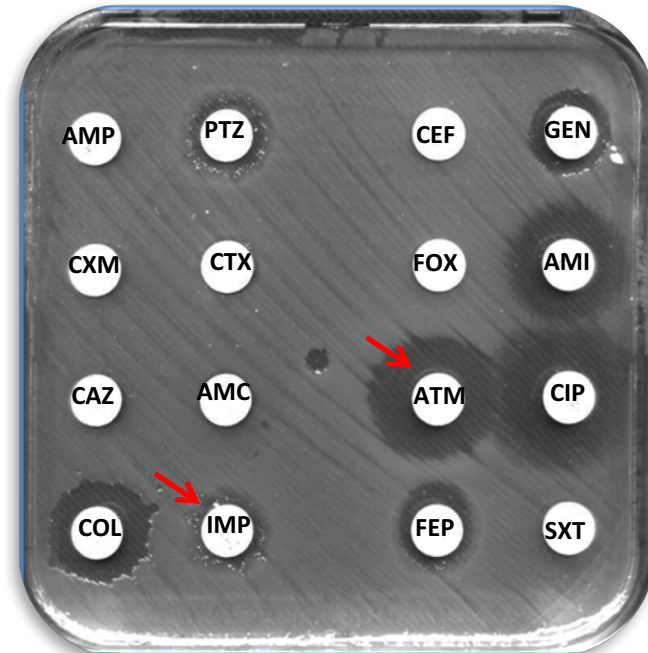
# Carbapenemas

Clase A



*K. pneumoniae* KPC

Clase B



*E. cloacae* VIM

AMC amoxicilina-clavulánico, AMP ampicilina, AZT aztreonam, CAZ ceftazidima, CEP cefalotina, CTX cefotaxima, CXM cefuroxima, FEP cefepime, FOX cefoxitina, IMI imipenem, PTZ piperacilina-tazobactam, GEN gentamicina, AMI amikacina, CIP ciprofloxacino, COL: colistina, SXT: Cotrimoxazol

# Carbapenemasas

Clase D

Clase D (+BLEE)



*K. pneumoniae*

*K. pneumoniae*

OXA-48

OXA-48 + CTX-M-15

*Cepas aisladas simultaneamente de una muestra de orina. La cepa R también se aísla en hemocultivo*

AMC amoxicilina-clavulánico, AMP ampicilina, AZT aztreonam, CAZ ceftazidima, CEP cefalotina, CTX cefotaxima, CXM cefuroxima, FEP cefepime, FOX cefoxitina, IMI imipenem, PTZ piperacilina-tazobactam, GEN gentamicina, AMI amikacina, CIP ciprofloxacino, COL: colistina, SXT: Cotrimoxazol

# Carbapenemasas en Europa y en el mundo

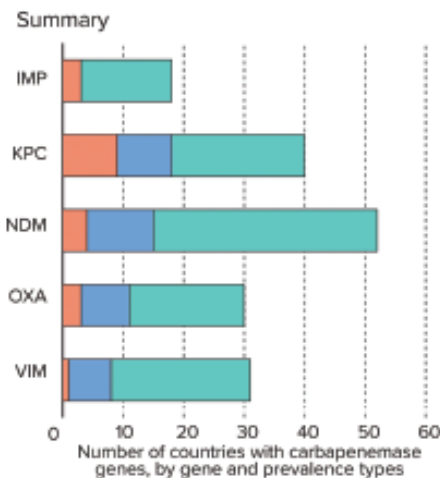
## Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study

Hajo Grundmann\*, Corinna Glasner\*, Barbara Albiger, David M Aanensen, Chris T Tomlinson, Arjana Tambić Andrasević, Rafael Cantón, Yehuda Carmeli, Alexander W Friedrich, Christian G Giske, Youri Glupczynski, Marek Gniadkowski, David M Livermore, Patrice Nordmann, Laurent Poirel, Gian M Rossolini, Harald Seifert, Alkiviadis Vatopoulos, Timothy Walsh, Neil Woodford, Dominique L Monnet, and the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) Working Group†

**Methods** National expert laboratories recruited hospitals with diagnostic capacities, who collected the first ten carbapenem non-susceptible clinical isolates of *K pneumoniae* or *E coli* and ten susceptible same-species comparator isolates and pertinent patient and hospital information.

