



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v9i1>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

Impacto de la resistencia microbiana a antibióticos a causa de la pandemia del covid-19

Impact of microbial resistance to antibiotics due to the covid-19 pandemic

Impacto da resistênciã microbiana a antibióticos devido à pandemia de covid-19

Frank Sebastián Domínguez-Espín^I
franksebas2806@outlook.com
<https://orcid.org/0000-0002-7751-5825>

Josué Pablo Chicaiza-Abad^{II}
josu071996@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7381-2195>

María Fernanda Sánchez-Altamirano^{III}
mafer7812@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0000-4434>

Elvia Jeanette Muñoz-Sanizaca^{IV}
elvita3909@yahoo.es
<https://orcid.org/0000-0002-0207-2134>

Cynthia Michelle Tixilema-Arias^V
michelleticilema1996@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0680-4056>

Correspondencia: franksebas2806@outlook.com

***Recibido:** 29 de noviembre del 2022 ***Aceptado:** 28 de diciembre del 2022 * **Publicado:** 14 de enero del 2023

- I. Médico General, Investigador Independiente, Atuntaqui, Ecuador.
- II. Médico General, Investigador Independiente, Puyo, Ecuador.
- III. Licenciada en Laboratorio Clínico, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.
- IV. Licenciada en Laboratorio Clínico, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.
- V. Médica, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.

Resumen

Este artículo trata sobre la resistencia desarrollada por microorganismos a los antibióticos y el impacto que ha causado la pandemia del COVID-19 en el aumento de esta problemática a nivel mundial. A lo largo de los años la resistencia microbiana ha ido en aumento, debido al uso desmedido de antibióticos, además del uso antibiótico automedicado por la población en general, y sobre todo a raíz de la pandemia del SARS-CoV-2 ya que durante el inicio del brote, en diferentes países se usó un esquema empírico de antibióticos para intentar frenar el avance de la enfermedad como tal en el organismo, sin embargo muchos de estos esquemas carecían completamente de validez, ya que al tratarse de un virus, el uso antibiótico era innecesario en muchos de los casos, salvo aquellos pacientes que presentaron una infección viral y bacteriana debido a microorganismos nosocomiales provocados por estadías prolongadas en centros hospitalarios. Mientras que gran parte de la población procuro usar una amplia gama de métodos para evitar contraer la infección del virus, usando desde antibióticos hasta antiparasitarios.

Palabras claves: COVID-19; Microbial resistance; Antibiotics; Antibiotic resistance; Increasing resistance to antibiotics; Current antibiotic resistance.

Abstract

This article deals with the resistance developed by microorganisms to antibiotics and the impact that the COVID-19 pandemic has caused in the increase of this problem worldwide. Over the years, microbial resistance has been increasing, due to the excessive use of antibiotics, in addition to self-medicated antibiotic use by the general population, and especially as a result of the SARS-CoV-2 pandemic, since during the At the beginning of the outbreak, in different countries an empirical scheme of antibiotics was used to try to stop the progression of the disease as such in the body, however many of these schemes were completely invalid, since being a virus, the use of antibiotics it was unnecessary in many of the cases, except for those patients who presented a viral and bacterial infection due to nosocomial microorganisms caused by prolonged stays in hospital centers. While a large part of the population tried to use a wide range of methods to avoid contracting the virus infection, using everything from antibiotics to antiparasitics.

Keywords: COVID-19; Microbial resistance; antibiotics; Antibiotic resistance; Increasing resistance to antibiotics; Current antibiotic resistance.

Resumo

Este artículo trata de la resistencia desarrollada por microorganismos a los antibióticos y el impacto que la pandemia de COVID-19 causó en el aumento de este problema en todo el mundo. A lo largo de los años, la resistencia microbiana ha ido aumentando, debido al uso excesivo de antibióticos, además del uso de antibióticos automedicados por la población en general, y principalmente en consecuencia de la pandemia de SARS-CoV-2, ya que durante el inicio del brote, en diferentes países se utilizó un esquema empírico de antibióticos para intentar frenar la progresión de la enfermedad como tal en el organismo, no obstante muchos de estos esquemas eran completamente inválidos, visto que al ser un virus, el uso de antibióticos era innecesario en muchos casos, excepto en aquellos pacientes que presentaban infección viral y bacteriana por microorganismos nosocomiales causados por internaciones prolongadas en centros hospitalarios. Mientras una gran parte de la población intentó usar una amplia gama de métodos para evitar contraer la infección por el virus, usando desde antibióticos hasta antiparasitarios.