Between Nov 1, 2013, and April 30, 2014, 455 sentinel hospitals in 36 countries

*Lancet Infect Dis* 2017;  
17: 153–63

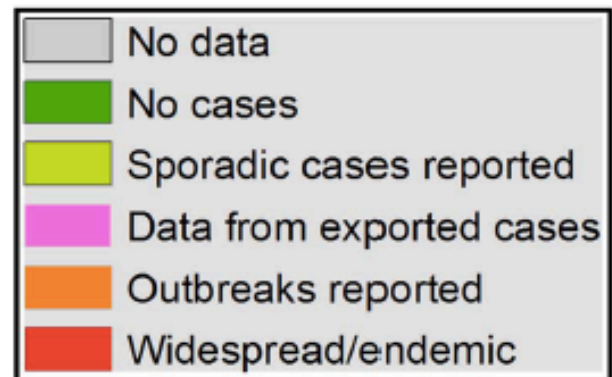
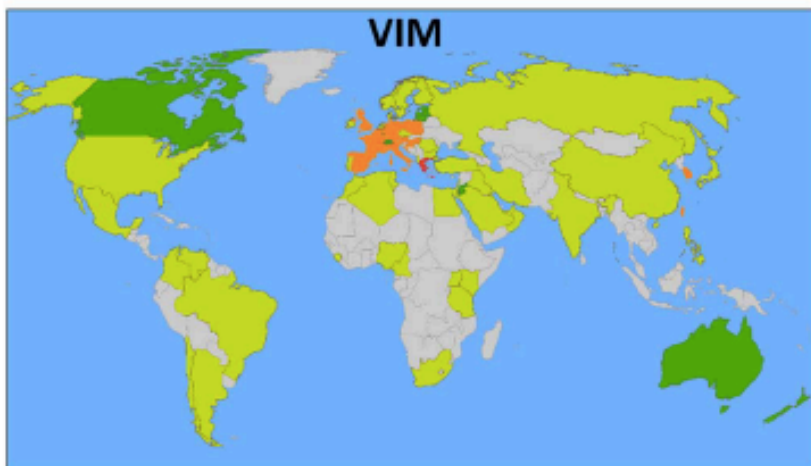
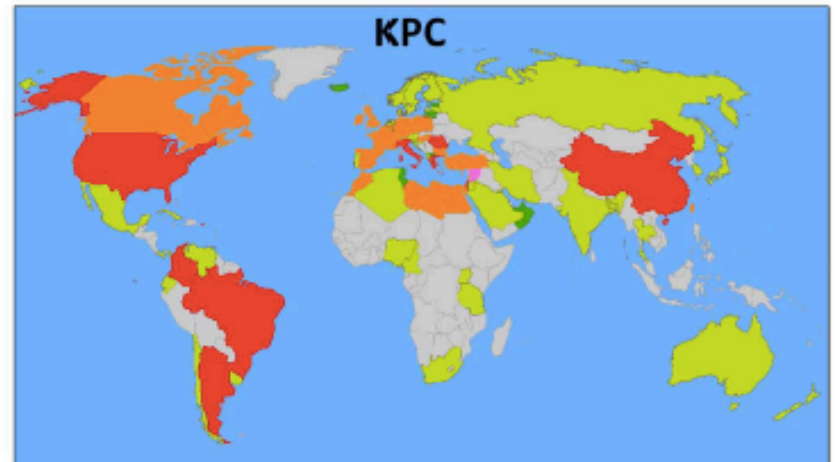
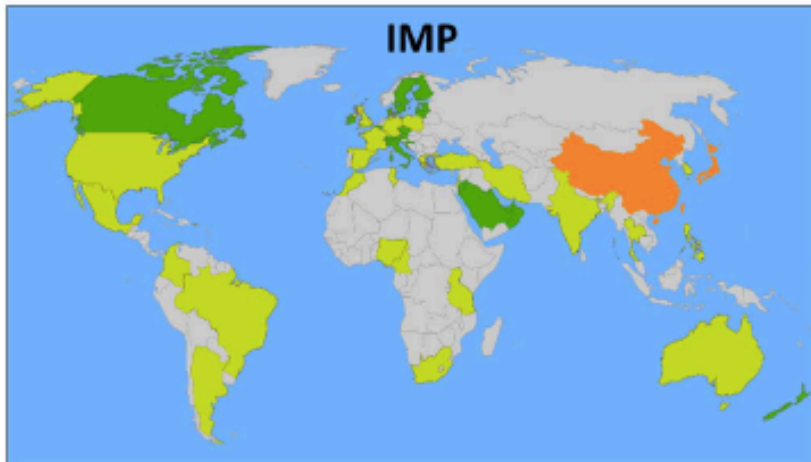
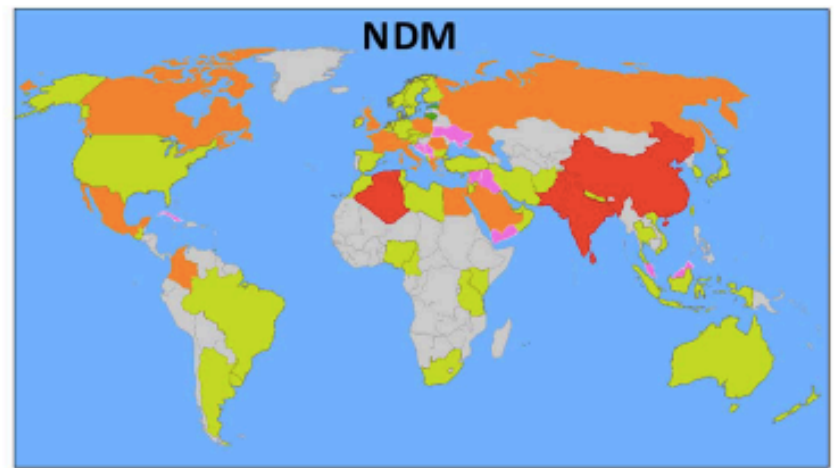
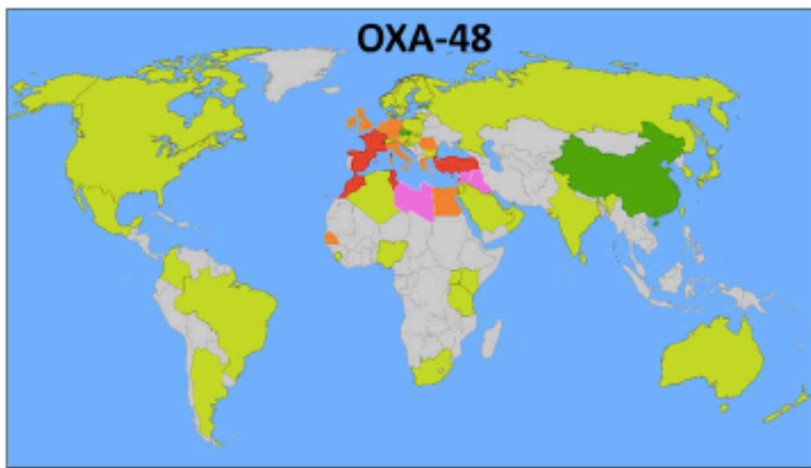


En el mundo

Incidence per 10000 admissions‡		
	Rate (hospitals)	Rank
Italy	5.96 (22)	1
Greece	5.78 (3)	2
Montenegro	5.65 (1)	3
Spain	4.01 (20)	4
Total or average	1.3 (321)	..

Logan LK. and Weinstein RA. JID 2017:215 (Suppl1)

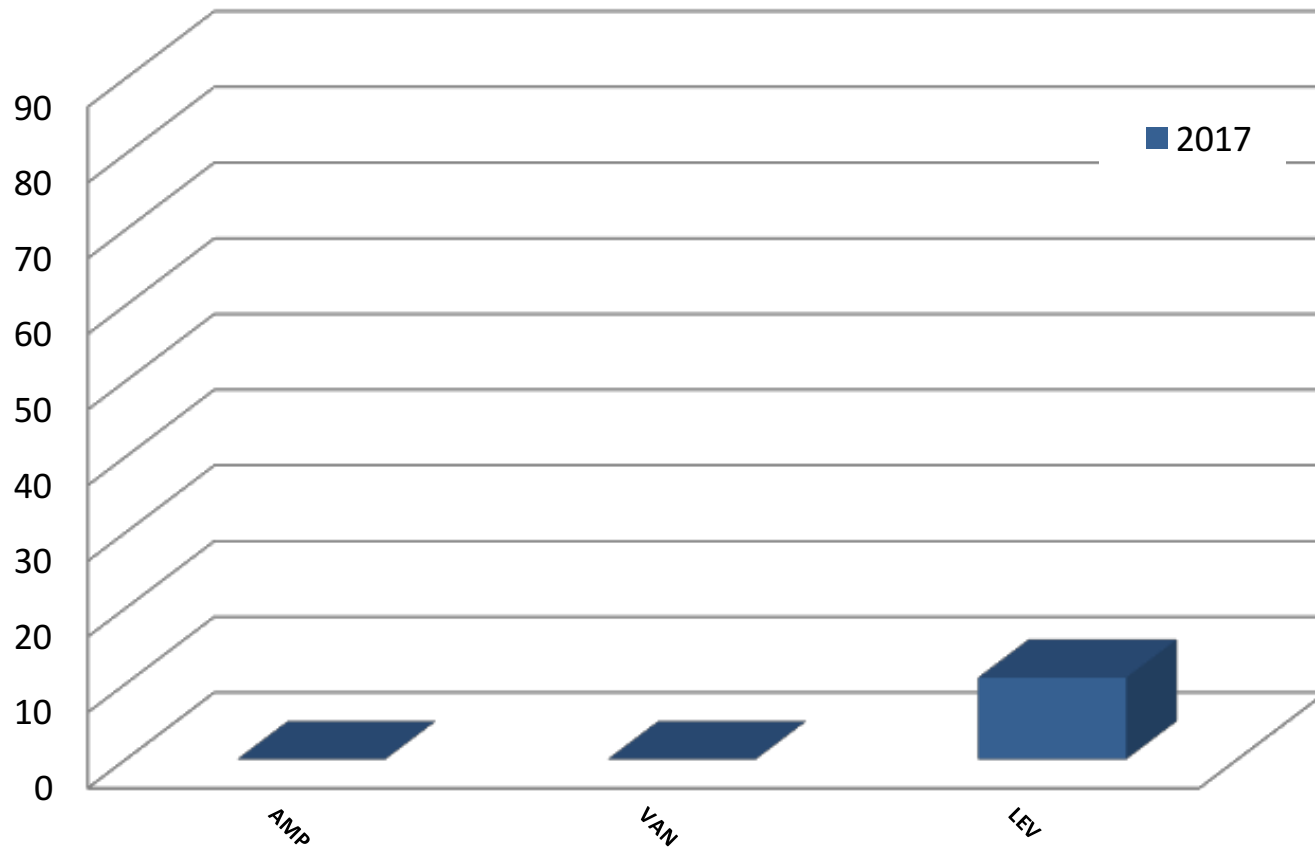




# *Enterococcus faecalis*

## Total de muestras

(37 aislados de 37 pac.)



AMP: ampicilina; VAN: vancomicina; LEV: levofloxacino.