Palabras-clave: COVID-19; Resistencia microbiana; antibióticos; Resistencia a antibióticos; Aumento de la resistencia a los antibióticos; Resistencia a antibióticos actual.

Introducción

La resistencia microbiana a los antibióticos ha sido un problema presente desde hace décadas, misma que ha ido aumentando con el pasar de los años debido a varios factores como son, el desconocimiento del paciente que se automedica, información incompleta encontrada en páginas webs que le dan al paciente información errada en cuanto a la farmacodinamia, farmacocinética y posología, causando un abuso de su consumo, si bien es cierto que, a pesar de que de algún modo en ciertos países a nivel mundial se procuró seguir protocolos para frenar esta problemática, durante la pandemia causada por SARS-CoV-2 se evidenciaron múltiples tipos de tratamientos empíricos, que no eran más que un intento desenfrenado para detener el avance de este, con la errada creencia de que la acción de estos antimicrobianos tenía supuestos efectos antivirales y propiedades antiinflamatorias (por ejemplo el uso de la azitromicina), estos antimicrobianos fueron usados durante la primera ola del brote de COVID-19, como consecuencia se produjo una exacerbación importante en cuanto a la

Impacto de la resistencia microbiana a antibióticos a causa de la pandemia del covid-19

resistencia a los antimicrobianos y por ende una elevación importante en los patógenos multidrogoresistentes.(1–9)

En 2019 un estudio realizado en Italia estimó que alrededor de 4.95 millones de muertes estarían asociadas a bacterias multidrogoresistentes, causadas principalmente por bacterias como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter Baumann* y *Pseudomonas aeruginosa*. Motivo por el cual la organización mundial de la salud destacó que estas resistencias se convertirían en un verdadero desafío una vez terminada la pandemia de COVID-19, se estima que para el año 2050 los antimicrobianos no tendrán efecto en una gran parte de la población mundial debido a infecciones por bacterias multirresistentes, por lo que es menester de todos los sistemas sanitarios el racionalizar el uso antibiótico en su población.(3,7,10)

Detección de patógenos y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Se han aislado bacterias y hongos obtenidas de muestras de sangre, orina, puntas de catéteres y muestras respiratorias, además de que se aislaron muestras bacterianas de diferentes sitios anatómicos varias veces, y la identificación de los diferentes patógenos se realizó usando estándares microbiológicos (cultivos y pruebas bioquímicas) en el laboratorio de un hospital, en ciertos casos, la identificación de la bacteria se produjo únicamente a nivel de género, aislándose principalmente géneros de *Candida Albicans*, *Candida glabrata* y *Candida tropicalis*, se encontraron aislados de levadura que no fueron identificados por la PCR así que fueron sometidos a reacciones de secuenciación usando el kit BIG-DYE versión 3 que usa una combinación con el sistema automatizado ABI 3730.(8,10–14)

La prueba de susceptibilidad por microdilución para aislados bacterianos se realizó usando las normas del instituto de normas clínicas y de laboratorio. Se usaron criterios de interpretación para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas de ampicilina, azitromicina, cefazolina, ceftriaxona, clindamicina, gentamicina, meropenem, oxacilina, polimixina y vancomicina, todos estos agentes antibacterianos se probaron en concentraciones de 0.125 a 64 mg/L mientras que para los antifúngicos se usó una prueba de susceptibilidad por microdilución a los siguientes agentes: anfotericina B, itraconazol, y voriconazol a concentraciones de 0.03 a 16mg/L y Fluconazol de 0.125 mg/L a 64mg.(15–18)

Resultados

En total se obtuvieron 78 cultivos bacterianos positivos de pacientes severamente enfermos y hospitalizados con SARS-CoV-2 positivo, en los cuales se detectaron Acinetobacter en un 22%, estafilococos coagulasa negativos en un 20% klebsiella en un 18%, S. aureus en un 17%, Pseudomonas en un 13% enterobacter en un 5%. Enterococcus en un 4% y E. coli en un 1%.(17,19–21)

Además, se aislaron 74 cepas de hongos entre los que se encontró la prevalencia de C. Albicans en un 54%, C. Tropicalis en un 24%, C. parapsilosis en un 3%.(19,22)

Cabe destacar que el 97,7% de los pacientes fueron tratados con al menos un antibacteriano, y en su mayoría fueron tratados con 4 a 6 agentes diferentes durante la estancia. El mayor uso de antibacterianos también se relacionó con una mayor estancia hospitalaria.(20)

los pacientes que fueron tratados con 0 a 3 agentes fueron hospitalizados durante 12 a 19 días, aquellos que fueron tratados con 4 a 6 permanecieron hospitalizados de 18 a 21 días, y los que fueron tratados con 7 a 9 agentes fueron hospitalizados de 28 a 36 días Los agentes antibacterianos más recetados fueron ceftriaxona (90,7% de los pacientes), vancomicina (86,0%), azitromicina (69,8 %) y meropenem (67,4%).(20,23,24)

Se prescribieron antifúngicos a pacientes con cultivos positivos para hongos, sin embargo, la tasa de mortalidad fue del 81,48% para pacientes con cultivos positivos para hongos, con no prescripción de medicamentos antifúngicos para el 61,36% (27) de los pacientes que fallecieron. No se observó multirresistencia en los aislamientos fúngicos. Por lo tanto, los agentes antibacterianos fueron prescrito para todos los pacientes que también recibieron un antifúngico.(22,25,26)

Las bacterias se dividieron en dos grandes grupos para analizar el perfil de susceptibilidad antibacteriana:

- bacterias Gramnegativas
- cocos Grampositivos,

Se aislaron cepas de bacterias resistentes en el 76,7% de los pacientes hospitalizados en donde se demostró resistencia del. 100% de Acinetobacter frente a carbapenémicos y el 50% de cepas de Pseudomonas. fueron resistentes a carbapenem (meropenem) además se observaron Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación en el 50% de estas.(27,28)

Impacto de la resistencia microbiana a antibióticos a causa de la pandemia del covid-19

En cuanto a la Klebsiella las tasas de resistencia a la oxacilina fueron del 62% y 81% para *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativa. La resistencia a la vancomicina se detectó en 15 y 25% de *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativa, respectivamente. La resistencia a la ampicilina en *Enterococcus* fue del 67% de los aislamientos, además, se produjo una infección bacteriana multirresistente en el 65 % de los pacientes con COVID-19 durante la estancia hospitalaria. (2,5,27,28)

Se aislaron 38 cepas de microorganismos multidrogoresistentes (MDR) de las cuales se presentan gram-negativas como:(29)

- *K. pneumoniae*
- Baumann
- Enterobacterias
- Mientras que entre las gram positivas se encontraban:(29)
- *Staphylococcus coagulasa negativos*
- *S. Aureus*

Consecuencias de la pandemia por COVID-19 en relación con la resistencia antimicrobiana a nivel mundial

La pandemia de COVID-19 hizo retroceder años en el progreso que se había logrado en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos. El informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades reportó un impacto profundo en la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial, y sobre todo en países en vías de desarrollo, un informe especial del 2022, concluye que la amenaza de las infecciones resistentes a los antimicrobianos no solo está todavía presente, sino que ha empeorado; las infecciones resistentes que comienzan en el hospital y las muertes aumentaron al menos un 15 % durante el primer año de la pandemia. Los datos muestran un aumento alarmante en las infecciones resistentes que comenzaron durante la hospitalización: un aumento de un 15 % en general del 2019 al 2020 entre siete patógenos. Los aumentos en patógenos específicos incluyeron: *Acinetobacter* resistente a los carbapenem: aumento del 78 % en las infecciones. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: aumento del 32 % en las infecciones. *Enterococcus* resistente a la vancomicina aumento del 14 % en las infecciones. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés): aumento del 13 % en las

Impacto de la resistencia microbiana a antibióticos a causa de la pandemia del covid-19

infecciones. Las amenazas de infecciones resistentes a los antifúngicos también aumentaron en el 2020, como la de *Candida auris*, que aumentó un 60 % en general, y la de especies de *Candida* con un aumento del 26 % en las infecciones en hospitales. En comparación, en un informe del 2019, se celebraron reducciones significativas en los hospitales a nivel nacional, cuando las infecciones resistentes a los antimicrobianos disminuyeron un 27 % del 2012 al 2017; los datos muestran que estas reducciones continuaron en los hospitales hasta que comenzó la pandemia. A pesar de esto se ha reportado que *Clostridioides difficile* es el único patógeno asociado a la atención médica con el que hubo mejoras en el 2020, probablemente impulsadas en parte por los cambios en el comportamiento de las personas que buscaban atención médica. Durante la pandemia, los hospitales enfrentaron problemas con el suministro de equipos de protección personal, escasez de personal y hospitalizaciones de pacientes más largas. Los hospitales también trataron a pacientes más enfermos que tuvieron que usar dispositivos médicos, como catéteres y respiradores mecánicos, con más frecuencia y por más tiempo. Es probable que el impacto de la pandemia causara un aumento de las infecciones asociadas a la atención médica y resistentes a los antimicrobianos.(30,31)