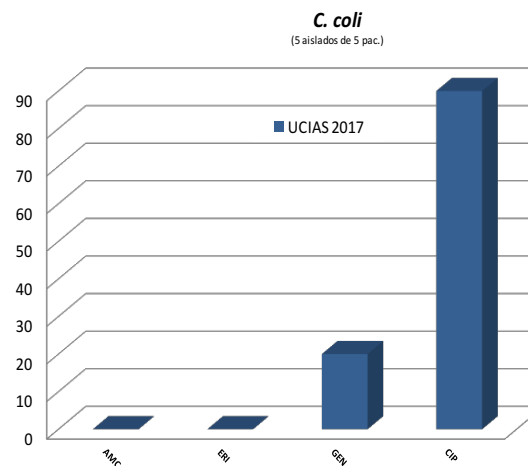
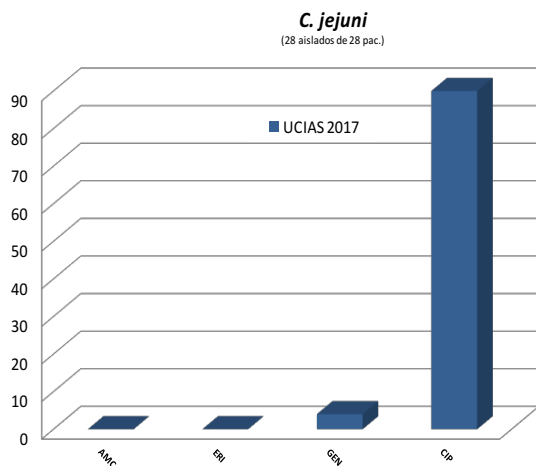


# Bacterias enteropatógenas

---

# Campylobacter spp. 2017

Indicador de R	Cepas aisladas HVH 2017 de muestras de AP (nº absoluto de pac.)	Principales marcadores de R de interés
<i>Campylobacter jejuni</i>	136 cepas en 136 pacientes	No datos primaria
<i>Campylobacter coli</i>	13 cepas de 13 pacientes	No datos primaria



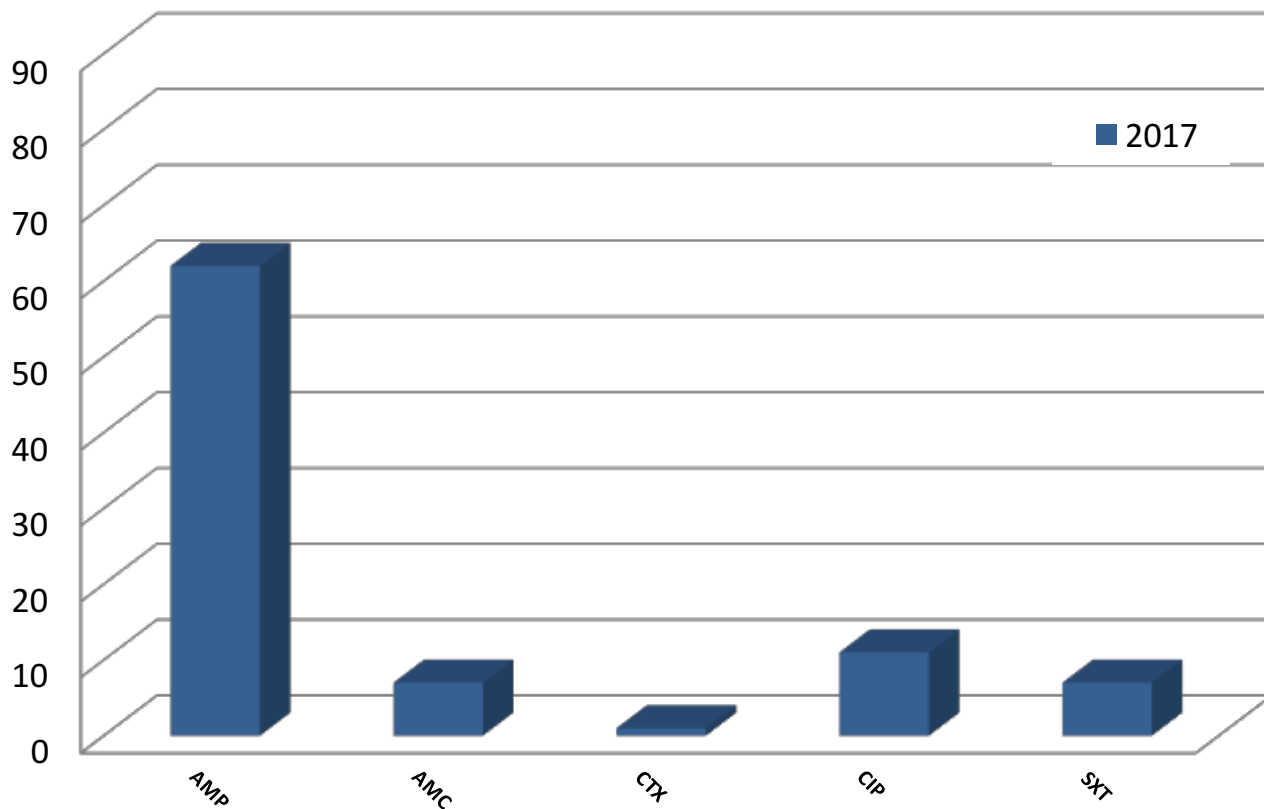
AMC: amoxicilina-clavulánico; ERI: eritromicina; GEN: gentamicina ; CIP: ciprofloxacino

# Salmonella spp.

(*S. typhimurium* (81), *S. enteritidis*(26), *S. hadar*(1), *S. mikawasima*(1), *S. ohio*(1), *Salmonella* spp.(14))

## Total de muestras

(125 aislados de 124 pac./ sensibilidad en 123 aislados de 122 pac.)



AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; CTX: cefotaxima; IMI:imipenem; CIP: ciprofloxacino; SXT: cotrimoxazol.

**BGNNF**

---

# *Pseudomonas aeruginosa*



*Fenotipo salvaje*



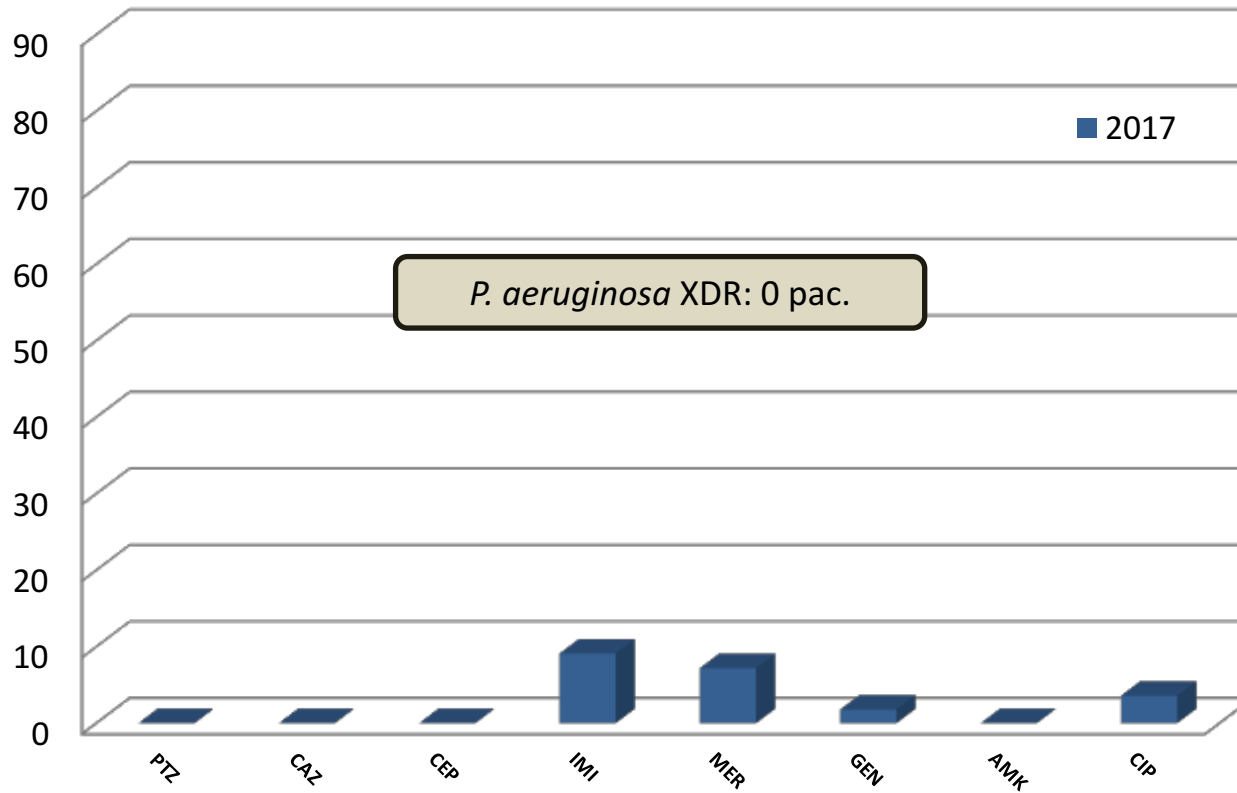
*Extremadamente resistente (XDR)*

(R a todos excepto 2 antipseudomónicos)

# *Pseudomonas aeruginosa*

## Total de muestras

(55 aislados de 55 pac.)