Discusión

Debido al uso indiscriminado de antibióticos años atrás, y actualmente, gracias a la desinformación y fácil acceso del paciente a antibióticos de libre venta en farmacias, el consumo de antibióticos para tratar infecciones virales, como fue en el caso del brote de COVID-19, que, durante la primera ola de infecciones, se pensaba que antibióticos como la azitromicina tenían cierto grado de antiviralidad o que incluso podían servir como antiinflamatorios, provocando que el tratamiento empírico para COVID-19 sea enfocado en el tratamiento sintomático adicionando el uso antibiótico. Provocando que bacterias como las antes mencionadas causen infecciones secundarias bacterianas al paciente COVID-19 positivo. Cabe recalcar que en muchos de los casos donde se usaron antibióticos a nivel hospitalario, fue debido a que el paciente permanecía demasiado tiempo encamado, o conectado a una máquina de soporte ventilatorio provocando infecciones micóticas o bacterianas que debían ser atendidas a tiempo.

Conclusiones

- El uso indiscriminado de antibióticos a lo largo de los años ha causado resistencia importante en gran parte de la población, provocando cuadros complicados causados por infecciones bacterianas multirresistentes.
- El uso de antibióticos no tenía validez en infecciones por COVID-19 salvo que el paciente infectado haya presentado signos y síntomas de coinfecciones bacterianas.
- El uso de antibióticos se traduce en un peor pronóstico para el paciente hospitalizado con diagnóstico de COVID-19 virus identificado.
- En países en vías de desarrollo, debido a la poca educación que reciben los pacientes, y pobre apego terapéutico provoca el aumento de bacterias multidrogoresistentes.

Referencias

1. Choudhury S, Medina-lara A, Smith R. Antimicrobial resistance and the COVID-19 pandemic. *Bull World Heal Organ* 2022; 2022;2019:2019–20.
2. Mendelson M. BSAC Vanguard Series: Inequality and antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(2):277–8.
3. Covid- E. El COVID-19 hace retroceder el progreso en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos en los EE . UU . 2022;1–3.
4. Pan American Health Organization. El impacto de la COVID-19 en la resistencia antimicrobiana - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. 2021;19:1–8. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2021-impacto-covid-19-resistencia-antimicrobiana>
5. Usman M, Farooq M, Hanna K. Environmental side effects of the injudicious use of antimicrobials in the era of COVID-19. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020;745:141053. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141053>
6. Pérez de la Lastra JM, Anand U, González-Acosta S, López MR, Dey A, Bontempi E, et al. Antimicrobial Resistance in the COVID-19 Landscape: Is There an Opportunity for Anti-Infective Antibodies and Antimicrobial Peptides? *Front Immunol.* 2022;13(June):1–13.
7. Shomuyiwa DO, Lucero-Prisno DE, Manirambona E, Suleman MH, Rayan RA, Huang J, et al. Curbing antimicrobial resistance in post-COVID Africa: Challenges, actions and

Impacto de la resistencia microbiana a antibióticos a causa de la pandemia del covid-19

- recommendations. *Heal Sci Reports*. 2022;5(5).
8. Kamara IF, Kumar AMV, Maruta A, Fofanah BD, Njuguna CK, Shongwe S, et al. Antibiotic Use in Suspected and Confirmed COVID-19 Patients Admitted to Health Facilities in Sierra Leone in 2020–2021: Practice Does Not Follow Policy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7).
 9. Sulayyim HJ Al, Ismail R, Hamid A Al, Ghafar NA. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19).
 10. HIRIS. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana 2021. *Hiris* [Internet]. 2021; Available from: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/10/Informe-RAM-2021.pdf>
 11. Boyanova L, Markovska R, Mitov I, Gergova R. Non-viral infections and antimicrobial resistance in the time of COVID-19: what to expect? *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2022;15(8):907–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2108403>
 12. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
 13. Mabrouk DM. Antimicrobial peptides: features, applications and the potential use against covid-19. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2022;49(10):10039–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07572-1>
 14. La APOR. PANDEMIA DE COVID-19. *Organ Panam la salud*. 2021;16.
 15. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692–9.
 16. Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, Borrazzo C, Oliva A, Alessandri F, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection* [Internet]. 2022;50(1):83–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01643-4>
 17. Rizvi SG, Ahammad SZ. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci Total Environ* [Internet]. 2022;807:150873. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150873>
 18. Cappelli F, Longoni O, Rigato J, Rusconi M, Sala A, Fochi I, et al. Suspect screening of wastewaters to trace anti-COVID-19 drugs: Potential adverse effects on aquatic