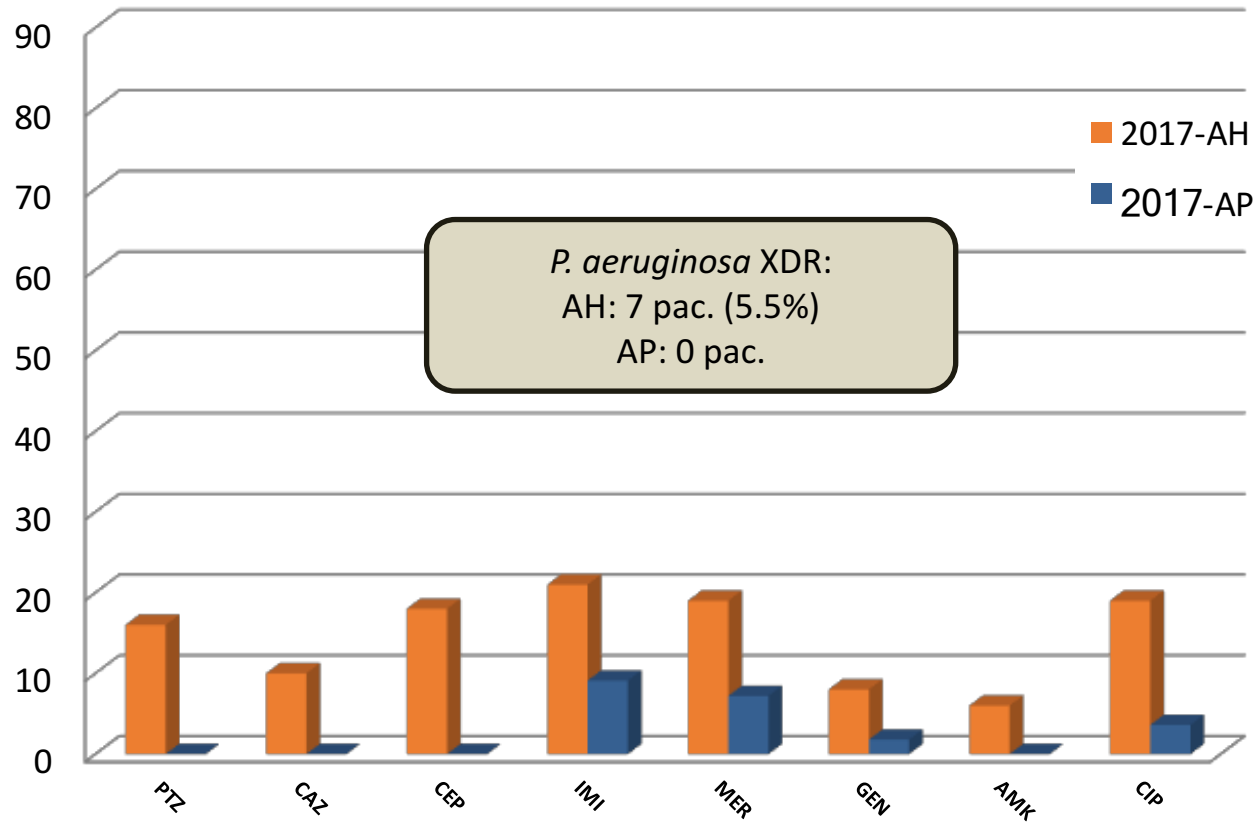


**P+T: piperacilina-tazobactam; CAZ: ceftazidima; CEP:cefepime; IMI: imipenem;  
MER: meropenem; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; CIP: ciprofloxacino.**

# *Pseudomonas aeruginosa*

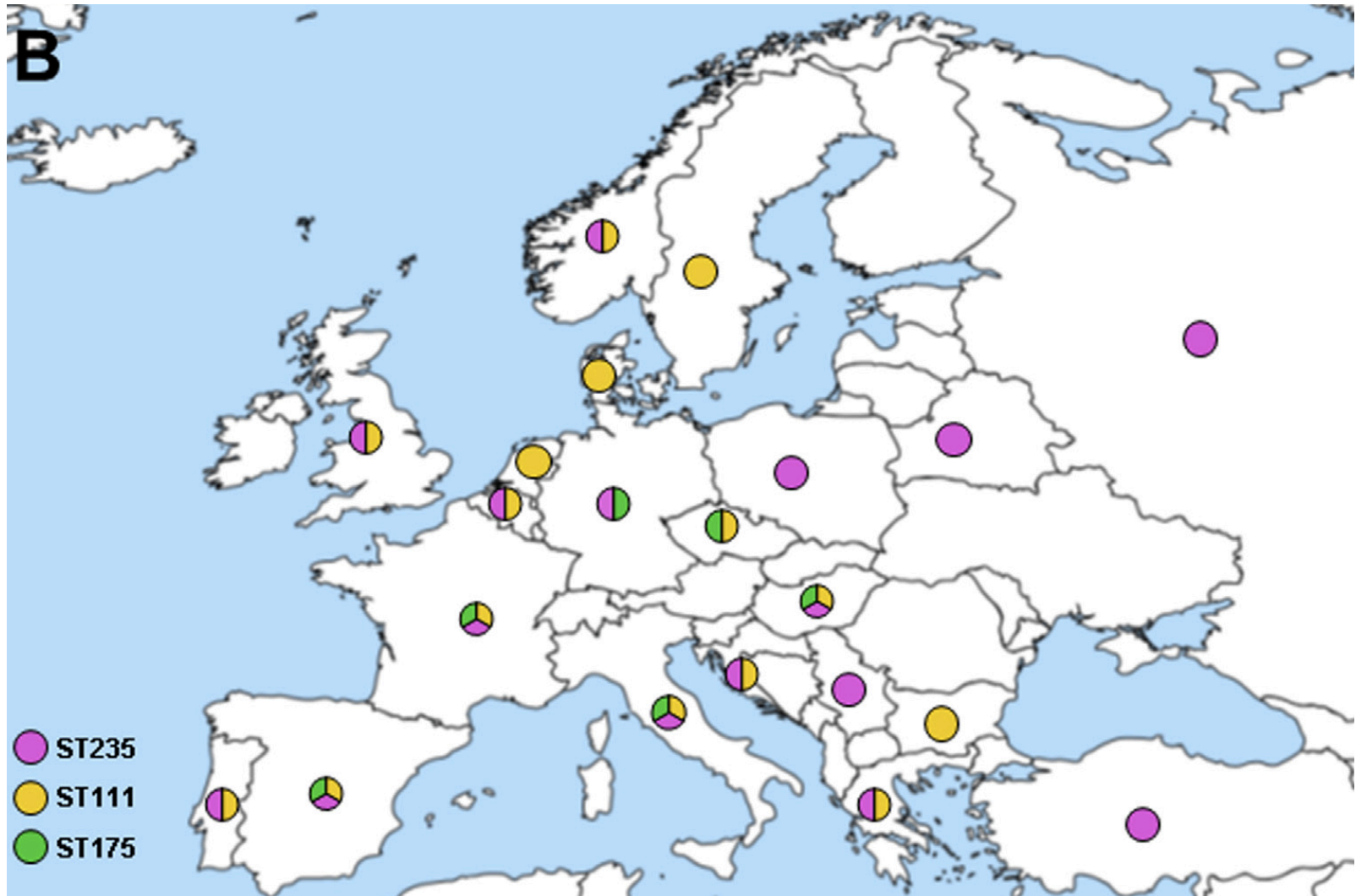
## Total de muestras

(AP: 55 aislados de 55 pac. / AH: 148 aislados de 127 pac.)



**P+T: piperacilina-tazobactam; CAZ: ceftazidima; CEP: cefepime; IMI: imipenem; MER: meropenem; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; CIP: ciprofloxacino.**

# Clones de *Pseudomonas aeruginosa* de alto riesgo epidemiológico





## Indicadores de Resistencia 2017

Indicador de R	Atención primaria 2017	Atención hospitalaria 2017
SARM	10.3 % (16 pac)	15.7 % (37 pac)
<i>S. pyogenes</i> ERI <sup>R</sup>	0	
<i>S. pneumoniae</i> Peni <sup>R</sup>	0	
<i>H. influenzae</i> AMP <sup>R</sup>	2 de 13 pac	
<i>B. pertussis</i> ERI <sup>R</sup>	0 de 243 cepas (1986-2017)	
<i>E. coli</i> AMC <sup>R</sup>	18.3 %	28.8 %
<i>E. coli</i> Quinolonas <sup>R</sup>	13.4 %	22.2%
<i>E. coli</i> BLEE	2.6 % (10 pac.)	9.5 % (38 pac.)
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	0	28.9 % (28 pac.)
Enterobacterias CBP	0	<1 %
<i>Campylobacter jejuni</i> ERI <sup>R</sup>	0 %	
<i>Salmonella</i> spp. AMC <sup>R</sup>	7 %	