Impacto de la resistencia microbiana a antibióticos a causa de la pandemia del covid-19

- environment. *Sci Total Environ* [Internet]. 2022;824:153756. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153756>
19. Seethalakshmi PS, Charity OJ, Giakoumis T, Kiran GS, Sriskandan S, Voulvoulis N, et al. Delineating the impact of COVID-19 on antimicrobial resistance: An Indian perspective. *Sci Total Environ* [Internet]. 2022;818:151702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151702>
20. Sharma S, Barman P, Joshi S, Preet S, Saini A. Multidrug resistance crisis during COVID-19 pandemic: Role of anti-microbial peptides as next-generation therapeutics. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2022;211(August 2021):112303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112303>
21. Zhou SYD, Lin C, Yang K, Yang LY, Yang XR, Huang FY, et al. Discarded masks as hotspots of antibiotic resistance genes during COVID-19 pandemic. *J Hazard Mater* [Internet]. 2022;425(September 2021):127774. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127774>
22. Kang Y, Chen S, Chen Y, Tian L, Wu Q, Zheng M, et al. Alterations of fecal antibiotic resistome in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2022;240(November 2021):113882. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113882>
23. Floridia M, Giuliano M, Monaco M, Palmieri L, Lo Noce C, Palamara AT, et al. Microbiologically confirmed infections and antibiotic-resistance in a national surveillance study of hospitalised patients who died with COVID-19, Italy 2020–2021. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):1–9.
24. El-Ansary A, Balto H, Al-Hadlaq SM, Auda SH, Marraiki N. Control of antibiotic resistance and superinfections as a strategy to manage COVID-19 deaths [Internet]. *Data Science for COVID-19: Volume 2: Societal and Medical Perspectives*. Elsevier Inc.; 2021. 507–530 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-90769-9.00016-5>
25. Singulani JL, Silva DL, Lima CM, Magalhães VCR, Baltazar LM, Peres NTA, et al. The impact of COVID-19 on antimicrobial prescription and drug resistance in fungi and bacteria. *Brazilian J Microbiol* [Internet]. 2022;19:25–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00818-x>

Impacto de la resistencia microbiana a antibióticos a causa de la pandemia del covid-19

26. Meschiari M, Onorato L, Bacca E, Orlando G, Menozzi M, Franceschini E, et al. Long-Term Impact of the COVID-19 Pandemic on In-Hospital Antibiotic Consumption and Antibiotic Resistance: A Time Series Analysis (2015–2021). *Antibiotics*. 2022;11(6).
27. Rizvi A, Saeed MU, Nadeem A, Yaqoob A, Rabaan AA, Bakhrebah MA, et al. Evaluation of Bi-Lateral Co-Infections and Antibiotic Resistance Rates among COVID-19 Patients in Lahore, Pakistan. *Med*. 2022;58(7).
28. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(4):520–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
29. Murillo-Zamora E, Trujillo X, Huerta M, Mendoza-Cano O, Guzmán-Esquivel J, Guzmán-Solórzano JA, et al. Empirical Antibiotic Prescribing in Adult COVID-19 Inpatients over Two Years in Mexico. *Antibiotics*. 2022;11(6):1–7.
30. Despotović A, Barać A, Cucanić T, Cucanić K, Stevanović G. Antibiotic (Mis)Use in COVID-19 Patients before and after Admission to a Tertiary Hospital in Serbia. *Antibiotics*. 2022;11(7):4–11.
31. Mondal UK, Haque T, Biswas MAAJ, Satter SM, Islam MS, Alam Z, et al. Antibiotic Prescribing Practices for Treating COVID-19 Patients in Bangladesh. *Antibiotics*. 2022;11(10):1–14.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).