From: **Antimicrobial Resistance**

JAMA. 2016;316(11):1193-1204. doi:10.1001/jama.2016.11764

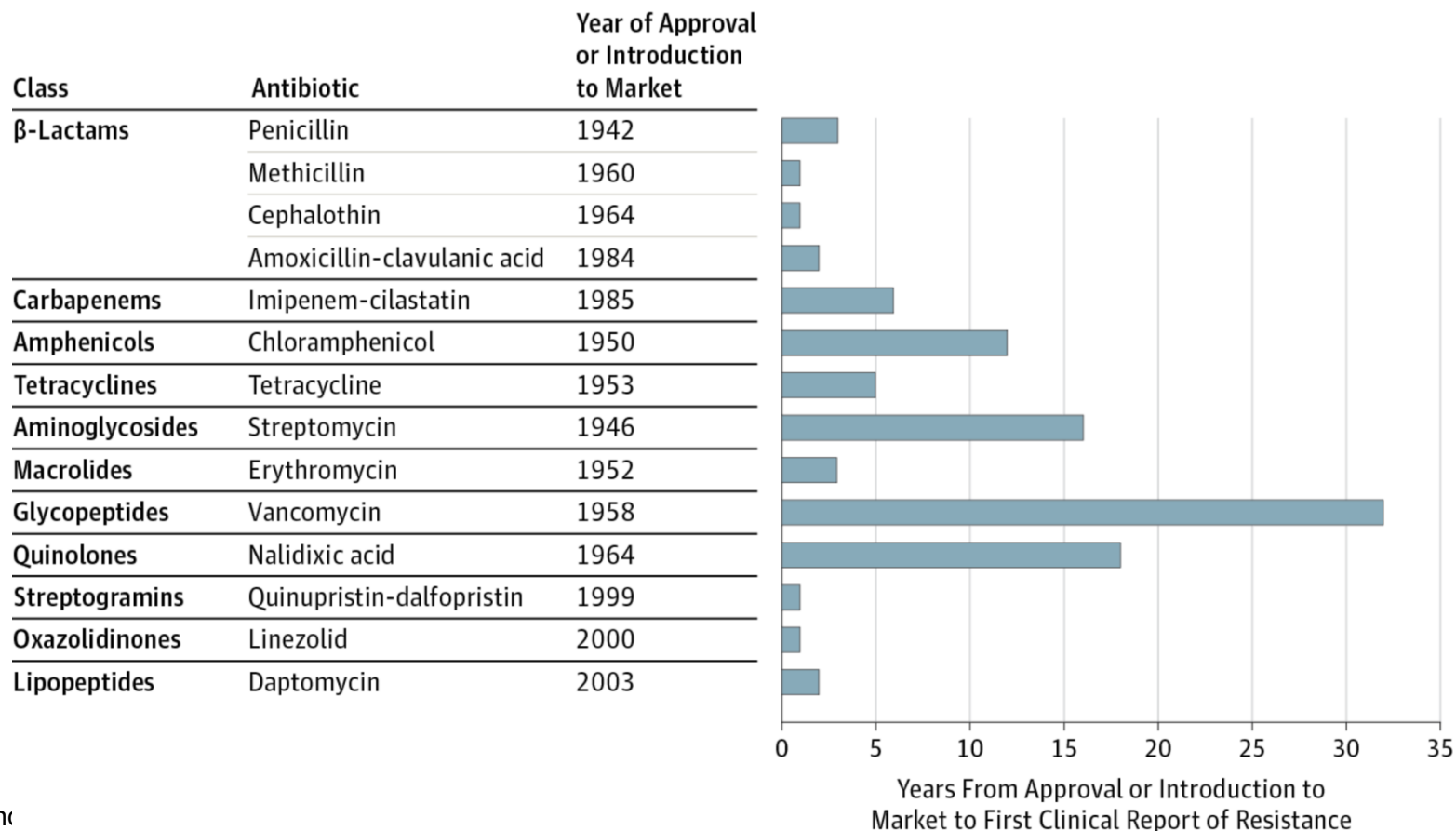


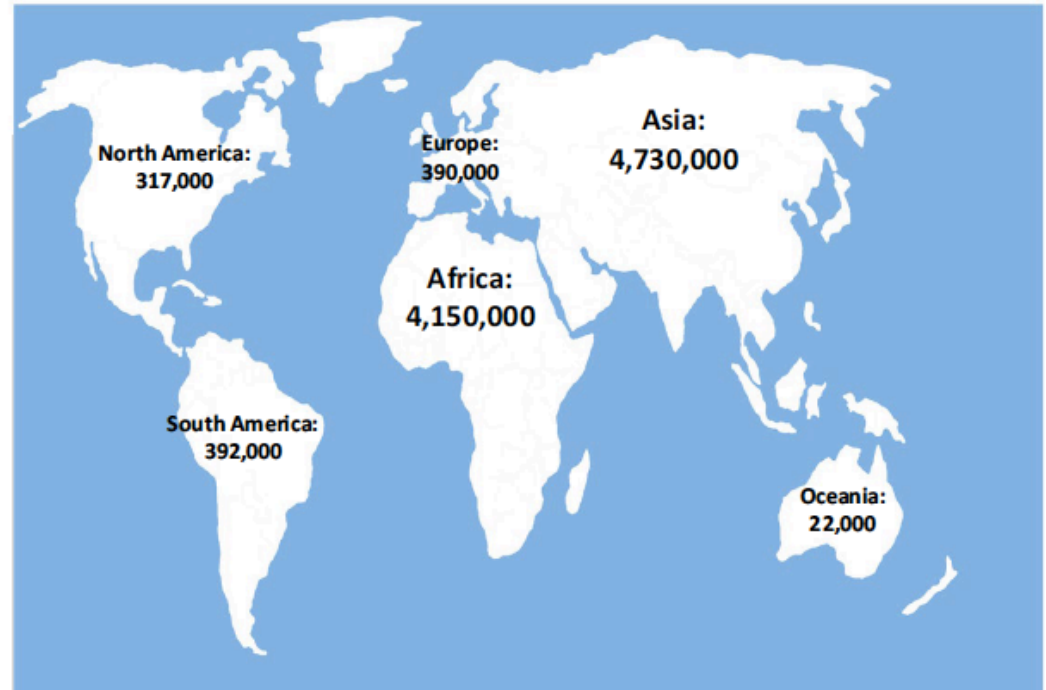
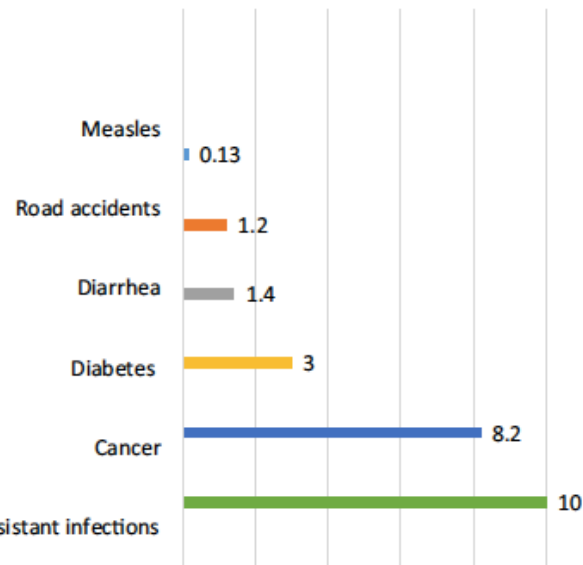
Figure Legend

Time From Antibiotic Approval or Introduction to Detection of Resistance in Clinical Samples  
 The bars represent the years elapsed between regulatory approval or introduction of an antibiotic to the pharmaceutical market and the first report of resistance in a clinical sample. Displayed antibiotics represent either first member or representative member of the drug class. Adapted from Schmieder and Edwards, additions from Ayliffe, Lee et al, and Drugs@FDA.

## The impact of antimicrobial resistance in 2050

Death attributable to antimicrobial resistance every year by 2050 in different countries [1]

DEATHS PER ANNUM FOR ANTIMICROBIAL RESISTANT INFECTIONS AND OTHER CAUSES BY 2050 IN MILLIONS. [1] AND [HTTP:// AMR-REVIEW.ORG/](http://AMR-REVIEW.ORG/)



**Fig. 1** The impact of antimicrobial resistance in 2050



# QUÈ FA L'ADMINISTRACIÓ?

L'Organització Mundial de la Salut (OMS), la Unió Europea (UE), i l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per fer front a la resistència als antibiòtics promouen la cooperació entre els àmbits humà i veterinari en:



**ESTRATÈGIA GLOBAL**



**A CATALUNYA TAMBÉ S'IMPULSEN TOTES LES LÍNIES DE TREBALL DE L'ESTRATÈGIA GLOBAL**



**Promoció de l'ús responsable dels antibiòtics**



**Comunicació i formació**



**Impuls al desenvolupament de nous antibiòtics**



**Vigilància i control**



**Impuls de la coordinació institucional**



**Comunicació i promoció de bones pràctiques**



**Control d'ús dels antibiòtics**



**Vigilància de resistències**



**Impuls de la millora de la higiene en ramaderia**



**Vigilància i control del benestar animal**



**Impuls a la investigació**



**Formació**



# ANTIBIOTIC RESISTANCE POSES A **BIG** THREAT TO GLOBAL HEALTH



World Health  
Organization